

Neurotóxicos medioambientales (IV)*. Tabaco, alcohol, solventes, flúor y aditivos alimentarios: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal y medidas preventivas

J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada¹, O. Berbel Tornero¹, K.J. Romero², L. Rubalcava², E. Martínez Salcedo³, E. Apolinar Valiente¹, E. Crehuá Gaudiza¹, M.D. Hernández Gil
Pediatric Environmental Health Specialty Unit (PEHSU-Murcia). Hospital Materno-Infantil Universitario «Virgen de la Arrixaca». Murcia. ¹*Pediatric Environmental Health Specialty Unit (PEHSU-Valencia). Hospital Materno-Infantil Universitario «La Fe».* Valencia. ²*Mount Sinai International Exchange Program. Department of Community and Preventive Medicine. Nueva York.* ³*Sección de Neuropediatría. Hospital Materno-Infantil Universitario «Virgen de la Arrixaca».* Murcia

Resumen

Objetivos: 1) Divulgar la neurotoxicidad del humo del tabaco, alcohol y otros solventes, flúor y algunos aditivos alimentarios, y 2) recomendar las medidas preventivas para minimizar/eliminar su exposición.

Materiales y métodos: Revisión bibliográfica sistemática de los efectos en el sistema nervioso central (SNC) en desarrollo. Búsqueda en MEDLINE, Science Citation Index y Embase de los trabajos observacionales de exposición a bajas dosis en humanos y de experimentación en animales de los últimos 10 años.

Resultados: 1) El tabaquismo activo y pasivo de las madres gestantes provoca trastornos del aprendizaje, déficit de atención y del cociente intelectual (CI) persistente, y está asociado con un menor rendimiento académico en la descendencia; 2) la exposición fetal a bajas dosis de alcohol se ha asociado con hiperactividad, trastornos de atención, de aprendizaje y deterioro de la memoria en la descendencia; 3) la exposición a solventes por *hobbies* o aficiones en el hogar puede ser un factor de riesgo considerable, especialmente en áreas mal ventiladas; 4) estudios en animales y humanos sugieren que la exposición al flúor, a los niveles a que se expone la población por fluoración del agua potable y otros suplementos, puede tener efectos adversos sobre el neurodesarrollo, y 5) en animales de experimentación los efectos neurotóxicos por aspartamo y glutamato requieren dosis mucho mayores que las de la dieta humana.

Conclusiones: 1) El SNC fetal e infantil es especialmente vulnerable a la exposición a bajas dosis de humo de tabaco y alcohol; 2) no existe un nivel seguro de exposición ni para el tabaco ni para el alcohol; 3) el registro en la consulta de los *hobbies* o aficiones en el hogar con solventes permitirá detectar familias en riesgo; 4) los suplementos de flúor sólo están

Abstract

Title: Environmental neurotoxins (IV). Tobacco, alcohol, solvents, fluoride, food additives: adverse effects on the fetal and postnatal nervous system. Preventive measures

Objectives: 1) To make pediatricians aware of the neurotoxicity of: a) tobacco smoke, b) alcohol and other solvents, c) fluoride, and d) certain food additives; and 2) to recommend preventive measures to minimize/eliminate fetal and postnatal exposure.

Materials and methods: A systematic review of the literature was conducted to explore the toxic effects of these substances on the fetal and postnatal nervous system. The authors carried out a search for the observational studies on low-dose exposure in humans and laboratory animals indexed over the past 10 years in Medline, the Science Citation Index and Embase.

Results: 1) The exposure of women to firsthand and second-hand cigarette smoke during pregnancy leads to learning disabilities, persistent attention deficits and a low intelligence quotient (IQ) in their children, resulting in poorer academic performance. 2) Fetal exposure to low doses of alcohol is associated with hyperactivity, attention and learning deficits, and poor memory in the child. 3) Exposure to solvents employed in hobbies and pastimes in the home can be a considerable risk factor, especially in poorly ventilated areas. 4) Animal and human studies suggest that exposure to fluoride, at levels similar to those found in fluoridated drinking water, and to other supplements can have adverse effects on neuronal development. 6) In animal studies, the adverse effects of aspartame and glutamate are produced at much higher doses than those found in the human diet.

Conclusions: 1) The fetal and postnatal central nervous system is especially vulnerable to low-dose exposure to cigarette smoke and alcohol. 2) There are no threshold levels of exposure for cigarette smoke and alcohol. 3) During well-child visits,

©2006 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

*Primera parte publicada en Acta Pediatr Esp. 2005; 63(4): 140-149; Segunda parte publicada en Acta Pediatr Esp. 2005; 63(5): 182-192; Tercera parte publicada en Acta Pediatr Esp. 2005; 63(5): 429-436.

Fecha de recepción: 01/06/06. Fecha de aceptación: 14/06/06.

Correspondencia: J.A. Ortega García. Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. PEHSU-Murcia. Hospital Materno-Infantil Universitario «Virgen de la Arrixaca». Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 Murcia. Correo electrónico: ortega@pehsu.org

indicados en poblaciones de riesgo; 5) la relación entre la dieta y el comportamiento en niños con trastornos de déficit de atención e hiperactividad es incierta, y 6) la historia ambiental pediátrica es necesaria para avanzar en el conocimiento y en los aspectos preventivos, pronósticos y evolutivos de las enfermedades relacionadas con estas exposiciones.

Palabras clave

Exposición prenatal, fumar, humo de tabaco ambiental, nicotina, alcohol, solventes, flúor, aditivos alimentarios, neurotóxicos, síndromes de neurotoxicidad, salud medioambiental

the recording of pastimes and hobbies that involve the use of solvents enables the detection of families at risk. 4) Fluoride supplements are indicated only in populations at risk. 5) The relationship between diet and the behavior of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is unclear. 6) The Pediatric Environmental History (PEH) is necessary to expand our knowledge of the health hazards related to these exposures in terms of prevention, prognosis and outcome.

Keywords

Prenatal exposure, smoking, environmental cigarette smoke, nicotine, alcohol, solvents, fluoride, food additives, neurotoxins, neurotoxicity syndromes, environmental health

Introducción

Un gran número de compuestos químicos interfieren el desarrollo normal del sistema nervioso central (SNC). Es importante destacar que muchos compuestos químicos con toxicidad neurológica nunca han sido estudiados con respecto a los efectos sobre el neurodesarrollo y las funciones cerebrales.

La intención de este artículo es revisar y divulgar el conocimiento actual de la neurotoxicidad fetal e infantil de dos neurotóxicos bastante conocidos, como el tabaco y el alcohol, y el de otros menos estudiados, como los solventes, el flúor y algunos aditivos alimentarios, de los cuales se dispone de poca información en la bibliografía pediátrica. Como en todos los artículos de la serie de neurotoxicidad, presentaremos al final unas preguntas útiles para la práctica clínica en las consultas de pediatría. En la tabla 1 aparecen recogidos los efectos neurotóxicos más importantes descritos en la bibliografía científica.

Humo de tabaco y nicotina

El humo del cigarrillo es químicamente complejo e incluye centenares de sustancias neurotóxicas. Esto dificulta el estudio y añade diferentes mecanismos de toxicidad sobre el SNC fetal e infantil. La más estudiada y mejor conocida es la nicotina.

Los hijos de madres fumadoras durante el embarazo tienen más riesgo de presentar un menor cociente intelectual (CI), trastornos del aprendizaje y déficit de atención. Los hijos de madres fumadoras pasivas también presentan un mayor riesgo de sufrir trastornos en el habla, menores habilidades del lenguaje y en la inteligencia.

Rutas de exposición

Los estudios en animales se realizan con nicotina pura, que atraviesa fácilmente la placenta, mientras que los estudios epidemiológicos en humanos examinan los efectos de la expo-

sición a la compleja mezcla de compuestos del humo del tabaco, entre los que se incluye la nicotina. No obstante, la exposición a la nicotina en animales produce en las crías efectos similares a los observados en niños cuyas madres fuman durante el embarazo y, por tanto, es probable que la nicotina sea un factor que contribuya sustancialmente a los efectos observados.

Estudios en animales

En animales y en humanos, la exposición a la nicotina y al humo de tabaco provoca retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y otras complicaciones, como prematuridad, anomalías placentarias, distrés respiratorio, etc.¹. En animales de experimentación, la exposición prenatal a la nicotina mediante infusión materna en dosis tan bajas que no provocan RCIU inducen en las crías jóvenes hiperactividad², respuestas inapropiadas de comportamiento y alteraciones del aprendizaje y la memoria^{3,4}.

La exposición pasiva al humo del tabaco en animales de experimentación durante la etapa posnatal temprana provoca una reducción del contenido de ADN en las neuronas⁵.

Estudios en humanos

En los hijos de madres que fuman durante el embarazo se ha observado una disminución de la capacidad y el rendimiento intelectual⁶⁻⁹. En la Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale, los recién nacidos de madres fumadoras tenían puntuaciones generales significativamente menores a los 2, 3 y 14 días posparto que los no expuestos¹⁰. Afecta particularmente a la audición, con buena adaptación, pero con disminución de la capacidad para orientarse hacia la fuente del ruido. Los efectos fueron dependientes de la dosis.

En otro estudio, 12.000 niños fueron seguidos desde el nacimiento hasta los 11 años, y aquellos cuyas madres fumaban más de 10 cigarrillos diarios durante el embarazo tenían un retraso leve en las habilidades generales, en la capacidad de lectura y en la de resolver problemas matemáticos¹¹. En un estudio sobre un grupo de niños, cuyo seguimiento se estableció hasta la edad adulta, se encontró que, a la edad de 23 años,

TABLA 1

Tóxicos y efectos en el sistema nervioso central en desarrollo

Nicotina H, A	Hiperactividad Trastornos del aprendizaje Retraso en el desarrollo de las funciones cognitivas
Etanol (alcohol) H, A	Trastornos del aprendizaje Déficit de atención Trastornos de la conducta Alteraciones de la memoria Retraso mental Menor peso cerebral Malformaciones cardiovasculares, de las extremidades y craneofaciales, asociadas con distintos retrasos del desarrollo físico y mental Trastornos de la conducta alimentaria y del sueño
Estireno A	Hipoactividad Déficit de evasión Junto con una dieta pobre en proteínas: menor peso cerebral e hiperactividad
Tolueno H, A	Trastornos del aprendizaje Malformaciones craneofaciales Trastornos del habla Disfunciones motoras
Tricloroetileno H, A	Aumento de la conducta exploratoria Hiperactividad
Xileno A	Disfunciones motoras Trastornos del aprendizaje Alteraciones de la memoria Menor peso cerebral
Flúor A, H	Hiperactividad Menor CI (estudios ecológicos)

H: estudios en humanos; A: estudios en animales; CI: cociente intelectual.

la descendencia de las madres que fumaban durante el embarazo tenía un rendimiento académico significativamente menor que los niños no expuestos¹².

La exposición de la madre y/o el niño al humo del tabaco en el ambiente («fumadores pasivos») también parece tener efectos adversos¹³. Después de corregir las variables de confusión, los niños de 6-9 años de edad, sometidos a pruebas de capacidad de habla y lenguaje, inteligencia y habilidades visuales/espaciales, cuyas madres fueron expuestas a la inhalación pasiva de humo de cigarrillos durante el embarazo, obtuvieron puntuaciones intermedias entre los niños de las madres que fumaban y aquellos que no fueron expuestos¹⁴. Los investigadores observaron un déficit de atención y problemas de procesamiento de información.

Mecanismos de toxicidad neurológica

En animales de experimentación, la exposición a la nicotina durante la gestación en bajas dosis que no provocan retraso del crecimiento aumenta el número de neurorreceptores colli-

nérgicos nicotínicos fetales y neonatales. Este efecto persiste a lo largo del periodo posnatal de sinaptogénesis¹⁵. La exposición prenatal a la nicotina también disminuye los niveles de norepinefrina en el periodo posnatal (persistente en algunas áreas durante la vida adulta) y produce una reducción en la síntesis de ADN en el SNC^{16,17}. Esto se aprecia particularmente en las áreas cerebrales con mayor concentración de receptores de nicotina y en las de rápida división celular.

Sin embargo, el humo del cigarrillo es químicamente complejo, ya que incluye monóxido de carbono, cianuro y centenares de sustancias neurotóxicas. Además de la acción directa sobre el SNC en desarrollo, otros mecanismos potenciales de toxicidad del humo del tabaco incluyen la hipoxia crónica y lesiones en la transferencia de nutrientes a través de la placenta, en parte responsable del RCIU.

Conclusiones

El humo del tabaco es una mezcla compleja de elementos químicos que incluye la nicotina, una sustancia neurotóxica potente de efecto duradero sobre las funciones neurológicas tras la exposición fetal. Las crías de animales y humanos expuestas a la nicotina *in utero* son hiperactivas y presentan alteraciones motoras (temblores) y auditivas. Los niños expuestos a la nicotina y otros contaminantes del humo del cigarrillo durante la gestación muestran una disminución del CI persistente que afecta al rendimiento en las pruebas neurológicas, asociada con un menor rendimiento académico. El humo del tabaco en el ambiente durante la gestación (fumadores pasivos de tercera mano) y en niños pequeños (fumadores pasivos de segunda mano) también interfiere el desarrollo cerebral durante la etapa fetal e infantil. No existe un nivel seguro de exposición para la protección del cerebro en desarrollo¹⁸. En la tabla 2 aparecen reseñados algunos de los más de 600 aditivos presentes en los cigarrillos de consumo.

Solventes

La exposición a solventes orgánicos durante el desarrollo puede provocar un espectro de trastornos que incluye malformaciones congénitas, hiperactividad, déficit de atención, reducción del CI, déficit de memoria y trastornos del aprendizaje.

Tan sólo una copa de bebida alcohólica por día durante el embarazo puede provocar en la descendencia conducta impulsiva, déficit permanente de memoria, disminución del CI y del rendimiento escolar, y trastornos en la adaptabilidad social.

Estudios realizados en animales y los limitados estudios efectuados en humanos muestran que las exposiciones a tolueno, tricloroetileno, estireno y xileno durante el embarazo pueden causar también trastornos del aprendizaje y alteraciones en el comportamiento de la descendencia, aunque necesitan exposiciones relativamente elevadas.

Rutas de exposición

Los solventes orgánicos se utilizan ampliamente en productos de consumo general, en *hobbies* y en la industria. En los inventarios de emisiones tóxicas al medioambiente de la Unión Eu-

TABLA 2

Algunos de los aditivos del tabaco para cigarrillos¹⁸

Acetona	Betacarotenos	Jarabe de arce
Aceite de sándalo, aceite de romero, aceite de pachuli, aceite de coco, aceite de hinojo...	Carbonato cálcico	Levadura
Ácido levulínico	Carbonato sódico	Linalol
Ácido fenilacético	Café	Maltodextrina
Ácido palmítico	DDT	Mentol
Ácido fenilacético	Extracto/jugo de uva, manzana, piña, albaricoque, ciruela, remolacha...	Miel y cera de abejas
Ácido pirúvico	Extracto de alfalfa	Metilciclopentenoleno
Amoniaco	Extracto de centeno	Metoxipirazina
Anís, anís estrellado	1-fenilalanina	Naftalina
Arginina	Glicerol	Pimienta
Bálsamo del Perú	Guayacol	Polvo de maza
Benzaldehído	Hidróxido de amonio	Urea
Benzofenona	Hojas de té	Vinagre

ropea, algunos solventes orgánicos provenientes de grandes fuentes industriales alcanzan más de 115 millones de kg de tolueno, 100 millones de kg de xileno, 50 millones de kg de estireno y 25 millones de kg de tricloroetileno.

El etanol se consume en las bebidas alcohólicas. El tolueno y el xileno se encuentran en los combustibles fósiles. El tricloroetileno se usa habitualmente como desengrasante y es un contaminante común del agua potable en bajas concentraciones. Debido a que muchos solventes son volátiles, las exposiciones por inhalación son particularmente significativas.

Etanol (alcohol)

Los efectos del etanol en el desarrollo neurológico se han estudiado profusamente. Aunque las consecuencias de la exposición fetal al alcohol se conocían mucho antes, el término «síndrome alcohólico fetal» fue acuñado en 1973 para describir las malformaciones en hijos de mujeres con alcoholismo crónico¹⁹. Los niños afectados muestran una mezcla de defectos craneofaciales, cardiovasculares y de los miembros, asociados con retraso del crecimiento y desarrollo. El grado del daño en las funciones cognitivas y en los defectos físicos puede variar considerablemente y de forma independiente, desde la normalidad hasta estar severamente afectadas.

El comité de estudios sobre el síndrome alcohólico fetal (SAF) del Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, de Estados Unidos, ha propuesto cinco categorías²⁰ para el estudio del SAF: 1) diagnóstico de SAF y una historia confirmada de exposición alcohólica materna; 2) diagnóstico de SAF sin una exposición confirmada de alcoholismo materno; 3) SAF parcial con exposición alcohólica confirmada; 4) defectos congénitos relacionados con el alcohol, y 5) alteraciones en el desarrollo neurológico relacionadas con el alcohol.

El espectro de anomalías clínicas probablemente refleja el tiempo, la duración y el nivel de exposición al alcohol durante la gestación, aunque el periodo de vulnerabilidad para cada uno de los distintos trastornos no se conoce bien. Es posible que sea necesaria la exposición en el primer trimestre para que se produzcan las deformidades físicas faciales del SAF²¹. La exposición alcohólica durante el segundo y tercer trimestre altera el circuito y la interconexión neuronal. El tercer trimestre es un periodo especialmente vulnerable para las lesiones cerebrales por la exposición al alcohol²². Los efectos del alcohol en el feto están más relacionados con los picos en los niveles de alcohol en la sangre materna que con el total de alcohol consumido en periodos más largos²³. El umbral de efecto se estima en un promedio de 14 g de consumo del alcohol absoluto por día²⁴.

Las manifestaciones clínicas de la exposición fetal al alcohol incluyen hiperactividad y déficit de atención²⁵. La memoria, la velocidad de procesamiento de la información y la función aritmética también pueden estar afectadas²⁶; asimismo, pueden aparecer alteraciones de la conducta alimentaria, incontinencia urinaria nocturna, trastornos del sueño, retraso del habla, ansiedad, depresión y síntomas psicóticos. Aunque hay una gran probabilidad de trastorno cognitivo y retraso mental en niños con SAF, la función mental varía y también puede ser normal.

En un estudio realizado en 16 pares de mellizos fuertemente expuestos al alcohol antes del nacimiento, se halló una concordancia para el SAF en 5 pares de gemelos y en 7 de 11 pares de mellizos²⁷. Las variaciones genéticamente determinadas del metabolismo materno para el alcohol también influyen sobre la incidencia del SAF en la descendencia, pues determinan las concentraciones de uno de los metabolitos neurotóxicos del

alcohol, el acetaldehído²⁸. Estas observaciones demuestran la interacción de los factores genéticos con un tóxico reconocido del neurodesarrollo.

Una de las dificultades encontradas al estudiar los resultados de la exposición fetal al alcohol es la frecuente simultaneidad con la desnutrición materna, un cuidado del embarazo deficiente y un abuso de otras sustancias por parte de la madre, que incluye el consumo de tabaco. Estos factores complican los esfuerzos por dilucidar las características clínicas exclusivas del alcohol. Más aún, las alteraciones en la alimentación y el sueño, las dificultades de conducta y el deterioro de la función cognitiva y la atención influyen con frecuencia de manera negativa en la relación madre-hijo. Por tanto, es difícil saber cuánto de las discapacidades futuras es atribuible a la exposición fetal al alcohol y cuánto se debe a los factores sociales durante la infancia y los primeros años de la niñez.

Mecanismos de toxicidad neurológica

Los estudios en animales demuestran que la exposición fetal al alcohol provoca una reducción en el peso del cerebro, la pérdida selectiva de ciertas células, la maduración celular alterada y un retraso en el desarrollo de sinapsis^{29,30}.

Probablemente, diversos mecanismos contribuyen a la toxicidad del alcohol. Entre ellos, podemos incluir la perturbación de las uniones intercelulares por la interferencia con las moléculas de adhesión celular³¹, la reducción del transporte placentario de aminoácidos, glucosa y otros nutrientes como resultado del suministro de oxígeno³², y las anomalías en la transmisión sináptica³³.

Otros solventes

Estudios en humanos

Comparados con el etanol, se conoce mucho menos sobre los efectos de otros solventes en el desarrollo y la función del cerebro. La exposición laboral a solventes puede incidir en el SNC y el sistema nervioso periférico en trabajadores adultos, y también está asociado con defectos congénitos y anomalías del SNC en su descendencia^{34,35}. Sin embargo, es muy poca la información disponible sobre el desarrollo neurológico de hijos de madres expuestas a solventes durante el embarazo. Un estudio examinó el desarrollo neurológico de hijos con un promedio de edad de 3 años cuyas madres habían estado expuestas a solventes durante, al menos, una parte del embarazo³⁶. No se encontró un efecto significativo cuando se evaluó la atención, el comportamiento, la sociabilidad, la actividad o el aprendizaje. Los marcadores del desarrollo eran los mismos en los niños expuestos y en los no expuestos, con la excepción de que los niños expuestos durante todo el embarazo comenzaron a caminar más tarde que los niños no expuestos (13,3 frente a 12,2 meses). Este descubrimiento tiene un significado incierto, ya que los hijos de madres expuestas sólo durante el primer trimestre (o en los 2 primeros trimestres del embarazo) en realidad comenzaron a caminar antes que los niños no expuestos (10,8 y 11,6 frente a 12,2 meses, respectivamente). No se midieron las exposiciones maternas en este estudio y tampoco se intentó relacionar las alternativas del

desarrollo con la exposición a solventes específicos. Por tanto, sería erróneo llegar a cualquier conclusión en firme partiendo de este único estudio.

El tolueno es un solvente orgánico utilizado en pegamentos, tintas, pinturas, productos de limpieza, gasolina... Después de una exposición sustancial, como la inhalación de pegamentos durante el embarazo, la descendencia puede nacer con deformidades craneofaciales semejantes a las del SAF³⁷. En los estudios de seguimiento se observa un retraso en el crecimiento y un déficit persistentes en las capacidades cognitivas, del habla y motrices. Se desconoce si existe un umbral de exposición con el tolueno. Los efectos del tolueno en el neurodesarrollo son muy parecidos a los del alcohol, y algunos investigadores consideran que el mecanismo de toxicidad es similar³⁸. Como con el alcohol, se puede dar el caso de que incluso exposiciones relativamente pequeñas tengan efectos sutiles pero significativos sobre el desarrollo neurocognitivo, aunque este aspecto no se ha estudiado con profusión en humanos.

Estudios en animales

Los estudios en animales también muestran alteraciones del comportamiento cuando hay antecedente de exposición prenatal aguda intermitente al tolueno. Ratas embarazadas fueron expuestas a 200, 400 o 2.000 ppm de tolueno inhalado durante 60 minutos, 3 veces al día, en los días 12-17 de gestación. Las crías del grupo de mayor exposición tuvieron rendimientos más limitados en las pruebas de comportamiento de reflejo de erección, fuerza prensil y pantalla invertida³⁹. Las ratas expuestas a 1.800 ppm de tolueno por inhalación durante 6 horas al día en los días 7-20 de gestación dieron a luz crías con discapacidades de aprendizaje cuando se las sometió a la prueba de laberinto de agua de Morris⁴⁰. Los límites de seguridad laboral para tolueno en Estados Unidos permiten una exposición de 200 ppm para una semana de 40 horas de trabajo. Los ratones a los que se les suministró agua potable con 16, 80 o 400 mg de tolueno/L (ppm) durante el embarazo y la lactancia dieron a luz crías con deficiencias en el rendimiento motor⁴¹. El nivel máximo de contaminante de la EPA (MCL) para el tolueno en el agua potable es de 1 mg/L (ppm).

Se estudiaron las crías de ratas a las que se les suministró agua potable con 312, 625 o 1.250 mg de tricloroetileno/L (ppm) durante la gestación y la lactancia⁴². A los 60 y 90 días, en todas las ratas macho aumentaron los comportamientos exploratorios. La actividad motora fue mayor en las ratas expuestas a 1.250 ppm de tricloroetileno. El MCL de la EPA en el agua es de 0,005 mg/L (ppm). La descendencia de ratas expuestas a 1.800 ppm de tricloroetileno por inhalación durante 6 horas/día, 5 días por semana, durante 2 semanas antes del apareamiento, había reducido el peso corporal, pero no había evidencias de anomalías en el comportamiento⁴³. Las crías de las ratas expuestas durante el embarazo redujeron ligeramente los niveles de actividad. Los límites de seguridad laboral en Estados Unidos permiten una exposición de tricloroetileno de 100 ppm para una semana de trabajo de 40 horas.

La exposición a xileno por inhalación a 500 ppm, 6 horas/día, en los días 7-20 de gestación, provocó crías de ratas con un peso cerebral disminuido y un menor rendimiento motor, de memoria y de aprendizaje (laberinto de agua de Morris)⁴⁴; 500 mg/m³ de xileno equivalen a 115 ppm.

En otro estudio, las crías de ratas expuestas al xileno a 500 g/m³, 6 horas/día, 5 días/semana durante el embarazo, mostraron movimientos horizontales reducidos en pruebas a campo abierto y cambios estructurales en cerebro, corazón, hígado y riñones⁴⁵. A 50 mg/m³, las crías presentaron retardo en el crecimiento y deformidades del esqueleto. Los límites de seguridad laboral de Estados Unidos permiten una exposición a xileno de 100 ppm para una semana de 40 horas laborales.

Las ratas jóvenes (1-48 días) expuestas a estireno a 25-50 ppm, 7 horas/días, durante 6 días a la semana, mostraron retrasos significativos en el aumento de peso, menor actividad en las pruebas a campo abierto y comportamiento de evasión disminuido⁴⁶. Los límites de seguridad en Estados Unidos permiten una exposición a estireno de 50 ppm para una semana de 40 horas de trabajo. Otro estudio muestra una importante interacción entre la exposición prenatal al estireno y deficiencias de proteínas en la dieta⁴⁷. Las ratas a las que se les suministró durante el embarazo estireno y una dieta deficiente en proteínas dieron a luz crías con menor peso cerebral y un marcado aumento en la hiperactividad inducida por anfetaminas cuando se las comparó con los controles, incluidas las expuestas sólo a estireno o únicamente a una dieta baja en proteínas.

Conclusiones

En resumen, varios estudios demuestran que la exposición fetal a cantidades relativamente pequeñas de alcohol perturba el desarrollo normal del cerebro, lo que provoca hiperactividad, trastornos de atención, de aprendizaje y deterioro de la memoria. La magnitud del riesgo de SAF depende de la interacción de los factores genéticos con los ambientales. La exposición importante al tolueno por inhalación durante el embarazo (aspiración de pegamentos) también incrementa el riesgo de efectos deletéreos para el neurodesarrollo del feto y de defectos estructurales congénitos. El efecto de las exposiciones menores sobre el neurodesarrollo del feto es desconocido. Otros solventes que se pueden encontrar en los lugares de trabajo o en productos de venta al público tienen el potencial de perturbar el desarrollo normal del cerebro, pero generalmente a niveles de exposición relativamente altos. No obstante, las pruebas en animales sugieren que, a valores iguales o menores a los permitidos en los lugares de trabajo, el xileno y el estireno pueden alterar el aprendizaje, el comportamiento, las capacidades motoras y los niveles de actividad por la exposición fetal.

Como los solventes volátiles con frecuencia están presentes en productos comerciales, es posible la exposición excesiva por *hobbies* o actividades en el hogar, particularmente cuando los productos se usan en áreas cerradas o mal ventiladas. Los factores nutricionales también contribuyen al impacto sobre el neurodesarrollo de la exposición a solventes.

Otros elementos químicos preocupantes

Carecemos de resultados del seguimiento sobre la toxicidad en el desarrollo neurológico de muchas sustancias químicas; algunas merecen atención particular porque se agregan intencionadamente al agua o a los alimentos y, por tanto, exponen a diario y de por vida a grandes poblaciones. Cada vez que poblaciones completas son expuestas a sustancias químicas a través de la comida o el suministro de agua, resulta esencial realizar evaluaciones exhaustivas de seguridad antes de iniciar la exposición.

Flúor

Desde los años cincuenta, en muchos países del mundo se agrega flúor a los suministros de agua potable con la intención de reducir la caries. La práctica ha sido firmemente defendida por la Asociación Dental Americana y proclamada por el United States Center Diseases Control como uno de los éxitos de la medicina más importantes del siglo xx. La controversia sobre la seguridad de tal práctica se centra sobre los mayores riesgos de fluorosis dental y ósea, osteosarcoma, alteraciones hormonales (melatonina), pubertad precoz y alteraciones neurológicas en el neurodesarrollo. Además, algunos científicos argumentan que la fluoración de las aguas de consumo tiene un impacto mínimo en la caries⁴⁸⁻⁵⁰. Comentaremos el interés en el impacto sobre el neurodesarrollo de la exposición prenatal al flúor.

La United States Environmental Protection Agency (USEPA) recomienda un nivel máximo de 4 ppm (mg/L) de flúor en el agua de bebida. El Instituto Nacional de Investigación Dental de Estados Unidos considera 1 ppm (mg/L) como el nivel de flúor óptimo para prevenir la caries. Las fuentes adicionales de flúor, como tratamientos tópicos, tabletas y pasta dental con flúor, incrementan la cantidad total de este elemento.

En estudios en animales se administró a ratas embarazadas 0,13 mg de fluoruro sódico/kg i.m. en 9 ocasiones, separadas desde los días 14-18 o 17-19 durante el embarazo⁵¹. Las crías expuestas al flúor en los días 17-19 de embarazo mostraron una significativa hiperactividad. Los niveles de flúor en sangre en los animales tratados eran similares a los niveles medidos en personas que estaban expuestas al agua fluorada^{52,53}.

Otro estudio encontró que las crías de ratas a las que se les había suministrado 5, 15 o 50 ppm de flúor en el agua potable durante el embarazo y la lactancia tenían niveles significativamente elevados de acetilcolinesterasa a los 80 días de edad⁵⁴. Los niveles de acetilcolinesterasa en la madre también eran altos. Aunque no se midieron en este estudio, un resultado probable de la elevada actividad de la acetilcolinesterasa sería la disminución de los niveles de acetilcolina. Como ya hemos señalado, la enzima acetilcolinesterasa y el neurotransmisor acetilcolina cumplen un papel importante en el desarrollo cerebral. Los cambios en las concentraciones de cualquier neurotransmisor durante el desarrollo pueden tener consecuencias neurológicas permanentes.

Dos estudios realizados en poblaciones de China identifican niños con un CI significativamente menor en las comunidades donde la exposición al flúor es elevada. En una comunidad donde el agua potable contiene naturalmente 4,12 ppm de flúor, los CI eran significativamente menores que en las comunidades cercanas a niveles de flúor de 0,91 ppm (CI promedio de 98 frente a 105)⁵⁵. La diferencia persistió cuando se controló el nivel educativo de los padres. Los autores describen ocupaciones, hábitos de vida y costumbres sociales similares en ambas poblaciones. A pesar de las limitaciones metodológicas del diseño ecológico de este trabajo, un cambio de 7 puntos en el CI tiene grandes implicaciones sobre la población.

En otro estudio, los investigadores utilizaron la fluorosis dental, y los niveles elevados de flúor se asociaron a un CI disminuido. Es decir, la distribución de las puntuaciones de CI en los niños de cada categoría disminuía en correlación con el aumento de exposición al flúor⁵⁶.

Conclusiones

Los estudios en animales y poblaciones humanas sugieren que la exposición al flúor, en las concentraciones utilizadas para la fluoración del agua potable, puede afectar adversamente al neurodesarrollo. Aunque no se puede llegar a conclusiones definitivas a partir de los datos disponibles, los hallazgos son de importancia significativa para la salud pública. Tal vez lo más sorprendente es la poca información disponible sobre la pregunta principal: ¿pueden estas sustancias químicas que se agregan intencionalmente al agua potable interferir el desarrollo normal del cerebro y sus funciones? Es un campo de investigación muy interesante.

Aditivos alimentarios

Durante muchos años el potencial que tienen ciertos aditivos alimentarios para alterar el desarrollo neurológico ha sido materia de vivos debates y controversias. Los aditivos más preocupantes son: a) el aminoácido glutamato presente en muchos alimentos procesados; b) el edulcorante artificial aspartamo, que se metaboliza en 2 aminoácidos: aspartato y fenilalanina, y c) los colorantes y las tinturas de alimentos.

El glutamato y el aspartato son los neurotransmisores aminoácidos más excitadores en el cerebro de los mamíferos. Grandes cantidades de glutamato administrado en hembras de primates embarazadas provocaron lesiones en el cerebro fetal en la última etapa de la gestación, especialmente en el hipotálamo y los sistemas de regulación hormonal^{57,58}.

Es importante observar que la mayor parte del cerebro humano adulto está protegido por la barrera hematoencefálica, que es muy inmadura hasta los 6 meses de vida. Sin embargo, el hipotálamo no está protegido por la barrera hematoencefálica en ningún momento de la vida y permanece en contacto con cualquier sustancia potencialmente tóxica circulante⁵⁹.

El tratamiento en animales de experimentación durante el periodo neonatal con dosis importantes de glutamato monosódico (GMS) provoca órganos sexuales accesorios significativa-

mente más pequeños y concentraciones menores de testosterona⁶⁰. Sin embargo, las dosis de GMS usadas en estos estudios son, con frecuencia, de 2-5 g/kg durante varios días consecutivos; se sabe que estos niveles provocan destrucción de las neuronas hipotalámicas, mientras que el límite superior de la ingestión diaria en la dieta humana de GMS es de aproximadamente 35 mg/kg^{61,62}. Los niveles de glutamato en sangre aumentan 20 veces más que la dosis comparable en monos adultos y 5 veces más que en ratones⁶¹ después de una dosis oral en humanos adultos. Por tanto, el margen de seguridad no es el que se supone a partir de las pruebas en animales.

Los animales con una dieta que contiene un 2, 4 o 6% de aspartamo durante el embarazo y la lactancia tienen crías con retraso para abrir los ojos, nadar, erguirse, responder con sobresalto y caminar⁶³. Los efectos se vieron en cada uno de los niveles de exposición y especialmente durante la lactancia. Esta exposición es aproximadamente de 3-9 g/kg/día, cerca de 1.000 veces mayor que los niveles esperados de exposición humana. Sin embargo, es importante recordar las lecciones sobre el plomo, mercurio y PCB; en los estudios realizados en animales comúnmente se subestima la sensibilidad humana a los tóxicos sobre el neurodesarrollo humano entre 100 y 10.000 veces.

El segundo punto de interés se centra en la capacidad aparente de los colorantes y aditivos alimentarios para alterar el comportamiento en algunos niños a los que se les diagnosticó un trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) u otro trastorno de atención⁶⁴. Un informe del Center for Science in the Public Interest revisó 23 estudios controlados y encontró que 17 tenían evidencia de que el comportamiento de los niños empeoraba de forma significativa después de haber ingerido colorantes artificiales en determinados alimentos⁶⁵. Tanto el National Institute of Mental Health como la Food and Drug Administration (FDA) no aceptan, por el momento, estos efectos de la dieta sobre el comportamiento.

Conclusiones

Durante casi 25 años la controversia giró alrededor del grado en que los aditivos de alimentos (incluidos los edulcorantes artificiales, saborizantes, colorantes y tinturas) pueden incidir en la función cerebral de los niños. Los estudios muestran que son necesarias exposiciones sustancialmente mayores que las de la dieta humana para causar los efectos adversos observables en animales. No obstante, las reseñas históricas muestran que las pruebas en animales con frecuencia subestiman la sensibilidad del cerebro humano. Los estudios en seres humanos también demuestran que algunos niños son particularmente sensibles a la exposición de aditivos a la dieta, mostrando hiperactividad y pérdida de atención.

El grado con que estos aditivos alimentarios contribuyen a los trastornos de atención y comportamiento en la población general sigue siendo incierto, aunque parece claro que algunos niños responden con cambios en el comportamiento, reconoci-

dos por los padres, maestros y médicos. La relación entre la dieta y el comportamiento en niños con TDAH es dudosa y sigue siendo un tema muy controvertido. La historia ambiental pediátrica en estos pacientes ayudará a crear marcos de anticipación y prevención que mejoren el pronóstico y la evolución de estas enfermedades.

De la teoría a la práctica clínica

Este artículo cierra el grupo de publicaciones sobre neurotóxicos realizadas por nuestro grupo, que espero sean del agrado de los lectores de *Acta Pediátrica*⁶⁶⁻⁶⁸.

Entre las preguntas prácticas queremos destacar las siguientes:

Tenemos noticias sobre un nivel seguro de cigarrillos para el feto que, para evitar el estrés de la madre fumadora, se sitúa en menos de 5 cigarrillos al día. ¿Cómo respondemos?

El tabaco es el contaminante aéreo más importante para las madres embarazadas. Un 47 y un 62% de las madres y los padres, respectivamente, de niños con cáncer en España fumaban durante el embarazo de sus hijos. Los hijos de madres fumadoras durante el embarazo tienen más riesgo de presentar un CI menor, trastornos del aprendizaje y déficit de atención. Las sustancias cancerígenas y neurotóxicas no tienen un nivel seguro de acción. A menor consumo, menor riesgo de lesiones. No existe un nivel de seguridad. El tabaco genera más estrés en la madre. Además, en un futuro los padres que no hayan sido bien aconsejados para abandonar el consumo de tabaco por parte de sus pediatras o ginecólogos podrán emprender acciones legales contra ellos por haber establecido recomendaciones inadecuadas y perjudiciales para la salud de su familia.

En la gestación, el alcohol es sólo importante para la madre; en el padre no tiene nada que ver. ¿Es cierto?

Habitualmente, la conducta de ingestión de bebidas alcohólicas suele cambiar con el embarazo (sobre todo después de varias semanas de desarrollo fetal). La planificación adecuada del embarazo y la eliminación de bebidas alcohólicas en los periodos críticos del desarrollo es algo importante tanto en la mujer como en el hombre. La espermatogénesis es muy sensible a la exposición de alcohol y solventes. Las ingestiones preconceptionales y periconceptionales pueden ser importantes por el periodo crítico que representa para la descendencia.

¿Nos estaremos pasando con el flúor?

La ingestión excesiva de flúor en los niños menores de 8 años puede provocar fluorosis dental y otros trastornos con menor evidencia. Los países más desarrollados presentan mayores riesgos de fluorosis, por la mayor cantidad de alimentos elaborados con agua fluorada y el mayor número de medidas de hi-

giene dental establecidas en niños pequeños (flúor tópico). Animamos a los pediatras y padres a conocer la composición del agua de bebida de su zona y la cantidad de flúor. En los menores de 1 año de edad sería aconsejable el consumo de aguas con menos de 0,3 mg/L, y a partir del año podrían ser adecuadas las menores de 1 mg/L. La European Academy of Pediatric Dentistry recomienda el uso de los suplementos de flúor en la prevención de la caries dental sólo en los grupos de riesgo, no de forma generalizada. El cepillado de los niños menores de 2-3 años deben realizarlo los padres, y hacerlo progresivamente el propio niño. Según la European Academy of Pediatric Dentistry, los niños de 6 meses a 2 años deben cepillarse los dientes con una pequeña cantidad de pasta dentífrica que contenga «una baja concentración de flúor». Se puede hallar más información y sugerencias en la página web <http://www.aguainfant.com/fluor.htm>

Por la incertidumbre creada, ¿existen dietas especiales para los niños con TDAH?

Tanto el National Institute of Mental Health como la FDA de Estados Unidos no aceptan, por el momento, los efectos de la dieta sobre el comportamiento. Necesitamos mejorar el conocimiento sobre la implicación de los factores nutricionales durante los periodos críticos del desarrollo del SNC.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento por su apoyo y financiación del trabajo a la Fundación Científica de la AECC (MAPACE-2004), FIS (04/1931), y al Mount Sinai International Exchange Program for Minority Students del Department of Community and Preventive Medicine (Nueva York) Funded by the National Center on Minority Health and Health Disparities of the National Institutes of Health. ■

Bibliografía

1. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*. 2004; 113: 1.007-1.015.
2. Fung YK. Postnatal behavioural effects of maternal nicotine exposure in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1988; 40: 870-872.
3. Levin ED, Briggs SJ, Christopher NC, Rose JE. Prenatal nicotine exposure and cognitive performance in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1993; 15: 251-260.
4. Levin ED, Wilkerson A, Jones JP, et al. Prenatal nicotine effects on memory in rats: pharmacological and behavioral challenges. *Dev Brain Res*. 1996; 97: 207-215.
5. Gospe SM, Zhou SS, Pinkerton KE. Effects of environmental tobacco smoke exposure in utero and/or postnatally on brain development. *Pediatr Res*. 1996; 39: 494-498.
6. Hardy JB, Mellits ED. Does maternal smoking during pregnancy have a long-term effect on the child? *Lancet*. 1972; 2: 1.332-1.336.
7. Obel C, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Ostergaard J. Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998; 12: 37-48.

8. Naeye RL, Peters NC. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984; 64: 601-607.
9. Sexton M, Fox NL, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco. II: Effects on cognitive functioning at age three. *Int J Epidemiol.* 1990; 19: 72-77.
10. Picone TA, Allen LH, Olsen PN, Ferris ME. Pregnancy outcome in North American women (II). Effects of diet, cigarette smoking, stress, and weight gain on placentas, and on neonatal physical and behavioral characteristics. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 1.214-1.224.
11. Butler NR, Goldstein H. Smoking in pregnancy and subsequent child development. *BMJ.* 1973; 4: 573-575.
12. Fogelman KR, Manor O. Smoking in pregnancy and development into early adulthood. *BMJ.* 1988; 297: 1.233-1.236.
13. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 991-1.000.
14. Makin J, Fried PA, Watkinson B. A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects. *Neurotoxicol Teratol.* 1991; 13: 5-12.
15. Slotkin TA, Orband-Miller L, Queen KL. Development of [3H]nicotine binding sites in brain regions of rats exposed to nicotine prenatally via maternal injections or infusions. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 242: 232-237.
16. Navarro HA, Seidler FJ, Whitmore WL, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine via maternal infusions: effects on development of catecholamine system. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 244: 940-944.
17. McFarland BJ, Seidler FJ, Slotkin TA. Inhibition of DNA synthesis in neonatal rat brain regions caused by acute nicotine administration. *Dev Brain Res.* 1991; 58: 223-229.
18. Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, López Andreu JA. Industria tabaquera: riesgo infanto-juvenil. *Rev Esp Pediatr.* 2004; 60: 127-140.
19. Jones KL, Smith DW, Uilleland CN, Streissguth AP. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet.* 1973; 1: 1.267-1.271.
20. Institute of Medicine of the National Academy of Sciences Committee to Study Fetal Alcohol Syndrome. Diagnosis and clinical evaluation of fetal alcohol syndrome. En: Stratton D, Howe C, Battaglia F, eds. *Fetal Alcohol Syndrome.* National Academy Press, 1996.
21. Sulik KK, Johnston MC, Webb MA. Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. *Science.* 1981; 214: 936-938.
22. West JR, Hamre KM. Effects of alcohol exposure during different periods of development: changes in hippocampal mossy fibers. *Dev Brain Res.* 1985; 17: 280-284.
23. Nulman I, O'Haydon B, Gladstone J, Koren G. The effects of alcohol in the fetal brain. En: Slikker W, Chang LW, eds. *Handbook of developmental neurotoxicology.* Academic Press, 1998.
24. Jacobson JL, Jacobson SW, Sokol RJ, Ager JW. Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22: 345-351.
25. Nulman I, O'Haydon B, Gladstone J, Koren G. The effects of alcohol in the fetal brain. En: Slikker W, Chang LW, eds. *Handbook of developmental neurotoxicology.* Academic Press, 1998.
26. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA.* 1991; 265: 1.961-1.967.
27. Streissguth AP, Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: concordance of diagnosis and IQ. *Am J Med Geneet.* 1993; 47: 857-861.
28. Rutledge JC. Genetic factors in clinical developmental toxicology. En: Kimmel C, Buelke-Sam J, eds. *Developmental Toxicology, 2.^a ed.* Nueva York: Raven Press, 1994.
29. Volk B, Maletz J, Tiedemann M, Mall G, Klein C, Berlet HH. Impaired maturation of Purkinje cells in the fetal alcohol syndrome of the rat. *Acta Neuropathol.* 1981; 54: 19-29.
30. Díaz J, Samson HH. Impaired brain growth in neonatal rats exposed to ethanol. *Science.* 1980; 208: 751-753.
31. Ramanathan R, Wilkemeyer MF, Mittal B, Perides G, Charness ME. Alcohol inhibits cell-cell adhesion mediated by human L1. *J Cell Biol.* 1996; 133(2): 381-390.
32. Yang HY, Shum AY, Ng HT, Chen CF. Effect of ethanol on human umbilical artery and vein in vitro. *Gyn Obstet Invest.* 1986; 21: 131-135.
33. Broun S. New experiments underscore warnings on maternal drinking. *Science.* 1996; 273: 738-739.
34. Snyder R, Andrews LS. Toxic effects of solvents and vapors. En: Klaassen CD, ed. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons, 5.^a ed.* Nueva York: McGraw-Hill, 1996.
35. Schettler T, Solomon G, Valenti M, Huddle A. Organic solvents. En: *Generations at risk: reproductive health and the environment.* Cambridge: MIT Press, 1999.
36. Eskenazi B, Gaylord L, Bracken MB, Brown D. In utero exposure to organic solvents and human neurodevelopment. *Devel Med Child Neurol.* 1988; 30: 492-501.
37. Jones HE, Balster RL. Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25: 153-167.
38. Pearson M, Hoyme H, Seaver L, Rimsza M. Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics.* 1994; 93: 211-215.
39. Jones HE, Balster RL. Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. *Neurotoxicol Teratol.* 1997; 19: 305-313.
40. Hougaard KS, Hass U, Lund SP, Simonsen L. Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1999; 21: 241-250.
41. Kostas J, Hotchkinn J. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1981; 3: 467-469.
42. Taylor DH, Lagory KE, Zaccaro DJ, et al. Effect of trichloroethylene on the exploratory and locomotor activity of rats exposed during development. *Sci Total Environ.* 1985; 47: 415-420.
43. Dorfmueller MA, Henne S, York R, Bornschein RL, Manson JM. Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. *Toxicology.* 1979; 14: 153-166.
44. Hass U, Lund SP, Simonsen L, Fries AS. Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1995; 17: 341-349.
45. Mirkova E, Zaikov C, Antov G, Mikhailova A, Khinkova L, Benchev I. Prenatal toxicity of xylene. *J Hyg Epidemiol Immunol.* 1983; 27: 337-343.
46. Shigeta S, Miyake K, Aikawa H, Misawa T. Effects of postnatal low-levels of exposure to styrene on behavior and development in rats. *J Toxicol Sci.* 1989; 14: 279-286.
47. Khanna VK, Husain R, Hanig JP, Seth PK. Increased neurobehavioral toxicity of styrene in protein malnourished rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1991; 13: 153-159.
48. Hileman B. Fluoridation of water. *Chem Engl News.* 1988; 66: 26-42.
49. Connett P. Fluoride: a statement of concern. *Waste Not #459.* Canton NY.
50. CDC. Fluoridation of drinking water to prevent dental caries. *MMWR.* 1999; 48: 986-993.
51. Mullenix PJ, Denbesten PK, Schunior A, Kernan W. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1995; 17: 169-177.

52. Ross J, Daston G. Letter to the editor. *Neurotoxicol Teratol*. 1995; 17: 685-686.
53. Mullenix P, Denbesten PK, Schunior A, Kernan WJ. Reply. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1995; 17: 685-688.
54. Zhao XL, Wu JH. Actions of sodium fluoride on acetylcholinesterase activities in rats. *Biomed Environ Sci*. 1998; 11: 1-6.
55. Zhao LB, Liang GH, Zhang DN, Wu XR. Effect of a high fluoride water supply on children's intelligence. *Fluoride*. 1996; 29: 190-192.
56. Li XS, Zhi JL, Gao RO. Effect of fluoride exposure on intelligence in children. *Fluoride*. 1995; 28: 189-192.
57. Olney JW. Excitotoxic food additives: functional teratologic aspects. *Prog Brain Res*. 1988; 73: 283-294.
58. Olney JW. Excitotoxins in food. *Neurotoxicology*. 1994; 15: 535-544.
59. Kimmel CA, Buelke-Sam J, eds. *Developmental toxicology*, 2.^a ed. Nueva York: Raven Press, 1994.
60. Nemeroff CB, Lamartiniere CA, Mason GA, Squibb RE, Hong JS, Bondy SC. Marked reduction in gonadal steroid hormone levels in rats treated neonatally with monosodium L-glutamate: further evidence for disruption of hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation. *Neuroendocrinology*. 1981; 33: 265-267.
61. Fernstrom JD. Dietary amino acids and brain function. *J Am Diet Assoc*. 1994; 94: 71-77.
62. Walker R. The significance of excursions above the ADI. Case study: monosodium glutamate. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999; 30: 119S-121S.
63. Olney JW. Excitotoxins in food. *Neurotoxicol*. 1994; 15: 535-544.
64. Brunner R, Vorhees C, Kinney L, Butcher R. Aspartame: assessment of developmental psychotoxicity of a new artificial sweetener. *Neurobehav Toxicol*. 1979; 1: 79-86.
65. Jacobson MF, Schardt D. *Diet, ADHD & behavior*. Washington, DC: Center for Science in the Public Interest, 1999.
66. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Cánovas Conesa A, Apolinar Valiente E, Crehuá Gaudiza E, García i Castell J, et al. Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 140-149.
67. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Cánovas Conesa A, García Castell J. Neurotóxicos medioambientales (II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 182-192.
68. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Cánovas Conesa A, Claudio-Morales L, Berbel Tornero O, Lupiáñez Callado P. Neurotóxicos medioambientales (III). Organoclorados (PCB, dioxinas, furanos), organobromados y bisfenol A: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 429-436.