

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

## **FLÚOR (F)**

por

JM DE GANDARIAS, E SABINO, FJ GOIRIENA DE GANDARIAS, I SOLER, PF SILVEIRA, GA ORTIZ

## **BORO (B)**

por

JM DE GANDARIAS, E SABINO, PF SILVEIRA, GA ORTIZ



BILBAO

MMIII

*PUBLICACIONES CIENTÍFICAS: MONOGRAFÍAS*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



## ***FLÚOR (F)***

JM DE GANDARIAS, E SABINO, FJ GOIRIENA DE GANDARIAS, I SOLER, PF SILVEIRA, GA ORTIZ

### **SUMARIO**

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. DATOS DE INTERÉS**
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA**
- IV. REQUERIMIENTOS DE FLÚOR**
- V. HOMEOSTASIS**
  - A. *Absorción*
  - B. *Circulación*
  - C. *Distribución*
  - D. *Excreción*
- VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL FLÚOR**
  - A. *Osteogénesis y osteolisis*
    - A1. *Matriz osteoide o matriz orgánica*
    - A2. *Mineralización*
  - B. *Odontogénesis*
    - B1. *Proteínas de la matriz dentaria*
- VII. CARENCIA EN FLÚOR**
- VIII. TOXICIDAD EN HUMANOS**
  - A. *Toxicidad aguda en humanos*
    - A1. *Por ingestión*
    - A2. *Por inhalación*
  - B. *Toxicidad crónica: fluorosis ósea*
    - B1. *Fluorosis endémica*
    - B2. *Fluorosis ósea profesional*
- IX. TOXICIDAD EN ANIMALES: FLUOROSIS**
- X. EVALUACIÓN**
- XI. DETERMINACIÓN ANALÍTICA DEL FLÚOR**
- XII. BIBLIOGRAFÍA**

## I.— INTRODUCCIÓN

Los primeros conocimientos sobre este oligoelemento proceden de la patología. Por una parte, en la década de los **30** del siglo **XIX** se detectó una intoxicación que dañaba huesos y dientes (v. ap. **VIII**) en el ganado que consumía hierbas y forrajes con alto contenido en flúor, a la que se denominó **fluorosis**. Análogamente, siglo y medio después, Desai y cols (**1986**) detectaron casos equivalentes tanto en personas expuestas largo tiempo al polvo y/o humos contaminados con altas concentraciones de flúor (**fluorosis profesional**); y también en comarcas endémicas (v. ap. **VII-B**), donde la población consume agua y alimentos vegetales procedentes de terrenos con alto contenido en flúor (**fluorosis endémicas**), dejando graves secuelas (v. ap. **VII-B**) sobre huesos y articulaciones: deformaciones óseas paralizantes, compresiones vertebrales sobre la médula espinal y restricción funcional articular severa.

Hay datos recientes (Ado y Tamer, **2003**) sobre la *densidad mineral ósea (BMD)* en **mujeres postmenopáusicas precoces** afectas de **fluorosis esquelética endémica** (v. ap. **VII-B**). La medida de la **BMD** es un arma valiosa para el diagnóstico y seguimiento de esta afección invalidante.

Por otra parte, la prevalencia de **fluorosis dental** viene aumentando en Norteamérica y países occidentales (Warren y Levy, **2003**), lo que obliga a tomar medidas preventivas-restrictivas sobre: control de fluoruros en las agua potables, rebajando el nivel de fluoruración (Levy, **2003**); y sobre todo, reduciendo la ingesta de flúor en la infancia.

Y en sentido opuesto, se evidenció una correlación entre la *incidencia de caries y escasez de flúor en el agua de bebida de numerosas poblaciones*. Afortunadamente, todo esto se corroboró además tras la prodigiosa contraprueba del uso creciente de pastas dentífricas fluoruradas (v. ap. **II**) y la **fluoruración** (v. ap. **III**) del agua potable (**WHO** u **OMS, 1984**), que repercutió en una drástica remisión de esta patología dental.

Como señalan Hodge y Smith (**1981**) el flúor muestra una apetencia específica extraordinaria por el sistema osteodentario. En cuanto a la nutrición se refiere, *el flúor según Anke y cols (1991) es un oligoelemento esencial para el crecimiento y desarrollo de algunas especies animales*. Mas, en la especie humana continúa siendo muy debatida la **esencialidad nutritiva del flúor** (**WHO, 1984, 1986**). Otra cosa es el innegable aporte beneficioso de fluoruros y fluorofosfatos para la protección dental y resistencia a las caries. Y también, un criterio prácticamente unánime defiende que un aporte discreto de flúor retarda-inhíbe una acelerada-intensa desmineralización del sistema óseo.

## II.— DATOS DE INTERÉS

Flúor (**F**) es un gas halógeno, amarillo-verdoso pálido de olor penetrante-irritante para: piel, ojos y vías respiratorias. Masa atómica, **18,998**; número atómico, **9**. Auque ampliamente distribuido en la naturaleza, no existe como tal elemento **F** debido a su alto poder de reacción (Fuwa, **1981**), sino en combinación como diversos compuestos extraordinariamente peligrosos:

**Fluoruro de hidrógeno o ácido fluorhídrico (HF)**, incoloro, muy tóxico, irritante-queманte-necrosante; **fluoruro sódico (NaF)**, muy soluble en el agua; **fluoruro estannoso (SnF<sub>2</sub>)** y monofluorofosfatos, muy utilizados como dentífricos y colutorios para enjuagues preventivos de caries dentales; fluoruro potásico (**KF**); **fluorita o fluoespato (CaF<sub>2</sub>)**; **criolita o fluoralumina-to sódico (Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>)**, primera materia para la producción de aluminio; monofluorofosfatos; fluorapatita u ortofosfato tricálcico-fluoruro cálcico **3Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-CaF<sub>2</sub>**, constituyente de fosfatos rocosos, frecuentemente implicado en la polución-producción de **fluorosis endémicas** (v. ap. **VIII-A**). Los compuestos fluorurados de silicio se utilizan en la fluoruración de las aguas (v. ap. **III**).

Los fluoruros sódico y potásico (solubles) son mucho más tóxicos que los fluoruros cálcico y de aluminio (insolubles).

Elementos metabólicos sinérgicos del **F**: **Mo**, **Fe**. Antagonistas: **Cl**, **Na**, **Ca**, **Mg** y **Al**. Isótopo: **<sup>18</sup>F (3,2 horas)**.

**Contenido total de Flúor (CTF), 2,5-6,5 mg/70 Kg de peso; 36-93 mcg/Kg de peso.**

## III.— FUENTES EN LA NATURALEZA

Como señalábamos al inicio del apartado precedente, el flúor está ampliamente distribuido en la naturaleza en forma de diversos compuestos; pero, no como **F** libre, considerando su alto poder de reacción.

Tabla 1.— Contenido en mcg de fluoruro por 100 g. de porción comestible

Animales	mcg	Vegetales	mcg
Bacalao fresco	700	Soja en grano	130
Arenque ahumado	350	Berros, miel	100
Cangrejo enlatado	200	Almendras	90
Clara de huevo	150	Rábanos	80
Pollo	140	Harina integral	70
Cordero (costillas), huevo entero	120	Cebolla, Guisantes, judías secas	60
Ternera	90	Berenjena, zanahoria	40
Ostras	65	Pomelo	36
Yema de huevo	59	Avellanas, nabos	30
Gambas	44	Avena, cerezas	25

El agua es el principal producto que aporta habitualmente fluoruros; y obviamente más, si es un agua *ya* tratada con fluoruros (**WHO u OMS, Organización Mundial de la Salud, 1984**); de los que uno de los más utilizados es un compuesto fluorurado de silicio. Para una prevención eficaz frente a la caries dental, sobre todo en el período de desarrollo dental, es aconsejable que la fluoruración alcance una concentración final en este líquido **1-2 mg/L (1-2 ppm)**.

Respecto al contenido de flúor en alimentos (véase Tabla 1); considerando la nutrición humana hay que consignar la riqueza en fluoruros tanto en el reino vegetal -manzanilla, té y algas marinas- como en el reino animal -en harinas de pescado y huesos.

#### IV— . REQUERIMIENTOS DE FLÚOR (v. tabla 2 )

Es muy conveniente que el aporte suficiente de flúor (v. tabla 2 y columna primera de tabla 3) esté garantizado desde la vida intrauterina, ya que el fluoruro atraviesa la barrera placentaria, pudiéndose, de este modo, prevenir la **osteoporosis** (v. ap. VII), una afección propia-típica de la menopausia.

El aporte apropiado de fluoruros garantiza una protección contra las caries. Pero, el aporte excesivo de fluoruros en lactantes y niños menores de **6** años, etapa crucial para la formación dentaria, puede generar **fluorosis dental**.

*Igualmente se ha comprobado que las aves alimentadas con dietas abundantes en este mineral ponen huevos con una yema especialmente rica en flúor.*

Tabla 2.— Requerimientos diarios de fluoruro \*

Grupos	Edad
Lactantes (< 6 meses)	0,22 mg/Kg/día
Niños ( 6 meses-6 años)	0,12 mg/Kg/día
Niños (7- 14 años)	0,5-2,5 mg/día
Adolescentes	1,5-2,5 mg/día
Adultos	1,5-3,5 mg/día

Datos basados en: European Commission , Health and Consumer Protection Directorate - General, Scientific Committee and Food , 2003.

\*Recientemente se ha sustituido el título de RDA por el actual de **Reference Nutrient Intakes (RNI)**, que hace referencia a la proporción o cantidad de un nutriente valedero para un 97 % de la población.

**La aportación de flúor en los animales proviene habitual y normalmente: 1)**, del agua de bebida, cuya concentración debe ser de **1-2 ppm** de flúor; **2)**, de origen vegetal (piensos y forrajes), con una concentración de **1-3 ppm**; **3)**, de procedencia animal con **1-4 ppm**, si no contiene huesos; **4)**, de la ingesta de harina de huesos muy rica en flúor, que por vía digestiva aporta la máxima proporción y cuantía de este mineral.

*Está comprobado que las aves alimentadas con dietas apropiadas de fluoruros ponen huevos con una yema suficientemente rica en flúor.*

## V.— HOMEOSTASIS

En la regulación del contenido total de flúor (CTF) en el organismo así como de su concentración en sangre juegan un rol destacado: la absorción, la eliminación renal (v. ap. D) y el depósito ósteo-dentario, donde se deposita más del **90%** del flúor, sobretudo el fluoruro cálcico (v. ap. C).

### A. ABSORCIÓN

Tiene lugar (fig. 1) mayoritariamente en **intestino delgado**, aunque en el hombre es también significativa su absorción en **estómago**; y en animales poligástricos, en el **rumen** (fig. 2). La absorción es precoz y cuantiosa, hasta un **90%** de lo ingerido, con un pico de concentración máxima en plasma en menos de **30 min**; y sobre todo, si el compuesto de flúor es muy soluble en agua; y por ende, soluble en el medio gastrointestinal, cual es el caso del fluoruro sódico. *La presencia de aluminio restringe drásticamente la absorción de flúor, circunstancia aprovechable para prevenir y/o combatir la intoxicación por flúor* (v. aps VIII y IX).

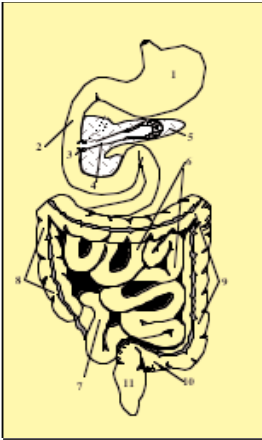


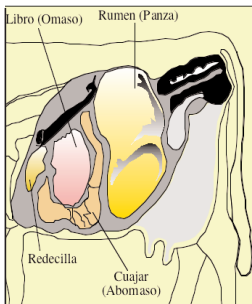
Fig. 1.- ABSORCIÓN DE FLÚOR EN HUMANOS Y ANIMALES MONOGÁSTRICOS. (Consúltese texto, ap. V-A). 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

La absorción preferente-predominante corresponde a ciertos fluoruros: de sodio (**NaF**), potasio (**KF**) y fluorosilicato sódico (**Na<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>**); resulta, en cambio, escasa la absorción de fluoruro

cálcico (**CaF<sub>2</sub>**), fluoroaluminato de sodio (**Na<sub>2</sub>AlF<sub>6</sub>**) y de fluoroapatita (véase su estructura en ap. II), abundante en la harina de huesos. Como antagonistas a la absorción del flúor destacan el **Ca**, **Mg** y **Al**.

El proceso absorptivo del flúor (fig. 3) en el tubo digestivo (1) se efectúa, indistintamente, como **transporte activo**, según Sato y cols (1986) y en forma de **difusión pasiva**, según Paolaggi (1991), adentrándose (2) en los **enterocitos**, **células gástricas** y **células ruminales**, desde donde pasa, sucesivamente, al **líquido intersticial**(3) y a la **sangre**(4). Posteriormente, He y cols (1998), han demostrado que el **flúor** se absorbe en el conejo común a través de la membrana con borde en cepillo de los enterocitos mediante un mecanismo de

**difusión facilitada** por una **proteína transportadora** ("carrier").



Conviene asimismo aludir a la absorción o inhalación del flúor por vía pulmonar (WHO, 1984), que acaece en recintos industriales polucionados, cuya atmósfera contiene altas proporciones de este gas causante de una invasión diaria en el organismo superior a los **5 mg**. Y también, significar que el flúor como la urea son sustancias que rebasan cualquier membrana, incluida la pla-

Fig. 2.- ABSORCIÓN EN ANIMAL POLIGÁSTRICO (Consúltese texto, ap. V).

son sustancias que rebasan cualquier membrana, incluida la pla-

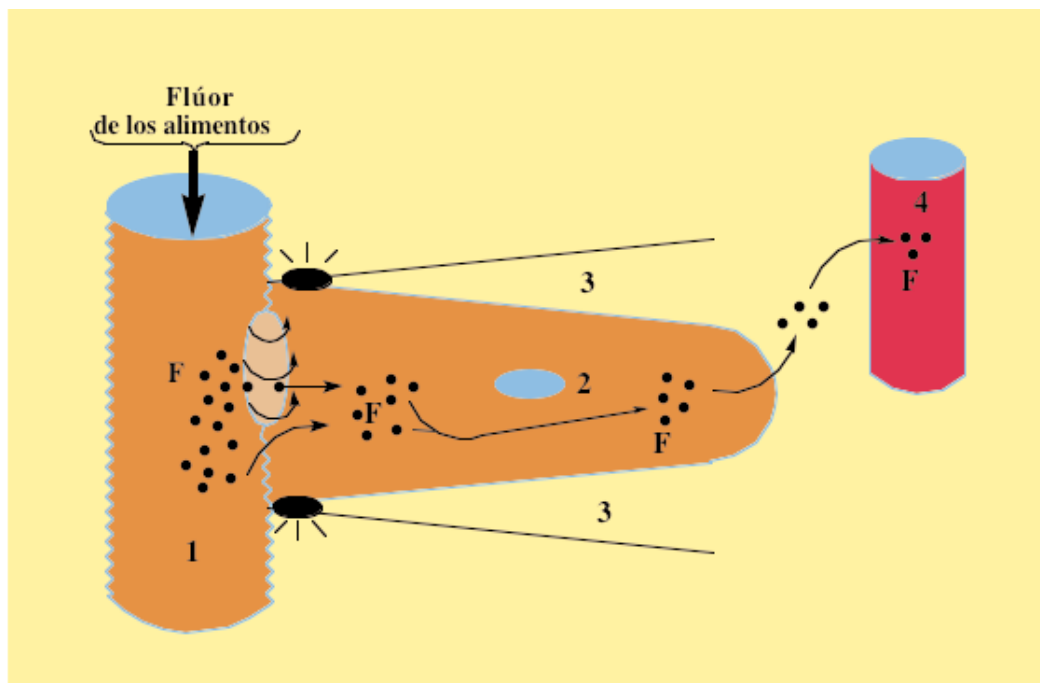


Fig. 3.-HOMEOSTASIS DEL FLÚOR . (Consúltese texto, ap. V).

centaria, circunstancia aprovechable para administrar suplementos de fluoruro a la madre gestante, adelantándose así a prevenir la caries dental de los niños, becerros, corderos, etc.

### B. CIRCULACIÓN.

En el **plasma**, el flúor circula en dos formas principales: una, la **fracción inorgánica** o **fluoruremia**, verdadera forma activa, resultante de la reacción precoz y mayoritaria con el calcio del plasma, formándose fluoruro cálcico ( $\text{CaF}_2$ ), cuyo nivel varía ampliamente, desde **0,4-0,6 mM/L** hasta **5** o más mmol/L; y otra, la **fracción orgánica**, no ligada a proteínas, presente como ácidos grasos fluorurados.

La fluoremia guarda estrecha correlación con la concentración de fluoruros en el agua que se consume (v. ap. III); y más aún con el depósito osteodentario y la excreción urinaria o **fluoruria**. En todo caso, la fluoremia es un buen indicador, pues refleja de inmediato la entrada de flúor, sea por ingestión o absorción digestiva, sea por inhalación. En la mujer y hembras de animales en general, la **fluoremia** asciende en los casos de **osteoporosis** (v. ap. VII), tanto por la **osteolisis** reinante como por descenso de la **fluoruria**.

### C. DISTRIBUCIÓN

El fluoruro cálcico circulante en plasma se distribuye en su casi totalidad por los tejidos duros, **huesos** y **dientes**, asentándose en su trama cristalina e incorporándose a la **hidroxiapatita**

formándose la **fluoroapatita**, al sustituir el grupo **OH** de la **apatita** por **F** (véase su estructura en apartado **II**). *En definitiva, los cuatro minerales: flúor, calcio, fosfato y magnesio, se depositan mayoritariamente en hueso y dientes.* El depósito de flúor en el hueso aumenta con la edad del individuo. La concentración de flúor se expresa en ppm (mcg/g) de cenizas del hueso: su cuantía normal en el ganado vacuno es de **350-700** ppm; y en el ovino, de **300-600**. En el **líquido cefalorraquídeo**, la concentración de flúor se aproxima al **50 %** de la fluoremia (v. ap. **B**). En el cabello, los valores publicados son muy dispares, entre **1,9-6,5** mcg/g (**100-350** nM/g)

Los tejidos blandos, en cambio, como placenta y riñón almacenan discretas proporciones de fluoruros cálcico y magnésico, dado que el flúor atraviesa y/o recorre, con toda facilidad estas estructuras reaccionando con dichos elementos. Otras estructuras blandas, como la aorta y tendones también acumulan pequeñas proporciones de fluoruros por la presencia abundante de **Ca** y **Mg** en las mismas. *El depósito cuantioso de fluoruro cálcico en partes blandas origina **calcinosis**.*

#### D. EXCRECIÓN

En situación normal, la vía principal de evacuación del flúor es la orina (v. ap. **X**), en donde su concentración depende tanto del aporte que ingrese por absorción como del depósito de fluoruros en huesos y dientes. Por tanto, el triángulo absorción - depósito osteodentario - evacuación renal (**fluoruria**) constituye el eje de su **homeostasis**, aunque ¡con esta matización! : no menos del **50 %** del flúor absorbido se excreta por la orina; lo que permanece en el organismo está almacenado en su casi totalidad en huesos y dientes.

#### VI.— ACCIÓN BIOLÓGICA DEL FLÚOR

Desde el punto de vista de la nutrición, el **flúor** es un oligoelemento esencial para el crecimiento-desarrollo de la rata (Anke y cols, **1991**), pero no hay certeza de que lo sea también para la especie humana. Otro dato a consignar a este respecto son los resultados experimentales de Hoshi y cols (**1998**) sobre la influencia coadyuvante del flúor al poder inmunitario de aves frente a ciertos antígenos: la **ingestión de flúor** incrementaba significativamente la concentración del anticuerpo **IgG** en el suero sanguíneo de pollos a los que se administraba el antígeno **seroalbúmina bovina (BSA)**.

Sin embargo, donde el flúor alcanza su mayor efecto es sobre huesos y dientes. En primer lugar, constatemos que el hueso es una estructura viviente, rígido-elástica, constituida por una **matriz osteoide** o **matriz orgánica** endurecida por su riqueza mineral, abundante en sales fosfocálcicas y otras (v. ap. **A2**). Atendiendo a su constitución, se distinguen dos variedades: el **hueso compacto** o **cortical**, denso y poco activo metabólicamente y el **hueso esponjoso** o **trabecular**. El **hueso** consta de: **osteoblastos**, **osteoclastos** y **osteocitos**; **matriz osteoide**; y **minerales**, pues el organismo almacena en el hueso cuantiosas proporciones de flúor; calcio; fosfato y magnesio (v. tabla **3**).

Tabla 3.— Concentraciones (%) de los principales minerales del hueso

Flúor	Calcio	Fosfato	Magnesio
>95	90	80	70



Como estructuras vivientes, los huesos y dientes están sujetos a dos procesos importantes: uno, de **modelado**, con su crecimiento y configuración durante la infancia y adolescencia; otro, durante toda la vida, de **remodelación**, consistente en operaciones tanto de reabsorción mediante **osteolisis** y/o **odontolisis** como de reparación (reconstrucción) mediante **osteogénesis** y/o **odontogénesis** (v. aps. inmediatos y sucesivos).

#### A. *Osteogénesis y osteolisis*

Los **osteoblastos activos**, ricos en *fosfatasa alcalina*, son reconocidos como **células osteogénicas**, que efectúan dos misiones cruciales: una, que tras experimentar su mitosis y alcanzar su plenitud al igual que los odontoblastos (v. ap. **B**) del sistema dentario, segregan componentes orgánicos, entre los que, a saber, destacan el colágeno, los lípidos y proteoglicanos de la **matriz extracelular (ECM)** no mineralizada, a la que se denomina habitualmente **matriz osteoide** y también matriz orgánica (v. ap. **A<sub>1</sub>**); otra, que actúan como mediadores de la mineralización (v. ap. **A<sub>2</sub>**) por depósito de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  y  $\text{F}^-$ . Así, resultan los **osteocitos**, que son osteoblastos recubiertos por una matriz mineralizada o calcificada.

Los **osteoclastos**, de procedencia varia (tejido conjuntivo, células hematopoyéticas, células mesenquimales), abundantes en *fosfatasa ácida*, son **células osteolíticas**, pues se encargan de la reabsorción-disolución (**osteolisis**) del hueso.

Un predominio de la **osteolisis** sobre la **osteogénesis** aboca a una pérdida sustancial de la masa ósea, de la que un ejemplo característico es la **osteoporosis** (v. ap. **VII**).

##### A<sub>1</sub>. *Matriz osteoide o matriz orgánica*

El **flúor**, insistimos una vez más, ejerce sus principales efectos sobre huesos y dientes, donde, como señalábamos líneas atrás, se deposita en máximas proporciones (v. tabla **3**). El **flúor** estimula la producción de la **matriz osteoide** o **matriz orgánica**, constituida (v. tabla **4**) por colágeno, con más del **80 %**, proteína que aunque poco fijadora de  $\text{Ca}^{2+}$ , conforma el armazón fundamental de la matriz osteoide, favoreciendo su síntesis el **calcitriol** (v. ap. **A<sub>2</sub>**); proteoglicanos, que mediante sus unidades de condroitin sulfato interaccionan con grupos ε-amino de **lisina** e **hidroxilisina** del colágeno al que confieren su firmeza y estabilidad. Otras proteínas: **osteocalcina** o **proteína Gla\*** (rica en ácido gamma-carboxiglutamato-ligadora de  $\text{Ca}^{2+}$ ), **trombospondina**, **fibronectina**, **osteonectina** y **osteopontina** (las cuatro son proteínas fijadoras de las células óseas a la matriz osteoide); **osteocalcina**, proteína fijadora de  $\text{Ca}^{2+}$ , también denominada **proteína Gla\* del hueso** o **BGP** (“Bone-Gla protein) por su contenido en **gamma-carboxiglutamato**; y **proteína Gla de la matriz MGP** (“Matrix Gla-protein”), más rica aún en **gamma-carboxiglutamato**.

##### A<sub>2</sub>. *Mineralización*

Sobre todo este material blando, que presta flexibilidad a la **matriz osteoide**, cursa la **mineralización** o depósito (v. tabla **4**) de sales fosfocálcicas, fluorofosfocálcicas y carbonatos: **hidroxiapatita**, **brushita** ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), **fluorapatita** (v. ap. **II**), fosfato octocálcico, más **carbo-**

**atos** de calcio, magnesio, sodio y potasio, confiriendo todos ellos la auténtica dureza y resistencia características de los huesos y dientes

**Tabla 4.— Componentes de la matriz osteoide**

<b>Matriz osteoide</b>	<b>Minerales</b>
Colágeno	Hidroxiapatita
Proteoglicanos	Brushita
Osteocalcina o Proteína Gla	Fluorapatita
Trombospondina	Fosfato octocálcico
Fibronectina	Carbonatos de Ca, Mg, Na y Mg
Fibronectina	—
Osteonectina	—
Osteopontina	—
BGP	—
MGP	—

Consultense apartados **II, VI-A1** y **A2**

Este proceso de **mineralización**, más conocido como **calcificación**, concierne a los huesos; y también a los dientes de los niños, becerros, corderos, cabritos, potros, lechones, etc., alcanzando suma importancia en la dentición y formación del **esmalte** o sustancia dura de sus dientes; no así, ya *tanto*, después de la dentición.

La **mineralización depende de la cantidad de  $Ca^{2+}$  y  $PO_4^{2-}$  disponibles en plasma y de medio ácido-base; un pH ácido torna soluble al  $Ca^{2+}$ , favoreciendo la osteolisis o reabsorción ósea, mientras que un pH alcalino favorece el depósito mineral sobre el hueso.**

Como sustancias que estimulan la mineralización (v. primera columna de la tabla **5**) o frenan la osteolisis, referimos las siguientes: **flúor**;  **$Ca^{2+}$**  y  **$PO_4$** ; **calcitonina (CT)**, producida por las **células parafoliculares** tiroideas, es una hormona dotada de la siguiente doble acción: **1)** decisiva para el crecimiento óseo, tanto por inhibición de la osteolisis o reabsorción ósea, como por estímulo de la osteogénesis (v. ap. **A1**), elaborándose más tejido óseo; **2)** incrementadora, al mismo tiempo, de la mineralización osteodentaria por aumento del aflujo de  $Ca^{2+}$  desde el plasma sanguíneo a huesos y dientes; **calcitriol (1,25-bis(hidroxi)-calciferol)**, el metabolito más significativo derivado de la **vitamina D**, inductor de la biosíntesis de **osteocalcina** (v. ap. **A1**), que propicia la disponibilidad de  $Ca^{2+}$  plasmático para el hueso, favorece la formación de una **proteína fijadora del calcio ("Ca-Binding Protein")** o proteína responsable de la absorción digestiva transmembrana de calcio y fosfato; y fomenta, además, la síntesis de colágeno; **vitamina K**, de la que depende la actividad de la **osteocalcina**, **BGP\*** y **MGPB\*\*** (v. ap. **A1**), al favorecer la gamma-carboxilación de estas tres proteínas a las que confiere la facultad de quelación o ligazón con  **$Ca^{2+}$** ; **prostaglandina E1**; **estrógenos** y, mejor aún, **estrógenos más progesterona**, razón por la que se recomiendan estas sustancias junto con fluoruro sódico y otras medidas para prevenir y, también, para tratar la **osteoporosis** motivada por la menopausia; **insulina**, que favorece tanto la

cartilagénea como la osteogénesis; **somatotropa** u hormona del crecimiento (**GH**), con efectos tanto sobre el crecimiento-desarrollo general como sobre el crecimiento del esqueleto.

Entre las sustancias que estimulan la osteolisis o inhiben la mineralización (v. segunda columna de la tabla 5), sobresalen las siguientes: **parathormona (PTH)**, **calcitriol**, **hormonas tiroideas (T3 y T4)**, **glucocorticoides** y algunas **citoquinas: interleucina-1 (IL-1)**, **factores de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** e **interferón  $\gamma$** , siendo este último tanto inhibidor de la osteolisis como estimulante de la síntesis de colágeno.

Entre las sustancias locales que intervienen en la remodelación ósea (v. tercera columna de la tabla 5) con operaciones, a lo largo de toda la vida, de osteogénesis y osteolisis, destacan las siguientes: **vitamina A (retinol)**, **factor transformante del crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ )**; **interleucina 1 (IL-1)**; **factores similinsulínicos de crecimiento ILGF-1 e ILGF-2**; **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**;  **$\beta$ 2-microglobulina** y los **factores de necrosis tumoral TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$** .

**Tabla 5 .— Agentes que favorecen y/o estimulan la modelación y remodelación del hueso**

Osteogénesis (Agentes)	Osteolisis (Agentes)	Remodelación (Agentes)
Flúor	PTH	Vit-A
Ca <sup>2+</sup>	Calcitriol	TGF- $\beta$
PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub>	IL-1
Calcitonina	Glucocorticoides	IGF-1
Vit-D-calcitriol	IL-1	PDGF
Osteocalcina	TNF- $\alpha$	$\beta$ 2-Microglobulina
rostaglandina E1	Interferón $\gamma$	TNF- $\alpha$
Ca-BP	—	TNF- $\beta$
Vit-K	—	—
Estrógenos + progesterona	—	—
Insulina	—	—
Somatotropa	—	—

La significación de los anagramas aparece en los apartados VI - A1 y A2 del texto.

## **B. Odontogénesis**

### *1. Proteínas de la matriz dentinaria*

Los **odontoblastos**, al igual que los **osteoblastos** (v. ap. A), segregan los componentes de la matriz extracelular (**ECM**) o **predentina** (estructura no mineralizada), entre los que destacan mayoritariamente el colágeno, proteoglicanos y lípidos. La transformación de predentina, no mineralizada, en **dentina**, ya mineralizada, es cuestión de horas, por depósito de cristales de apatita alrededor y entre las fibras de colágeno.

La dentina contiene dos proteínas importantes (Butler, 1998), ambas segregadas como una misma proteína originaria que se diferencian después en: **dentina fosfoproteína (DPP)**, también llamada fosforina, y dentina sialoproteína (**DSP**). La **DPP** contiene abundantes unidades de **fosfoserina** y de **ácido aspártico**, capaz de ligar grandes proporciones de iones calcio, por lo que esta proteína desempeña un papel crucial en la iniciación y promoción de la mineralización y también en la configuración de las piezas. La **DSP**, sólo presente en la dentina, elaborada por los **odontoblastos** y **preameloblastos** es una glicoproteína rica en ácidos aspártico y glutámico, ambos a cual más fijadores de  $\text{Ca}^{2+}$  sirviendo como excelentes quelatos .

## VII.— CARENCIA EN FLÚOR

La deficiencia de flúor repercute en un defecto del crecimiento y desarrollo así como una menor longevidad (Anke, Groppe y Krause, 1991). A este respecto, remitimos al lector al apartado **IV** sobre **requerimientos**, ya que las **caries dentales** e incluso las **deficiencias óseas (osteoporosis, otosclerosis)** por carencia de flúor, pero no por otras múltiples causas, han dejado de ser un problema en nuestra sociedad si se cumple la normativa allá transcrita. Sobre estos asuntos hay multitud de aportaciones, aludiendo en este momento a la de Rosalen y cols (1997).

La osteoporosis es un proceso con predominio progresivo de la osteolisis sobre la osteogénesis (v. ap. **VI-A**) que afecta a determinadas zonas del hueso con pérdida creciente de su característica resistencia rígido-elástica, en contraste con el resto del hueso que, aún, mantiene dentro de límites normales o cuasi normales sus proporciones entre matriz orgánica (osteóide) y riqueza mineral.

La merma considerable de masa ósea puede interpretarse como un predominio de la **osteolisis** sobre la **osteogénesis** (v. final del ap. **VI-A1**). Histológicamente, aparece más afectado el **hueso trabecular** o **esponjoso** que el **hueso compacto**, circunstancia que propicia especialmente las **fracturas de vértebras por aplastamiento**, como resultado de una gran compresión vertical. También son frecuentes las fracturas de cadera, fémur, húmero, cúbito y radio, particularmente en la articulación distal (fractura de Colles).

Entre las múltiples causas responsables de **osteoporosis**, mencionamos: una, harto frecuente, que surge durante la **menopausia**; otra, la que nos concierne, la **osteoporosis** por insuficiente aporte de fluoruro al organismo.

Clínicamente, los signos- síntomas más corrientes son: deformaciones de columna vertebral con acortamiento de la estatura por lordosis cervical y/o cifosis dorsal con dolor de espalda agudo y repentino, sobre todo a nivel dorsolumbar, zona de las vértebras afectas que se irradia lateralmente, pudiendo llegar al abdomen.

**Radiológicamente**, en humanos a nivel de columna vertebral destaca: una trabeculación vertical consecuente a la desaparición de gran parte de las trabéculas horizontales del hueso; varias vértebras en cuña, predominantemente en columna dorsal; biconcavidad de los cuerpos vertebrales; hundimiento vertebral de ambos platillos; marcado resalte de los contornos vertebrales como resultado de la baja densidad ósea de los cuerpos vertebrales. Un dato elocuente, según Duró

(1986) es la clara definición de la cresta ilíaca a través de la cuarta o quinta vértebras lumbares, ya que evidencia una marcada disminución de la densidad ósea de los cuerpos vertebrales de referencia. La **TAC** constituye una técnica refinada para la medición de la densidad ósea, especialmente de la columna vertebral.

**Bioquímicamente**, pueden orientar hacia el diagnóstico de una osteoporosis los siguientes datos: Aumentos de las relaciones **calcio/creatinina** e **hidroxiprolina/creatinina** en orina son expresivos del **balance negativo del calcio** y del **intenso ritmo de osteolisis o reabsorción ósea**; **hipofluoremia** e **hipofluoruria** junto con **hipercalcemia**, **hiperfosfatemia** también, pueden constituir un dato apreciable, aunque no tan significativo como los aumentos de las dos relaciones primeras.

Como recomendaciones terapéuticas se aconseja la administración diaria de: **50 mg** de fluoruro sódico o **200 mg** de monofluorofosfato sódico (no administrables en caso de insuficiencia renal o de osteomalacia), más **1 g** de calcio; **colecalfiferol (vitamina D<sub>3</sub>)**, **50.000 UI** **2** veces/semana; calcitonina, **100 UI**, **10** días seguidos al mes, más **1 g** de calcio (esta medida puede ser más útil en niños osteoporóticos; ejercicio físico; y en el caso de menopausia coexistente, **estrógenos + progesterona**, a dosis ponderadas por un especialista.

### B. *Otospongiosis-Otosclerosis*

**Esta patología afecta tanto al oído medio consecuente a un bloqueo de la platina del estribo a nivel de la ventana oval, como de la cóclea, a lo que se debe la sordera por merma o pérdida de la percepción acústica.**

Evoluciona en tres fase: **vascular**, de **otospongiosis** y de **otosclerosis**; de estas dos últimas, que son las más significativas por su mayor pérdida de masa ósea. Entre otros remedios propuestos para tratar esta patología, referimos como terapia actual la administración de **50 mg** diarios de fluoruro sódico por vía oral.

## VIII.— TOXICIDAD EN HUMANOS

En humanos, el riesgo de contraer fluorosis, salvo intoxicación accidentales por ingestión de venenos (raticidas), surge especialmente en trabajadores de factorías dedicadas a la producción de cerámica, vidrio, industrias siderometalúrgicas, fundiciones de aluminio, producción de fertilizantes, etc.

### A. *Toxicidad aguda en humanos*

#### A1. Por ingestión

Causada voluntariamente con fines suicidas o por accidente, al ingerir preparados de uso doméstico: insecticidas, fungicidas, herbicidas y otros preparados corrosivos que contienen alguno de los siguientes productos: fluoruros, ácido fluorhídrico, tetrafluoruro de silicio, fluosilicatos, etc. Dosis letal para una persona de **70 Kg** de peso, a partir de **2, 5 g** de fluoruro.

El cuadro clínico agudo tras la ingestión por el adulto de unos **150** mg de fluoruro no es típico, pues cursa con manifestaciones comunes a intoxicaciones superponibles causadas por otros agentes (mercurio, arsénico, bario, etc.), manifestándose por: sialorrea, anorexia, náuseas, vómitos, necrosis mucosa gastrointestinal con incontinencia fecal y urinaria, disnea, cianosis, espasmos musculares, parálisis, alteraciones cardiovasculares, shock y coma.

### A2. Por inhalación

Poco frecuente, suele acaecer en casos de accidente por inhalación cuantiosa de flúor ( $F_2$ ) o derivados como **óxido de flúor ( $F_2O$ )**, **fluoruros**, **ácido fluorhídrico (HF)**, etc. Cursa con una grave afectación del aparato respiratorio manifestada por intensa irritación, sensación de ahogo, estertores, edema pulmonar e incluso, muerte. Asimismo, pueden afectar a la piel con graves quemaduras.

Entre las complicaciones por alteraciones bioquímicas, destaca: la fibrilación ventricular con estado de shock resultante de la hipopotasemia causada por sustracción de iones  $K^+$  al formarse compuestos fluoropotásicos; y parálisis por alteración del ciclo excitación/reposo neuronal al perturbarse las travesías iónicas transmembrana de  $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ .

### B. Toxicidad crónica: fluorosis ósea

Resultante de la prolongada ingestión o inhalación de dosis subletales, conducente a la aparición respectiva de **fluorosis endémica** o de **fluorosis profesional**. En ambas formas, la patología de fondo es la **fluorosis ósea**. Esta patología se agrava, sobre todo en los niños, por la hiponutrición y especialmente por la deficiencia proteica, lo que afecta al crecimiento y desarrollo así como al sistema inmunitario de estos pacientes.

#### B1. Fluorosis endémica

Causada por ingestión persistente de agua con alta tasa de fluoruro(s) o infusiones de té. Según la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** se consideran concentraciones altas de fluoruros en el agua de consumo las comprendidas entre **2-10** mg/L.

Hay **zonas endémicas**, así definidas por la elevada concentración de fluoruros en las aguas de consumo. Y también hay poblaciones con toda una tradición habitual y frecuente toma de té: China, India, Países árabes y orientales, en general.

La **fluorosis endémica** es particularmente dañina en los niños, pues los afecta con severas deformaciones invalidantes: **piernas arqueadas**, **tibias en sable**, **exóstosis** a nivel articular y desviaciones de columna vertebral con signos de compresión meduloespinales causantes de signos neurológicos importantes: neuralgias, parestias y parálisis, más alteraciones del equilibrio y la marcha.

Una particularidad importante es la **fluorosis dentaria** (v. fig. 4), una dolencia manifiesta por dientes moteados, que afecta al **esmalte** y **dentina** subyacente, especialmente, de los **ameloblas-**



FIG. 4.- FLUOROSIS DENTAL ENDÉMICA POR CONSUMO DE AGUA CON ALTO CONTENIDO EN FLÚOR. (Prof. Iñaki Soler); Consúltese ap. VIII-B1

tos que *retardan su mineralización*, por lo que cuando los dientes brotan ya son incompetentes en diversos grado, por defecto en su dureza y resistencia.

Akdo y Tamer (2003) han detectado una mayor densidad mineral ósea (BMD) en las vértebras lumbares L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>, así como en **cuello** y **trocánter del fémur**, de mujeres turcas afectas de menopausia precoz, hallando una correlación positiva entre dichos datos patológicos y sus concentraciones séricas de fluoruros.

### B2. Fluorosis ósea profesional

Esta afección se ceba en los trabajadores dedicados a: la fabricación de aluminio a partir de la **criolita** (v. ap. II) así como a la producción de superfosfatos y de magnesio. El cuadro clínico se caracteriza por gran condensación-espesamiento y desmineralización de los huesos, especialmente de vértebras y huesos pelvianos, lo que genera deformaciones invalidantes de columna vertebral con poliartralgias y movimientos penosos e inadecuados. El diagnóstico radiológico evidencia los signos ósteoarticulares precitados. La biopsia ósea acredita la condensación ósea trabecular.

Afortunadamente, en la actualidad, la mejora creciente de las condiciones higiénicas en los lugares de actuación de los trabajadores ha conseguido rebajar drásticamente la incidencia de dicha patología.

### B3. Fluorosis dentaria

Atribuible al consumo de agua con una concentración de fluoruros >2,5 mg/L, caracterizada por lesiones dentarias más o menos simétricas que muestran placas gredosas y manchas calizas blanquizas del esmalte dentario que se tornan pardoamarillentas, seguidas con el paso del tiempo, con dientes picados por orificios puntiformes y hasta pérdida de masa dentaria por caries avanzadas. La fluorosis afecta al **esmalte** y **dentina** subyacente durante la formación del diente, especialmente, a los **ameloblastos** que experimentan *retardo y/o inhibición en su proceso de mineralización*; consecuentemente, desde que los dientes brotan, ya son incompetentes por defectos tanto de su forma y tamaño como de su dureza y resistencia características. La dosificación del **F** en cenizas de hueso de los afectos de fluorosis endémica supera los **5.000 mcg/g**.

## IX.— TOXICIDAD EN ANIMALES: FLUOROSIS

La tolerancia al flúor es menor en los animales poligástricos que en los monogástricos. Y entre los primeros, el ganado vacuno es el más sensible. La fluorosis en terneros, por aporte prolongado en la dieta de **40 mcg/g (40 ppm)** puede causar alteraciones osteodentarias



FIG. 5. CASO DE FLUOROSIS ÓSEA EN BOVINOS (Aportación del Prof. Souza Graça. Belo Horizonte, MG). Consúltese texto (ap. IX).

(v. figs. 5 y 6), con exóstosis mandibulares y signos patológicos en los incisivos; en las vacas, su tolerancia es ligeramente mayor, resintiéndose, principalmente su coordinación neuromuscular y locomoción así como su producción de leche por aportes de flúor superiores a los 40 mcg/g antecitado.

Swarup y cols (1998) han publicado un artículo, comunicado que en un colectivo de ganado vacuno residente largo tiempo en un área próxima a una fundición de aluminio, emisora de vapores de fluoruros, surgió una patología osteodentaria, causada tanto por las emanaciones como por ingesta de pastos contaminados, con las siguientes características en gran parte de los animales: **fluorosis ósea**, con engrosamiento de metatarso, metacarpo, costillas y mandíbula; y **fluorosis dental**, desde moderada a severa. Entre los datos de laboratorio destacan: hiperfluoruria marcada (26,45 mcg/ml) en los animales más próximos a la citada fundición, y en el plasma de todos los afectados un aumento en la actividad de la fos-

**fatasa alcalina, fosfato inorgánico y creatinina**, junto con una marcada caída de la **triyodotiro-nina (T3)**.



FIG. 6. CASO DE FLUOROSIS DENTARIA EN BOVINOS (Aportación del Prof. Souza Graça. Belo Horizonte, MG). Consúltese texto (ap. IX).

La tolerancia al flúor en ganado ovino es mayor, hasta 150 mcg/g (150 ppm) en ovejas. Por encima de este valor, se acusan manifestaciones neuromusculares (cojera, rigidez muscular) y defectos en la producción y calidad de lana; en corderos, la tolerancia es menor, pero si ésta se sobrepasa surgen las supradichas alteraciones osteodentarias, sobre todo (exóstosis mandibulares) y otros signos patológicos ya referidos anteriormente.

En mamíferos monogástricos (ganado porcino y equino), las manifestaciones patológicas son un tanto semejantes a las de los animales poligástricos, sobre todo las lesiones osteodentarias. La tolerancia al flúor es mucho mayor en el cerdo, que soporta ingresos de este mineral a 150 mcg/g (150 ppm). El riesgo en porcinos surge con relativa frecuencia por tratamientos antiparasitarios con fluoruro sódico, sobre todo vermífugos intestinales (administración de fármacos ascaricidas...)



En aves, la tolerancia al flúor es desorbitante si se compara con la antecitada de los mamíferos. Obviamente, si se supera su límite además de la patología más o menos común referida líneas atrás, la repercusión distintiva se centra en la influencia negativa sobre el plumaje y la producción de huevos en su cantidad y calidad.

Pero, para comprobar la especificidad de esta patología, nada mejor que evaluar el contenido de flúor en plasma, orina y hueso (v. ap. **X**).

#### X.— EVALUACIÓN

Para detectar la situación de normalidad o anormalidad del **contenido total en flúor (CTF)**, véanse aps. **II** y **V**, de un organismo hay que evaluar distintos datos analíticos del contenido en flúor de la orina y de los huesos, además de los signos ostensibles que puedan mostrar como fluorosis dental, dientes moteados, desgaste exagerado de piezas dentales, osteofluorosis, engrosamientos óseos, frecuentes en mandíbula.

Como señalábamos en el apartado **IX**, tanto en el hombre como en los animales hay una correlación entre contenido de flúor en orina y aporte dietético de este mineral, hasta el punto de que normalmente se evacua por esta vía el **50 %** del mismo. En el ganado vacuno normal, la concentración de flúor en orina no supera los **4-5** mcg/ml. Valores por encima de **15-25** mcg/ml constituyen un índice motivador para ahondar en las exploraciones y en otro tipo de pruebas analíticas y clínicas. Una fluoruria superior a los **25** mcg/ml, ya revela una toxicidad indiscutible (v. ap. **IX**), lo más probable, una fluorosis.

Respecto al contenido de flúor en los huesos hay que diferenciar según de qué tipo de ganado se trata. Los valores de fluorosis son muy superiores en el vacuno que en el ovino. En el primero, se detectan niveles de flúor superiores a los **5** mg/g en el hueso compacto. En el ganado ovino, los niveles que desencadenan fluorosis rondan los **2-3** mg/g.

#### XI.— DETERMINACIÓN ANALÍTICA DEL FLÚOR

Para determinar la fluoremia o fracción inorgánica (v. ap. **V-B**) así como **fluoruria** (ap. **V-D**), los métodos potenciométricos con electrodo de fluoruro (cristal de lantano), son los preferidos, siguiendo la técnica de Singer y Armstron (**1968**), o la más perfeccionada de Fuchs y cols (**1975**). Para la valoración de los resultados obtenidos en los análisis del contenido en flúor, conviene atenerse a los datos transcritos en los apartados **V-B** y **X**.

#### XII.— BIBLIOGRAFÍA

Akdo M, Tamer N (**2003**). "Bone mineral density of spine and femur in early postmenopausal Turkish women with endemic skeletal fluorosis". *Int J Paediatr Dent* **13**: 85-92.

Anke M, Groppe B, Krause U (**1991**). *Trace elements in Man and Animals*: 26-9. Edit Menzilovic. B. Zagreb. IMI.

Butler WT (**1998**). *Eur J Oral Sci* **106**: 204-10.

- Coetzee CB, Casey NH, Meyer JA (1997). *Br Poult Sci* **38**: 597-602.
- Desai VK, Bhavsar BS, Mehta NR, Savena DK, Khantaria SL (1986). *Studies in environmental Science* Vol **27**: 193-99. Elsevier. Amsterdam
- Duró JC(1985). *Med Clín* **85**: 506-9.
- Dwevedi, Dey S, Swarup (1998). *Sci Total Environ* **27**: 105-9
- Fuwa K (1986). *Studies in environmental Science* Vol **27**: 3-14. Elsevier. Amsterdam.
- Fuchs C, Dorn D, Fuchs CA, Henning HV, McIntosh C, Scheler F (1975). *Clin Chim Acta* **60**: 157-67.
- García Beltrán L (1998). *Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos*: 261-74. Edit. por Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Barcelona
- Haraguchi H (1986). "Fluoride research". *Studies in environmental science* **27**:31-41. Elsevier, Amsterdam.
- He H, Ganapathy V, Isales PM, Whitford GM (1998). *Biochim Biophys Acta Biomembranes* **1372**: 244-54.
- Hodge HC, Smith F (1981). *Disorders of mineral Metabolism*. Vol **1** : 440-72. A. Press.
- Hoshi S, Saito N, Kusanagi K, Ihara T, Ueda S (1998). *Veterinary Immunology and Immunopathology* **63**: 253-63 .
- Janse van Rensburg SD, van der Merwe CA, Lighthelm AJ (1992). *J Dent Assoc Southafr* **47**: 445-9.
- Levy SM (2003). "An update on fluoride and fluorosis". *J Can Dent Assoc* **69**: 286-291.
- Martínez-Mier EA, Soto-Rojas AR, Urena-Cirett JL, Stookey GK, Dunipace AJ (2000). "Fluoride intake from foods beverages and dentifrice by children in Mexico". MEDLINE. *Community Dent Oral Epidemiol* **31**: 221-230.
- Osheim DL, Rasmusson MC (1998). *J AOAC Int* **81**: 839-43.
- Paolaggi S (1991). *Le Fluor et les oligoéléments in Medicine et Biologie* . Edit Chappuis, citado por García Beltrán.
- Rosalen PL, Bowen WH, Pearson SK (1997). *Arch Oral Biol* **42**: 317-22.
- Sato T, Yoshitake K, Hitomi G (1986). *Studies in environmental Science* Vol **27**: 325-32. Elsevier. Amsterdam.
- Swarup D, Dwived SK, Dey S, Ray SK (1988). *Indian J Animal Sciences* **68**: 605-8.
- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL (1998). *Brain Res* **784**: 284-98.
- Warren JJ, Levy SM (2003). "Current and future role of fluoride in nutrition". *Dent Clin North Am.* **47**: 225-43.
- WHO, 1984 (World Health Organization). *O.M.S.*, 1984 (Organización Mundial de la Salud) o Fluorine and Fluorides. Geneva. Vol **1**: 130

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



***BORO (B)***

JM DE GANDARIAS, E SABINO, PF SILVEIRA, GA Ortiz

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DATOS DE INTERÉS
- III. FUENTES DE BORO EN LA NATURALEZA
- IV. REQUERIMIENTOS DE BORO
- V. HOMEOSTASIS DEL BORO
- VI. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL BORO
- VII. CARENCIA DE BORO
  - A. *La deficiencia de boro afecta especialmente a la reproducción y desarrollo*
- VIII. CARENCIA DE BORO Y ENFERMEDAD DE KASHIN-BECK (KBD)
- IX. SUPLEMENTOS DE BORO
- X. TOXICIDAD DEL BORO
- XI. BIBLIOGRAFÍA

## I.— INTRODUCCIÓN

El **boro**, mineral indispensable para los vegetales, también podría ser considerado un oligoelemento esencial en humanos y animales al favorecer la absorción de calcio y magnesio, y restringir sus pérdidas por vía urinaria, conforme lo acreditan los siguientes datos:

Nielsen et al. (1987), demostraron (v. aps. **V** y **VIII**) que la suplementación de boro (3 mg/día) a mujeres postmenopáusicas que habían seguido una prolongada dieta escasa en este elemento, contribuía a prevenir la **osteoporosis**, al frenar la desmineralización ósea y pérdida de calcio por la orina, al tiempo que incrementaba el nivel de estrógenos circulantes en plasma. Asimismo, Hunt, Herbal y Nielsen (1997), demostraron incrementos en la absorción de calcio y magnesio en mujeres postmenopáusicas que a la vez de seguir una dieta normal-baja de magnesio recibían suplementos de boro y aluminio.

Otro apunte más reciente aún, según Gallardo-Williams (2003), que las mujeres postmenopáusicas nutridas con adecuado aporte de boro se benefician de una mayor resistencia-dureza ósea preventiva de fracturas (v. ap. **V**).

Con respecto al mundo animal, dos aportaciones importantes. La suplementación de boro a ratas sometidas durante 12 semanas a una dieta escasa en este elemento, incrementaba (Keenan, 1994) sus niveles sanguíneos de calcio y fosfato. Realmente, el boro refuerza las funciones de otros nutrientes: por ej., se ha comprobado en pollitos que la adición de boro a una dieta discretamente deficiente en **calciferol** (vitamina-**D**) logra incrementar significativamente la mineralización de sus placas de crecimiento (McBride, 1997).

En lo referente al reino vegetal, ya se conocía desde hace tiempo que el boro era un nutriente indispensable, destacando, además que resulta esencial para la fijación de nitrógeno por las plantas vasculares, diatomeas, ciertas algas marinas flageladas y cianobacterias.

Pero, donde el boro muestra su mayor alcance es en la agricultura, desempeñando un rol de primera magnitud (Sheng-Bin Ho, 2000), tanto en la biosíntesis, lignificación y almacén estruc-

tural de las cubiertas o paredes celulares como en la integridad morfofuncional de la membrana plasmática. Incluso se atribuye al boro una implicación metabólica trascendente, con efectos biológicos en cascada comparables a los de las fitohormonas.

Nielsen (2000) señala que el boro resulta beneficioso cuando no preciso para importantes procesos vitales: embriogénesis, crecimiento-desarrollo, e incluso coordinación psicomotora y funciones cognitivas (v. ap.V). Por su parte, Zhang y cols (2001) asocian el consumo adecuado de boro con un menor riesgo al cáncer de próstata (v. ap. V).

Schauss (1996) alude a una mayor incidencia de artritis en las poblaciones cuyos terrenos y agua de bebida son escaso en boro (v. aps. II y V). Y Gupta (2003) subraya que un consumo de boro inferior a 2 mg diarios incrementa el riesgo de artritis; afirma, incluso, que un aporte de 8-10 mg diarios de boro lograrían erradicar dicha patología (v. ap. V).

De otra parte, Hunt e Idso (1999) dan cuenta de sustanciales efectos fisiológicos del boro sobre la función inmunitaria y diversos procesos metabólicos tanto en humanos como en animales (v. ap. V).

Y otro dato importante en veterinaria, que data de largo tiempo atrás, lo aportan Littledike et al (1969), quienes mediante inyecciones de borogluconato cálcico (v. ap.VIII) lograron superar la paresia de vacas parturientas deficientes en sus niveles plasmáticos de calcio-fosfato.

Referencias aportadas por Peng y cols (2000), tras resultados obtenidos en distintos grupos de niños, correlacionan (v. ap. VII) la deficiencia de boro (B) y germanio (Ge) con la **enfermedad de Kashin Beck (KBD)**.

## II.— DATOS DE INTERÉS

El boro, de símbolo **B**, con peso atómico **10,8** y número atómico **5**, es un metaloide que en polvo muestra una coloración pardo-oscura, mientras que su forma cristalina es rojo brillante. El boro es obtenible a partir de óxido bórico ( $B_2O_3$ ), pues no está presente en la naturaleza como tal elemento libre, sino al estado de ácido bórico, o de boratos y derivados: perborato sódico, tetrahidrato ( $BO_3Na \cdot 4 H_2O$ ) y bórax o tetraborato sódico decahidrato ( $Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$ ), un compuesto utilizable en medicina, agricultura, industrias del vidrio, esmaltes, cerámica y también como depurador de aguas.

Suplementos muy utilizados y eficaces para los suelos pobres en boro son: el bórax, añadido en la proporción de **12-14 Kg/hectárea**; y el borosilicato, especialmente adecuado en terrenos arenosos y expuestos a copiosas lluvias, ya que es un compuesto que se libera muy lentamente del lugar en que asienta. En las áreas áridas el boro suele ser abundante tanto en el suelo como en el agua de bebida (Schauss et al., 1996) han constatado una correlación inversa entre cuantía de boro en el suelo y agua de bebida e incidencia de artritis (v. ap. V) en humanos y/o animales.

### III.— FUENTES DE BORO EN LA NATURALEZA

El boro abunda en frutos secos (nueces, pistacho, avellanas, almendras,...), 10-20 mg/100g; en vino tinto; 5-10 mg/dL. También, abunda en frutas, legumbres, hortalizas; alfalfa, trébol y hojas verdes en general, siempre que procedan de plantas procedentes de terrenos un tanto áridos (v. ap. precedente). Asimismo, en el agua hay una gran variabilidad de contenido en boro en consonancia con los terrenos de donde mana.

### IV.— REQUERIMIENTOS DE BORO

Destacan sobre este asunto las aportaciones de Sutherland y cols (1998, 1999). El aporte dietético recomendable para ambos sexos y diferentes edades se transcribe en la tabla 1, estimándose en 1 mg para lactantes y niños de corta edad: 2 mg para niño(a) entre 5-10 años; 2-3 mg para niño(a)s de 11-13 años y 4-6 mg para persons de ambos sexos > de 15 años. Obviamente, no menos de 6 mg para mujeres lactantes y/o en lactación. Conviene manifestar que en los países del primer mundo, con sus dietas habituales, una gran parte de la población no aporta un ingreso de boro suficiente. A cambio, la *dieta mediterránea* puede ser idónea para satisfacer los requerimientos de boro.

Tabla 1.— Relación de ingesta de boro por edades (RNI)\*

	Lactantes (meses)	Niño(a)s (años)	Niño(a)s (años)	Adolescentes (años)	Adultos y demás edades (años)
EDADES	0-12	1-10	11-13	14-18	20 ó más
Ingesta					
Recomendable	1	2	3	4	4-5

\*Recientemente se ha sustituido el título de RDA por el actual de **Reference Nutrient Intakes (RNI)**, que hace referencia a la proporción o cantidad de un nutriente valadero para un 97 % de la población.

\*\* En cuanto a las dosis de boro., remitimos al lector al ap. VI, donde las cifras recomendadas llegan a 8-10 mg., valores que podrían justificarse de acuerdo con la finalidad estimada por los autores correspondientes.

En todo caso, actualmente hay preparados farmacéuticos que cubren plenamente el suministro de boro; y, en general, el de todos los micronutrientes: oligoelementos, vitaminas y minerales requeridos.

Meachant y Hunt (1998), investigadores del grupo de Eckhert realizaron un seguimiento de los requerimientos de boro, al tiempo que analizaron el contenido de este oligoelemento en los alimentos de personas de distintas edades. Para ello practicaron una digestión química de los alimentos, tratándolos con  $\text{NO}_3\text{H } 16 \text{ M}$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 %, analizando el contenido en boro por espectroscopía plasmática inductiva - acoplada (ICP). Los alimentos consumidos por estas personas fueron: leche y derivados, zumos y bebidas. El contenido medio total de boro (B) de las dietas oscilaba desde 548 mcg para los niños (de 2 años) a 883 mcg para los adultos (60-65 años). Los niños consumieron 3,7 veces más boro (B) que los mayores del mismo sexo, correlacionándose tanto el consumo de B con el peso corporal como el de B con respecto a unidades energéticas: 1,8 mcg /KJ (kilojulio) o 0,43 mcg/Kcal.

Destacan los resultados experimentales aportados por Eckhert y su grupo de investigadores (1998-2000), referentes tanto al requerimiento del boro para la normal embriogénesis del pez-cebra como a la acción estimulante que este oligoelemento ejerce sobre la embriogénesis de la trucha arco iris y las lesiones en los fotorreceptores retinianos de animales adultos por carencia de boro (v. ap. VI).

#### V.— HOMEOSTASIS

El balance del boro guarda relación con la ingesta y la excreción; sobre todo, con la excreción urinaria que representa >90 %; y en menor escala, por excreción fecal y sudor. Asimismo, Sutherland y cols (1999) han constatado una interrelación entre ingesta de boro y metabolismo mineral del hueso, midiendo en humanos durante 6 semanas mediante el siguiente cálculo: boro en la dieta - (boro en orina + boro fecal), detectándose una excreción urinaria de **3,18** mg de **B** frente a una excreción fecal de **0,29** mg de **B**. Los resultados de esta investigación corroboraron que la excreción urinaria de boro responde, prontamente, a los cambios en la cuantía del boro ingerido. *Asimismo, la excreción urinaria de calcio también resultó significativamente elevada.*

#### VI.— ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL BORO

El ácido bórico al 3 % activa notablemente la curación de las heridas por sus efectos sobre la matriz extracelular. Este hallazgo (Benderdour y cols, 2000) ha sido corroborado por experimentación in vitro, tratando fibroblastos humanos y cartílagos de embrión de pollo con derivados de ácido bórico como el *borato de trietilamina* y otros. Tales compuestos inducen un descenso en las concentraciones intracelulares de proteínas y proteoglicanos, sustancias que son despojadas al medio de cultivo, denotándose a la vez un marcado incremento en la actividad de las *polipeptidasas* intra y extracelulares. Los favorables resultados experimentales obtenidos con dichos derivados del ácido bórico animan a creer que el boro pueda ejercer beneficiosos efectos curativos en las heridas.

Por otra parte, se ha constatado que ciertos procesos metabólicos en humanos y animales resultan beneficiados por la administración de proporciones fisiológicas de boro. Travers y cols (1990) aporta resultados experimentales sobre una correlación boro-artritis; y Schauss (1996) alude a una mayor incidencia de *artritis* en las poblaciones cuyos terrenos y agua de bebida son escasos en boro (v. ap. II). Y de Fabio (1990) refiere que *la incidencia de osteoartritis es mayor cuando la dieta es baja en boro*. En pro de este criterio está la evidencia de que el **boro** de la dieta coopera en el control de procesos inflamatorios experimentales como la *artritis* inducida por antígenos en ratas (Hunt e Idso, 1999).

Asimismo, Gupta (2003) refiere que un consumo de boro inferior a 2 mg diarios incrementa el riesgo de artritis, añadiendo que el aporte de 8-10 mg diarios lograría, incluso, erradicar esta patología. Tal acción beneficiosa podría atribuirse a los efectos restrictivos y hasta supresores que el boro ejercería sobre ciertas actividades enzimáticas característicamente elevadas en el curso inflamatorio. Hay ejemplos de estos efectos beneficiosos del boro sobre signos llamativos de los procesos inflamatorios, como: tumefacciones articulares, restricción de movimientos, fiebre, pro-

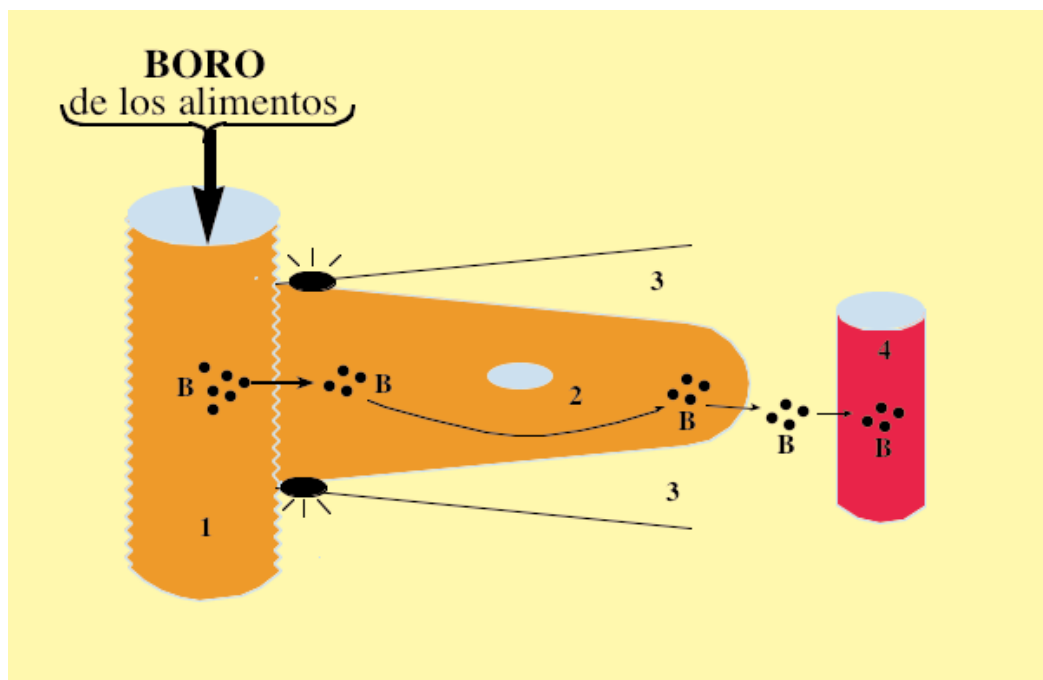


Fig. 1.-HOMEOSTASIS DEL BORO . (Consúltese texto, ap. V).

ducción de anticuerpos, hemostasis, actividades de *serinproteasas* y *lipoxigenasas* así como del metabolismo de *leucotrienos*.

Desde un punto de vista clínico-terapéutico en humanos, Travers y cols (1990) comunicaron notables mejorías de diferentes variantes de artritis por la administración de 6-9 mg diarios de boro.

Hunt e Idso (1999) afirman que parece evidente la acción favorable del boro sobre la *función inmunitaria*; y en cuanto a los efectos inmunomoduladores positivos que el boro ejerce, dichos autores aportaron los siguientes resultados experimentales: descenso de neutrófilos circulantes e incremento en la relación **CD8/CD4**, que son, respectivamente, **células supresoras-citolíticas** y **células-inductoras-facilitadoras** de la producción de *anticuerpos*.

Entre los beneficiosos mecanismos bioquímicos ejercidos por el boro sobre los procesos inflamatorios, cuenta tanto la inhibición enzimática de los enzimas *leucocito 6 - fosfogluconato deshidrogenasa*, *gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)*, *cicloxigenasas* y *serinproteasas (elastasa, cimasa, catepsina G y trombina)*, como la inhibición de los factores procoagulantes **IXa**, **Xa** y **XIa**.

Se afirma que la vitamina **D** o *colecalfiferol* precisa de la cooperación del boro para ejercer su influencia (Nielsen, 1988; v. ap. I) sobre la absorción del calcio y los consiguientes efectos ulteriores sobre el metabolismo del hueso. Nielsen demostró, experimentalmente en ratas, dicha



cooperación del boro para que la vitamina **D** pueda desempeñar su rol especial en la secuencia reaccional: “**Parathormona**  $\subset$  **vitamina D**  $\subset$  **25-OH-colecalciferol**  $\subset$  **1,25 (OH)<sub>2</sub>-colecalciferol**” (v. ap. **V**), influyendo así aunque indirectamente, sobre el metabolismo del calcio, fosfato y magnesio, los tres minerales más cuantiosos del hueso. Tal cooperación atribuible al boro, se debería sobre todo al efecto estimulante de este oligoelemento sobre la actividad enzimática que, a nivel del riñón, cataliza la conversión del **25-hidroxicalciferol** o *calcifediol* en **1,25 (OH)<sub>2</sub>-colecalciferol** o *calcitriol*, que es el metabolito más activo derivado de la **vitamina D<sub>3</sub>**.

Keenan (1994) demostró que la suplementación de **3 mg** diarios a mujeres con edades entre **48-83** años atenuaba significativamente sus pérdidas de calcio y magnesio por orina. Concretamente, a los **8** días de iniciada dicha pauta suplementaria la cantidad de magnesio excretada en orina se redujo en un **33 %**; y la de calcio, descendió drásticamente hasta en un **40 %**. *Conviene precisar que esta beneficiosa acción del boro queda sin efecto si, paralelamente, se administra magnesio*. Gupta y cols (2003) conceden gran importancia a las dietas abundantes en boro (v. ap. **I**), considerándolas como las más beneficiosas tanto para fortalecimiento de la dureza-resistencia ósea como para prevención de fracturas.

Por su parte, Hunt, Herbal y Nielsen (1997), demostraron incrementos en la absorción de boro, calcio y magnesio en mujeres postmenopáusicas que a la vez de seguir una dieta normal-baja de magnesio recibían suplementos de boro y aluminio.

También llama la atención la referencia de Zhang et al. (2001) sobre un menor riesgo de cáncer de próstata por ingesta elevada de boro, asunto pendiente de resultados experimentales irrefutables para ser aceptado inequívocamente.

El **boro** activa, además, (Nielsen y cols, 1992) la secreción de testosterona y de  $\beta$ -estradiol, el más poderoso estrógeno natural, efecto que ha sido aprovechado beneficiosamente para la prevención y tratamiento, en su caso, de la *osteoporosis climática* o *postmenopáusica*.

Por otra parte, Schauss et al (1996) señalan la importancia del boro como favorecedor-potenciador de la memoria, función cognitiva y coordinación psicomotora (v. ap. **I**), especialmente entre visión y motilidad-habilidad manual.

## VII.— CARENCIA DE BORO

La deficiencia de boro es causa de:

Escasa producción de estrógenos (v. ap. **I**), especialmente de  $\beta$ -estradiol (v. aps. **V** y **VIII**) y de testosterona.

Defectuoso metabolismo mineral de calcio, fosfato y magnesio.

Copiosa excreción urinaria de dichos minerales. Y consecuentemente, inicio precoz de **osteoporosis** por pérdidas de dichos minerales.

Afectación del metabolismo de las *especies reactivas de oxígeno (ROS)* o *radicales libres de oxígeno*, evidenciable por una menor concentración de la *superóxido dismutasa* eritrocitaria

#### A. La deficiencia de boro afecta especialmente a la reproducción y desarrollo

Una dieta muy escasa en boro se acompaña de: bajo rendimiento psicomotor; deficiente ejecutoria de tareas; pérdida de la destreza, capacidad de atención, percepción y merma de la memoria “a corto plazo”. En suma, el boro es un micronutriente importante para la función neuropsicomotora y neuropsicológica en sus diversas modalidades (Penland, 1994, 1998).

Eckhart y Rowe (1999) demostraron que la deficiencia de boro repercute en dos etapas del ciclo vital del pez-cebra. Efectivamente, las manifestaciones patológicas por carencia de boro afectan a la membranas en dos estadios, pues en la etapa embrionaria surge displasia tanto durante el período zigótico como durante el período de división, en el que al iniciarse ya surgen ampollas en las membranas y extrusión (expulsión forzada) del citoplasma en los embriones deficientes; pero, no en los embriones suplementados con 45 mcmoles de B. Y los escasos embriones deficientes que sobrevivieron, al llegar al estadio de peces-cebra adultos, acusaron trastornos de la visión, histológicamente caracterizados como de distrofia fotorreceptora retiniana.

Fort y cols (1999) han demostrado experimentalmente que una dieta escasa en boro afecta severamente a la reproducción en la rana adulta (*Xenopus laevis*). Las ranas utilizadas en este experimento fueron separadas en tres grupos: I, dieta de hígado y pulmón de buey con 310 mcg de boro/Kg de peso; II, dieta suplementada con 1850 mcg de boro/Kg de peso; y, III, dieta escasa en boro (de sólo 45 mcg/Kg de peso) durante 120 días.

En los grupos de ranas I y II, alimentadas con apreciables proporciones de boro se obtuvieron los siguientes resultados: 11,3 y 12,2 % respectivamente, de huevos necrosados; gastrulación anormal en < 4% de los huevos fertilizados de ambos grupos; y asimismo, 75 % de supervivencia larvaria a las 96 horas en dichos grupos. Como contraste, en las ranas del grupo III, alimentadas con dieta escasa en boro, hubo un 54 % de huevos necrosados; 26,8 % de gastrulación anormal en los embriones fertilizados de ranas de este grupo; y > 80 % de embriones muertos en menos de 96 horas de supervivencia, amén de una alta incidencia de malformaciones en sus embriones frente a lo acaecido en los grupos I y II, beneficiados con suficiente y hasta superabundante suplementación de boro.

#### VII.— CARENCIA DE BORO Y ENFERMEDAD DE KASHIN-BECK (KBD)

Los datos aportados por Peng y cols (2000), tras los resultados obtenidos en distintos grupos de niños sugieren que la deficiencia de boro (B) y germanio (Ge) puede contribuir a la etiología de la KBD. Los autores analizaron el contenido de selenio (Se), boro (B) y germanio (Ge) en el cabello de tres grupos de niños: I, de niños afectos con KBD; II, de niños sanos, aunque habitantes en zonas endémicas de KBD; y, III, de niños sanos, habitantes en zonas sin KBD. Los

resultados hallados fueron éstos: bajo contenido de los **3** oligoelementos (**Se, B y Ge**) en el cabello de los niños del grupo **I**; contenido normal en **Se**, aunque más bajo en **B y Ge** en el cabello de estos niños que en el cabello de los niños del grupo **III**. Y un dato más a considerar: la suplementación de selenio a los niños no causó variaciones significativas en el contenido del cabello en **boro y germanio**.

#### VIII.— SUPLEMENTACIÓN DE BORO

La suplementación de boro mejora significativamente el metabolismo de calcio, fosfato y magnesio.

Una dosis de **2-3** mg diarios de boro en mujeres postmenopáusicas (v. ap. **I**) que consumían una dieta muy escasa en este elemento (**0,25** mg/día) promueve los procesos de síntesis de estrógenos y testosterona (Nielsen, **1987**). Y hay más, Young (**1988**) *demostró que la suplementación de boro a mujeres menopáusicas incrementa hasta en un 50 % sus niveles plasmáticos de  $\beta$ -estradiol, el estrógeno más activo.*

Por su parte, Littledike y cols (**1969**) lograron superar la crítica situación parálitica de vacas parturientas con deficientes niveles plasmáticos de calcio-fosfato (v. ap. **I**) mediante la administración - inyección - de borogluconato cálcico.

Favorece la correlación parathormona- vitamina **D<sub>3</sub>** o **colecalfiferol c 25 OH- colecalfiferol c 1,25 (OH)<sub>2</sub>- colecalfiferol** con el resultado de incremento en la absorción de calcio-fosfato (v. ap. **V**).

El boro restringe significativamente las pérdidas de calcio, fosfato, magnesio y estrógenos. *Pero conviene resaltar que la administración de boro resulta ineficaz si también se administra magnesio.*

#### IX.— TOXICIDAD DEL BORO

Una ingesta de boro entre **1-10** mg/día no causa efecto secundario significativo alguno. Como dosis tóxica, a partir de **300-400** mg de boro diarios surgen signos-síntomas reveladores de toxicidad: dolorimiento gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarreas, temblores, aturdimiento, etc.

La toxicidad del boro por vía oral, es baja: Dixon et al (**1974**) suministrando a ratas agua de bebida a concentraciones de **0,3; 1,0; 6,0** durante **90** días no afectó a su crecimiento ni causó signos-síntomas anómalos.

#### X.— BIBLIOGRAFÍA

Beattie JH, Peace HS (**1993**). "The influence of a low boron-diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women". *Brit J Nutr* **69**: 871-884. **FASEB** **1**: 394-397.

- Benderdour M, Van-Bui T, Hess K, Dicko A, Belleville F, Dousset B (2000). "Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation". *J Trace Elem in Exp Med* **14**: 168-173.
- De fabio A (1990). "Treatment and prevention of osteoarthritis". *Townsend Letter for Doctors* February-March: 143-148.
- Eckhert CD (1998). "Boron stimulates embryonic trout growth". *J Nutr* **128**: 262-270.
- Eckhert CD, Rowe RI (1999). "Embryonic dysplasia and adult retinal dystrophy in boron-deficient zebrafish". *J Trace Elem in Exp Med* **12**: 213-219.
- Fort DJ, Stover EL, Xtrong PL, Murray FJ, Keen CL (1999). "Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development". *J Nutr* **129**: 2055-2060
- Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH (1997). *Am J Clin Nutr* **65**: 803-813.
- Hunt CD, Idso JP (1999). "Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: A review and current research progress". *J Trace Elem in Exp. Med* **12**: 221-233.
- Keenan MJ (1994). "Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet". *Environmental Health Perspectives* **102**: Supplement 7.
- Kelly G (1997). "Boron: A Review of its Nutritional Interactions and Therpeuc Uses". *Alt Med Rev* **2**: 48-52.
- McBride J (1997). "Boron suport Bone growth". Scientific Contact: Curtiss Hunt , USDA-ARS Grand Forks Human Nutrition Research Center. Grand Forks, N.D.
- Meachant SL y cols (1995). "Effect of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium and phosphorous, urinary boron in athletic and sedentary women". *Am J Clin Nutr* **61**: 341-345.
- Meachant SL, Hunt CD (1998). "Dietary boron intakes of selected populations in the United States". *Biol Trace Elem Res* **66**: 65-78.
- Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR (1987). "Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women". *FASEB J* **1**: 394-397.
- Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ (1992). "Boron enhances and mimicxs some of the effects of estrogen therapy in postmenopausal women". *J Trace Elem Exp Med* **5**: 237-246.
- Nielsen FH (1997). "Boron in Human and Animal Nutrition". *Plant Soil* **193**: 199-202.
- Nielsen FH (2000). "Emergence of Boron as Nutritionally Important Throughout the Life Cycle". *Nutrition* , **7/8**: 512-514.
- Pahl MV, Culver BD, Strong PL, Murray FJ, Vaziri ND (2001). "The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: A study based on normal dietary intake of boron". *Toxicological Sciences* **60**: 252-256.
- Peng X, Zeng LX, Schrauzer GN, Xiong G (2000). "Selenium, Boron and Germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease". *Biol Trace Elem Res* **77**: 193-197.

Penland JG (1994). "Dietary boron, brain function, and cognitive performance". *Environ Health Perspect* **102**: (Suppl 7): 65-72.

Penland JG (1998). "The importance of boron nutrition for brain and psychological function". *Biol Trace Elem Research* **66**: 299-318.

Rowe RI, Eckhart CD (1999). "Boron is required for zebrafish embryogenesis". *J Exp Biol* **202**: 1649-1654.

Schauss AG (1996). "Minerals, Trace Elements and Human Health" Life Sciences Press: Tacoma (WA).

Sutherland B, Strong P, King JC (1998). "Determining human dietary requirements for boron". *Biol Trace Elem Res* **66**: 193-204.

Sutherland B, Woodhouse LR, Strong P, King JC (1999). "Boron balance in humans". *J Trace Elem in Exp. Med* **12**: 271-284.

Travers RL, Rennie GC (1990). "Clinical trial boron and arthritis: The result of a double blind pilot study". *Townsend Letter for Doctors*. June: 360-362.

Travers RL, Rennie GC, Newnham RE (1990). "Boron and arthritis: The results of a double-blind pilot study". *J Nutr Med* **1**: 127-132.

Young JE (1988). "Boron" *Vitamin Research Products* . Vol 3.

Zhang ZF, Winton MI, et al. (2001). "Boron is associated with decreased risk of human prostate cancer". **Experimental Biology**. Orlando.