

## El tratamiento con flúor fosfato acidulado y la formación de lesiones cariosas del esmalte: efecto del tiempo de aplicación

García-Godoy, F.; Hicks, M. J.; Flaitz, C. M.; Berg, J. H.

*The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, Volúmen 19, Número 2, Invierno, 1995

### Director de Sección

- Dr. Carlos García Ballesta

### Colabora:

- Dr. Martín Romero Maroto

El objetivo de este estudio era evaluar el efecto del tiempo de aplicación del flúor fosfato acidulado (APF) (1 minuto y 4 minutos) en la formación de lesiones cariosas en el esmalte. Siguiendo una profilaxis sin flúor, las muestras (10 molares humanos extraídos se dividieron en superficies dentarias y se asignaron a grupos de tratamiento: 1) Superficie disto-bucal y disto-lingual. 1 minuto APF. 2) Superficie mesio-bucal y mesio-lingual. 4 minutos APF. Se aplicó un barniz ácido resistente a las superficies dentarias dejando ventanas de esmalte sano expuestas en las superficies bucales y linguales.

Después del tratamiento, el gel APF (gel minuto Oral B) se eliminó mediante lavado con la jeringa de agua y aire, seguido de un aclarado con agua durante 24 horas. Se crearon ventanas de esmalte sano protegidas del tratamiento con APF por un barniz ácido resistente adyacentes a las ventanas de esmalte sano tratadas con APF que sirvieron como controles. Se crearon lesiones en las ventanas de esmalte sano tratadas con APF y de control con un gel acidificado. Tras la formación de las lesiones se hicieron cortes y se embebieron en agua para realizar un estudio con luz polarizada. Se midió la profundidad de las lesiones y se compararon estadísticamente. La media de la profundidad de las lesiones fue de  $186 \pm 28 \mu\text{m}$  para las lesiones control,  $117 \pm 12 \mu\text{m}$  para las tratadas APF 1 minuto; y  $111 \pm 14$  para las tratadas APF 4 minutos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos control y los grupos tratados con APF. No se

encontró diferencia ( $p < 0.05$ ) entre los grupos tratados con APF 1 minuto y APF 4 minutos. El tratamiento con APF anterior a la formación de la lesión originó una reducción importante en la profundidad de la lesión independientemente de que el tiempo de tratamiento fuera de 1 ó 4 minutos. El tratamiento con APF durante 1 minuto aportó el mismo grado de protección contra la caries que el tratamiento durante un período más largo.

### Introducción

Durante las pasadas dos décadas se ha producido una importante reducción en la prevalencia de caries entre la población infantil y adolescente<sup>(1,2)</sup>.

Aunque hay muchos factores que han influido en esta reducción de caries dental el factor más importante ha sido la extensión del uso del flúor como medida preventiva. La profesión dental ha visto cómo se realizaba la fluorización del agua en la mayoría de las ciudades de Estados Unidos, la aplicación tópica rutinaria de flúor en las consultas dentales y la prescripción de colutorios de flúor y dentífricos fluorados para uso en el hogar. Además se ha hecho común la incorporación a la práctica dental de materiales de prevención y restauración liberadores de flúor.

Junto al declinar de la caries dental ha habido un importante aumento de niños con fluorosis<sup>(3,4,5)</sup>. Esto ha llamado la atención sobre la cantidad potencial de flúor que un niño puede ingerir con estas aplicaciones tópicas. Se ha demostrado que se ingiere una cantidad variable del flúor aplicado tópicamente, dependiendo de la concentración de flúor del producto, sus propiedades físicas, la edad del niño, la técnica de aplicación y el volumen introducido en la boca<sup>(3)</sup>. La aplicación tópica de geles de APF al 1'23% usando diferentes técnicas de tratamiento ha ocasionado una ingestión de flúor, que varía entre 14 y 31 mg.<sup>(6,7,8)</sup> Otra fuente tópica de flúor es el dentífrico. Se ha demostrado en niños preescolares que se ingiere aproximadamente el 40% del dentífrico usado para limpiarse los dientes<sup>(9)</sup>. La ingesta innecesaria de flúor a través del

dentífrico puede reducirse a mínimos si los padres supervisan el cepillado de sus hijos pequeños.

La necesidad de limitar la ingestión de flúor a la vez que se consigue una prevención óptima sitúa a los profesionales ante un difícil dilema. Por una parte el flúor es necesario para prevenir la caries de los niños y adolescentes tanto en forma tópica como en forma sistémica. De hecho se ha demostrado que el efecto pre-eruptivo del flúor sistémico y el efecto post-eruptivo del flúor tópico participan en igual proporción en la prevención de caries<sup>(10)</sup>. Por otra parte es de gran importancia evitar la ingesta excesiva de flúor y la consiguiente fluorosis.

Algunos investigadores<sup>(11, 12, 13)</sup> han sugerido que la exposición a altos niveles de flúor podría reducirse disminuyendo el tiempo de exposición al flúor tópico aplicado por los profesionales. Recientemente se han introducido en el mercado una serie de productos tópicos conocidos como "geles minuto"; sin embargo ningún estudio ha establecido claramente el efecto de este tiempo de aplicación en la formación de caries. El objetivo de este estudio *in vitro* fue comparar el efecto de tiempo de aplicación del APF en la formación de lesiones cariosas en el esmalte.

### Material y Método

Se seleccionaron diez molares humanos libres de caries para estudio *in vitro*. Tras una profilaxis sin flúor se seccionaron los dientes en cuatro superficies. Se aplicó un barniz ácido resistente en las superficies dentarias dejando una ventana abierta de esmalte sano en el tercio medio de la superficie bucal y lingual.

Cada superficie de cada diente se asignó a uno de estos grupos de tratamiento: 1.- Aplicación de un minuto con gel APF 1'23% (gel minuto Oral B), Laboratorios Oral B, Redwood City C.A (94065). Superficie disto-bucal (n=10) y superficie disto-lingual (n=10) y 2.- Aplicación de 4 minutos con gel APF 1'23%.

Superficie mesio-bucal (n=10) y mesio-lingual (n=10). El gel APF fue retirado de las ventanas de esmalte tras el tratamiento con un aclarado copioso mediante la jeringa de aire y agua.

Las superficies dentarias se aclararon en agua destilada deionizada durante 24 horas. Se retiró el barniz ácido resistente adyacente a las ventanas de esmalte sano tratadas con APF exponiendo así el esmalte sano protegido del tratamiento con APF. Estas ventanas de esmalte sano no tratado sirvieron como control.

Se crearon lesiones cariosas en las superficies tratadas con APF y en las ventanas de esmalte adyacentes que servían de control usando un gel de gelatina acidificado que contenía 1'0 mM de calcio, 0'6 mM de fosfato y 0'05 mM de flúor a un PH de 4'75± 0'02.

Tras un período de exposición de 10 semanas se obtuvieron secciones longitudinales de cada superficie dentaria para un estudio microscópico con luz polarizada. Las secciones se embebieron en agua y se obtuvieron microfotografías. Las microfotografías se proyectaron en un computador tableta digital y se realizaron 5 medidas a lo largo del frente interior de la superficie y cuerpo de la lesión para determinar las profundidades medias.

Se disponía de un total de 20 lesiones tratadas con APF y control para análisis estadístico en cada uno de los grupos de tratamiento. Se analizaron las profundidades medias entre grupos usando los análisis ANOVA y Duncan's Múltiple. Este análisis estadístico fue posible debido al diseño de la investigación y a la reducida variabilidad de diente a diente en el análisis estadístico.

### Resultados

Tras la formación de lesiones cariosas las profundidades medias de superficie para el grupo control y para ambos grupos

	Profundidad de zona superficial (media ± desviación standard)	Profundidad del cuerpo de la lesión	Reducción en la profundidad del cuerpo de la lesión
Lesiones Control	18 ± 4 µm	186 ± 28 µm (a, b)	37'1 %
Tiempo aplicación 1 minuto APF	15 ± 4 µm	117 ± 12 µm (a)	40'4 %
Tiempo aplicación 4 minutos APF	18 ± 5 µm	111 ± 14 µm (b)	5'2 %

Tabla 1. Resultado del Test Anova y DMR: Medias con las mismas letras significativamente diferentes a pc 0'05.

tratados con APF fueron similares y sin diferencias significativas (Tabla 1).

Las zonas de superficie oscilaban en profundidad desde 15 a 18  $\mu\text{m}$  y estaban compuestas de esmalte birrefringente negativo indicando un volúmen de poro de menos de 5%. En contraste con esto el cuerpo principal de las profundidades de las lesiones eran significativamente diferente ( $p < 0.05$ ) entre el grupo control (186  $\mu\text{m}$ ) y los grupos tratados con APF 1 minuto (117  $\mu\text{m}$ ) y con APF 4 minutos (111  $\mu\text{m}$ ). De hecho la profundidad de la lesión principal se redujo un 37% en el grupo tratado con APF 1 minuto y un 40% en el grupo tratado con APF 4 minutos.

Sin embargo no se encontró diferencia significativa entre los grupos tratados con APF 1 minuto y APF 4 minutos. La diferencia en la profundidad de las lesiones entre el grupo de 1 minuto y el grupo de 4 minutos era de un 5%, siendo el tratamiento con APF 4 minutos el que más reducía la profundidad de la lesión.

El aspecto histopatológico de las ventanas de esmalte de control y las tratadas con APF en la misma pieza ilustraban las diferencias en la profundidad del cuerpo de la lesión y la ausencia de diferencias en la profundidad de la zona superficial. Las lesiones control (no tratadas) poseían una superficie intacta negativamente birrefringente (el volúmen de poros  $< 5\%$ ) con una profundidad media de 23  $\mu\text{m}$ . El cuerpo subyacente positivamente birrefringente (poro volúmen  $> 5\%$ ) tenía una profundidad media de 202  $\mu\text{m}$ .

En contraste las lesiones tratadas con APF durante 1 minuto antes de la formación de la lesión mostraban una marcada reducción (42%) en la profundidad de la lesión (115  $\mu\text{m}$ ) cuando se comparaban con su control. La superficie negativamente birrefringente estaba intacta y tenía una profundidad similar a la de la lesión control.

De particular interés es la comparación del aspecto histopatológico de las lesiones tratadas con APF 4 minutos con las lesiones tratadas con APF 1 minuto. La lesión era de profundidad similar (124  $\mu\text{m}$ ) a la de la lesión tratada con APF 1 minuto; de cualquier forma la profundidad media de la lesión se había reducido en 39% cuando se comparaba con sus controles.

## Discusión

La prevención de la caries dental se ha relacionado con una exposición óptima a flúor sistémico y tópico<sup>(3,10,14,15)</sup>. En el pasado la profesión dental ha empleado dos medidas separadas de la efectividad del tratamiento con flúor a saber la prevalencia de caries de los ensayos clínicos con flúor y los estudios de captación de flúor por el esmalte. La presente investigación utilizó una técnica de caries artificial que produce lesiones en el esmalte que son histológicamente idénticas a las que ocurren naturalmente.

Era obvio que independientemente de que se usara un tiempo de aplicación de 1 ó 4 minutos con tratamiento APF, la formación de lesiones cariosas en el esmalte se afectaría significativamente por la exposición a flúor tópico. Ambos tiempos de aplicación originaron una reducción de aproximadamente del 37% en la profundidad del cuerpo de la lesión cuando se comparaban con lesiones control ( $p < 0.05$ ).

Era también importante el hallazgo de que aunque el tiempo de aplicación de 4 minutos proveía de un grado mayor de prevención de la caries, había sólo un 5% de diferencia en la profundidad de las lesiones entre los dos tiempos de aplicación ( $p > 0.05$ ).

Estas observaciones respaldan estudios previos<sup>(3,12,13)</sup> sobre la captación de flúor del esmalte y el efecto del tiempo de aplicación. Se ha demostrado en vivo que tanto la retención lábil de flúor como la fuerte son similares tanto en el esmalte sano como en lesiones artificiales bajo la superficie del esmalte independientemente de que se usara un tiempo de aplicación de 1 ó 4 minutos con gel APF 1'23%. Además la resistencia adquirida a la desmineralización no era significativamente diferente tanto para el esmalte sano como para las lesiones artificiales en el esmalte, tratadas con gel APF durante 1 ó 4 minutos.

Se ha demostrado que la mayor parte de la captación de flúor por el esmalte con un gel APF 1'23% se produce durante el primer minuto del tratamiento con un incremento progresivo de la captación de flúor durante los tres minutos restantes.

Recientes estudios en vivo con gel minuto Oral B han confirmado estos hallazgos previos siendo la captación de flúor para el tiempo de aplicación de 1 minuto casi el 70% de la captación de 4 minutos. No había diferencias estadísticas en la captación de flúor por el esmalte entre cualquier tiempo de aplicación.

La eficacia de un tiempo de aplicación reducido en el tratamiento con APF para prevención de la caries puede estar relacionada con el aumento de afinidad del esmalte careado y del esmalte hipomineralizado por el flúor<sup>(18,21)</sup>. De hecho, la concentración de flúor dentro de los estratos superficiales de las lesiones cariosas del esmalte ha resultado ser un 20% mayor que la concentración de flúor en el esmalte sano usado como control tras el tratamiento con APF<sup>(21)</sup>.

La aceptación e implantación del tiempo de aplicación APF 1 minuto, parece tener algunas ventajas sobre la aplicación de 4 minutos. Esta reducción en el tiempo de aplicación disminuiría el riesgo potencial de una ingestión aguda de flúor con los problemas gastrointestinales asociados y las secuelas de un marcado incremento de las concentraciones de flúor en plasma<sup>(6,8)</sup>. Esta reducción del tiempo de tratamiento puede también reducir

la probabilidad de que se originen efectos adversos con el grabado ácido que podrían ocurrir con la exposición de los materiales dentales estéticos al APF.

Además la reducción del tiempo de tratamiento en 3 minutos puede tener otra serie de efectos. Puede mejorar la tolerancia y cooperación del paciente, especialmente en el paciente pediátrico. Esta reducción del tiempo de aplicación originaría también una reducción del tiempo en el sillón de 1 hora por cada 20 tratamientos de flúor. Junto a estas ventajas, los hallazgos de este estudio y de otros anteriores indican que los beneficios en la prevención de caries del tratamiento con flúor APF no disminuirían porque se produzca una reducción en el tiempo de aplicación.

Hay que considerar una serie de factores para decidir qué régimen de flúor es el apropiado para un paciente individual. Teniendo en cuenta que el 17% de los niños tienen el 67% del total de caries<sup>(2)</sup>, el análisis de la exposición a flúor se debería realizar en aquellos pacientes en los que el dentista sospeche que no están recibiendo una captación adecuada de flúor así como en aquellos en los que el dentista sospeche que se está produciendo una ingesta excesiva de flúor.

En los pacientes con caries activas y caries rampantes la aplicación de flúor tópico debe realizarse con más frecuencia independientemente de que el niño resida en una comunidad óptimamente fluorada o no<sup>(14,15)</sup>. El niño con caries activas requiere dos aplicaciones tópicas de flúor al año realizadas por un profesional, mientras que el niño con caries rampantes debería someterse a un tratamiento tópico de flúor cada tres meses, además de requerir un tratamiento con flúor en casa para controlar la formación de caries.

El tratamiento con flúor tópico para los niños libres de caries debe realizarse dos veces al año hasta la edad de 16 años si residen en una comunidad con déficit de flúor, y no debe realizarse tratamientos con flúor tópico si reside en una comunidad óptimamente fluorada.

En los niños en que se sospeche una ingesta excesiva de flúor hay que realizar una entrevista con el niño y con los padres para determinar las fuentes de flúor<sup>(22)</sup>. Se ha demostrado que a una importante proporción (35%) de niños de las comunidades con una óptima fluoración de las aguas les han recetado sus médicos o dentistas un suplemento inapropiado de flúor<sup>(22,26)</sup>. Esto puede contribuir de manera importante a que desarrollen una fluorosis. De hecho se ha descrito que el 40% de los niños con fluorosis han recibido de forma inapropiada suplementos de flúor<sup>(23)</sup>. Se ha producido también un impetuoso intento en algunos países para producir un dentífrico con una cantidad reducida de flúor para niños preescolares, de forma que se evite una ingesta excesiva de flúor en este grupo de edad.

Ya que la cantidad de flúor ingerido por los pacientes pediátricos es de una media del 30% (oscila entre el 15 y 100%) del total del flúor administrado en un tratamiento tópico de APF<sup>(15,27)</sup>, se han hecho algunas recomendaciones para reducir la ingestión durante la aplicación de fluoruros por un profesional<sup>(15,27,28)</sup>.

Entre estas recomendaciones hay que destacar: 1.- Limitar la cantidad de gel a no más de 2 ml. o al 40% la capacidad de la cubeta; 2.- Limitar la cantidad de gel en las cubetas a solo 5 ó 10 gotas; 3.- Sentar al paciente en una posición vertical con la cabeza inclinada hacia delante; 4.- Usar aspiración a lo largo de todo el tratamiento de flúor; 5.- Continuar usando la aspiración durante 30 segundos tras la aplicación del flúor y/o escupir la saliva; 6.- Nunca dejar al niño solo; 7.- Mantener las soluciones de flúor fuera del alcance de los niños.

A partir de los resultados del presente estudio *in vitro*, se podría recomendar además reducir el tiempo de aplicación de 4 minutos a 1 minuto. La importancia de seguir estas medidas para evitar una ingesta aguda de flúor se resalta más si pensamos que la dosis tóxica de flúor para niños que pesen entre 10 y 20 Kg. es de 4 y 8 ml. de gel tópico APF o NaF respectivamente.

## Conclusiones

Las conclusiones que se derivan de este estudio *in vitro* son:

1.- El tratamiento con APF previo a la formación de las lesiones cariosas originó una importante reducción (37 - 40%), en la profundidad de las lesiones, independientemente de que el tiempo de aplicación fuera de 1 ó 4 minutos.

2.- La aplicación de APF durante 1 minuto aportaba el mismo grado de protección contra la caries que la aplicación de APF durante 4 minutos.

3.- Mientras que hay varias ventajas en reducir el tiempo de aplicación de APF a 1 minuto, los efectos preventivos contra la caries en el tratamiento tópico APF no se afectan por esta reducción del tiempo de aplicación.

García-Godoy, F.: DDS, MS, Professor, Director Predoctoral Pediatric Dentistry Program, Department of Pediatric Dentistry, Dental School, Univ. of Texas Health Science Center; Hicks, M.J.: DDS, MS, PhD, MD, Assistant Professor, Director of Ultrastructural Pathology, Department of Pathology, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston; Flaitz, C.M.: DDS, MS, Associate Professor, Co-Director of Caries Research Laboratory, Director of Surgical Pathology, Departments of Stomatology and Pediatric Dentistry, Dental Branch, Univ of Texas Health Science Center, Houston; Berg, J.H.: DDS, MS, Associate Professor, Director of Postdoctoral Pediatric Dentistry Program, Department of Pediatric Dentistry, Dental Branch, Univ of Texas Health Science Center, Houston.

### Bibliografía

- 1.- HICKS, M.J.; FLAITZ, C.M.; SILVERSTONE, L.M.: The current status of dental caries in the pediatric population. *J Pedod* 10: 57 - 62, 1985.
- 2.- HICKS, M.J.; FLAITZ, C.M.: Epidemiology of dental caries in the pediatric and adolescent population: a review of past and current trends. *J Clin Ped Dent* 18: 43 - 50, 1993.
- 3.- ADAIR, S.M.: Current fluoride therapy in dentistry for children. *Current Opinion Dent* 1: 583 - 91, 1991.
- 4.- ISMAIL, A.I.; BRODUER, J.M.; KAVANAGH, M.; BOISCLAIR, G.; TESSIER, C.; PICOTTE, L.: Prevalence of dental caries and dental fluorosis in students, 11 - 17 years of age, in fluoridated and non-fluoridated cities in Quebec. *Caries Res* 24: 290 - 7, 1990.
- 5.- MILSOM, K.; MITROPOULOS, C.M.: Enamel defects in 8 year-old children in fluoridated and non-fluoridated parts of Cheshire. *Caries Res* 24: 286 - 9, 1990.
- 6.- LeCOMPTE, E.J.; WHITFORD, G.M.: The biologic availability of fluoride from alginate impressions and APF gel applications in children. *J Dent Res* 60: 776 - 80, 1981.
- 7.- EKSTRAND, J.; KOCH, G.; LINDGREN, L.E.; PETERSSON, L.G.: Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults. *Caries Res* 15: 213 - 20, 1981.
- 8.- WITHFORD, G.M.: Fluoride products: safety considerations. *J Dent Res* 66: 1056 - 60, 1987.
- 9.- NACCACHE, H.; SIMARD, P.L.; TRAHAN, L.; DEMERS, M.; LaPOINTE, C.; BRODEUR, J.M.: Variability in ingestion of toothpaste by preschool children. *Caries Res* 24: 359 - 63, 1990.
- 10.- MURRAY, J.J.: Efficacy of preventive agents for dental caries. *Caries Res* 27 (suppl 1): 2 - 8, 1993.
- 11.- TEN CATE, J.M.; SIMONS, Y.M.; VAN STRIJP, A.J.; EXTERKATE, R.A.M.: Relation between enamel fluoride retention and time of topical application: an *in situ* study. *J Dent Res* 67: 114 (#12), 1988.
- 12.- BROWN, T.; DONLY, K.J.; TOM, M.: Enamel fluoride uptake from fluoride formulations. *J Dent Res* 73: 239 (#1101), 1994.
- 13.- SILVERSTONE, L.M.; FEATHERSTONE, M.J.; POWDERS, A.: The effect of various exposure times of fluoride to enamel lesions *in vitro*. *J Dent Res* 68: 299 (#944), 1989.
- 14.- RIPA, L.W.: An evaluation of the use of professional (operator-applied) topical fluorides. *J Dent Res* 69 (Spec Iss): 786 - 96, 1990.
- 15.- WEI, S.H.Y.; YIU, C.K.Y.: Evaluation of the use of topical fluoride gel. *Caries Res* 27 (suppl 1): 29 - 34, 1993.
- 16.- CLARKSON, B.H.; WEI, S.H.Y.: Topical fluoride therapy. In: Stewart R.E. et al.: *Pediatric Dentistry: Scientific Foundations and clinical practice*. St. Louis, C.V. Mosby Publishers. 747 - 59, 1985.
- 17.- WEFEL, J.S.; WEI, S.H.Y.: *In vitro* evaluation of fluoride uptake from a thixotropic gel. *Pediatr Dent* 1: 97 - 100, 1978.
- 18.- BRUNN, C.; THYLSTRUP, A.; URIBE, E.: Loosely bound fluoride extracted from natural caries lesions after topical applications of APF *in vitro*. *Caries Res* 18: 458 - 60, 1983.
- 19.- CLARKSON, B.H.; WEFEL, J.S.; SILVERSTONE, L.M.: Redistribution of enamel fluoride during white spot lesion formation: an *in vitro* study on human dental enamel. *Caries Res* 15: 158 - 65, 1981.
- 20.- SILVERSTONE, L.M.: Remineralization and enamel caries: new concepts. *Dent Update* 10: 261 - 73, 1983.
- 21.- HICKS, M.J.; FLAITZ, C.M.; SILVERSTONE, L.L.: Fluoride uptake *in vitro* of sound enamel and caries-like lesions of enamel from fluoride solutions of relatively low concentration. *J Pedod* 11: 47 - 61, 1986.
- 22.- FLAITZ, C.M.; HILL, E.M.; HICKS, M.J.: A survey of bottled water usage by pediatric dental patients: implications for dental health. *Quint Int* 20: 847 - 52, 1989.
- 23.- PENDRYS, D.G.; MORSE, D.E.: Use of fluoride supplementation by children living in fluoridated communities. *J Dent Child* 57: 343 - 7, 1990.
- 24.- BOHATY, B.S.; PARKER, W.A.; SEALE, N.S.; ZIMMERMAN, E.R.: The prevalence of fluorosis-like lesions associated with topical and systemic fluoride usage in an area of optimal water fluoridation. *Pediatr Dent* 11: 125 - 128, 1989.
- 25.- LEVY, S.M.; ROZER, R.G.; BAWDEN, J.W.: Use of systemic fluoride supplements by North Carolina dentists. *J Am Dent Assoc* 114: 347 - 50, 1987.
- 26.- MARGOLIS, F.J.; CHESNEY, B.K.; SCHORK, M.A.: Fluoride supplements for children: a survey of physicians' prescription practices. *Am J Dis Child* 134: 865 - 8, 1980.
- 27.- LeCOMPTE, E.J.: Clinical applications of topical fluoride products: risks, benefits and recommendations. *J Dent Res* 66: 1066 - 71, 1987.
- 28.- HEIFETZ, S.B.; HOROWITZ, H.S.: Amounts of fluoride in self-administered dental products: safety considerations for children. *Pediatrics* 77: 876 - 82, 1986.