

# Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal

J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada, A. Canovas Conesa<sup>1</sup>, E. Apolinar Valiente, E. Crehuá Gaudiza, J. García i Castell<sup>2</sup>, M. Carmona Calvo<sup>3</sup>

Paediatric Environmental Health Speciality Unit Valencia (PEHSU-Valencia). Hospital Materno Infantil Universitario «La Fe». Valencia. <sup>1</sup>Facultad de Química. Universidad de Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Gestión Medioambiental. Hospital Clínico «San Carlos». Madrid

## Resumen

**Introducción:** Los pediatras diagnosticamos, cada vez, más pacientes con enfermedades neurológicas (cognitivas, conductuales, motoras, sensoriales y malformativas). Determinar sus causas es, con frecuencia, extremadamente difícil. Los trastornos del aprendizaje, conducta y desarrollo en los niños son el resultado de complejas interacciones entre factores ambientales (físicos, químicos, biológicos, psicológicos y sociales) y genéticos durante los periodos vulnerables del desarrollo.

**Material y métodos:** Revisión bibliográfica sistemática sobre los efectos de los pesticidas y otras sustancias tóxicas para el sistema nervioso en desarrollo. Búsqueda en las bases de datos Medline, Science Citation Index y Embase de los últimos diez años sobre los trabajos observacionales de exposición a bajas dosis en humanos y de experimentación en animales.

**Resultados:** 1) Los neurotóxicos son una amenaza real para los niños y, a veces, sus efectos adversos aparecen con exposiciones a niveles actualmente aceptados como seguros; 2) sólo unos pocos han sido ampliamente estudiados, mientras que sobre la mayoría se ha efectuado una investigación mínima; y 3) los principales efectos neurotóxicos derivados de la exposición fetal y durante los primeros años de vida a los pesticidas son la presencia de hiperactividad, pérdida de vitalidad, alteraciones de la coordinación y de la memoria, disminución de la capacidad de dibujar, retraso en el desarrollo neurológico, desórdenes conductuales y alteraciones motoras.

**Conclusiones:** 1) Los neurotóxicos pueden alterar el desarrollo y funciones del cerebro de manera específica y de forma permanente; 2) la mayoría de pesticidas son especialmente neurotóxicos durante los periodos fetal y neonatal; 3) los pediatras debemos efectuar recomendaciones sobre la búsqueda de alternativas, minimización y eliminación del uso de pesticidas en el entorno infantil; y 4) debemos exigir estudios detallados sobre la neurotoxicidad de los pesticidas antes de que se les otorgue la licencia para su uso comercial.

## Palabras clave

Exposición prenatal, contaminantes medioambientales, intoxicaciones del sistema nervioso, síndromes de neurotoxicidad, salud medioambiental pediátrica

## Abstract

**Title:** Environmental neurotoxins. Pesticides: adverse effects on the fetal and postnatal nervous system.

**Introduction:** Pediatricians are diagnosing a growing number of patients with neurological disorders (cognitive, behavioral, motor, sensory and malformative). It is often extremely difficult to determine their causes. Learning, behavioral and developmental disabilities in children are clearly the result of complex interactions between environmental factors (physical, chemical, biological, psychological and social) and genetic factors occurring during the vulnerable periods of development.

**Material and methods:** A systematic literature search was carried out to explore the effects of pesticides and other substances that are toxic to the developing nervous system. The search was carried out in Medline, the Science Citation Index and Embase and involved observational studies on low-dose exposure in humans and on animal experimentation over the past 10 years.

**Results:** 1) Neurotoxins are a real threat to children and the adverse effects sometimes appear after exposure to levels currently considered safe; 2) a few have been extensively studied, while research on the majority has been minimal; and 3) the major neurotoxic effects derived from the exposure to pesticides of fetuses and children during the first few years of life are hyperactivity, loss of vitality, changes in coordination and memory performance, diminished ability to draw, delayed neurological development and behavioral and motor disorders.

**Conclusions:** 1) Neurotoxins can affect the development and functions of the brain in a specific and permanent manner; 2) the majority of pesticides are especially neurotoxic during the fetal and neonatal periods; 3) pediatricians should offer recommendations aimed at the search for alternatives and the minimization and elimination of the use of pesticides in children's environments; and 4) we should demand detailed studies on the neurotoxicity of pesticides before their manufacturers are granted licenses for their commercial use.

## Keywords

Prenatal exposure, environmental pollutants, nervous system poisonings, neurotoxicity syndromes, environmental health

## Introducción

Los pediatras diagnosticamos, cada vez, más pacientes con enfermedades neurológicas (cognitivas, conductuales, motoras, sensoriales y malformativas). Los trastornos del aprendizaje, conducta y desarrollo en los niños son claramente el resultado de complejas interacciones entre factores ambientales (físicos, químicos, biológicos, psicológicos y sociales) y genéticos durante los periodos vulnerables del desarrollo<sup>1</sup>. A diferencia de los adultos, la exposición a sustancias químicas neurotóxicas durante las ventanas de vulnerabilidad en periodos críticos de la organogénesis e histogénesis del sistema nervioso (SN) puede hacer que el niño sufra una alteración de la función cerebral de por vida o bien que aparezca durante su etapa adulta<sup>2</sup>. La Unión Europea insta a los países miembros en su reciente estrategia sobre medioambiente y salud infantil (SCALE) a formar grupos de especialistas y a mejorar el conocimiento entre los factores medioambientales y los trastornos neurológicos de la infancia<sup>3</sup>.

Los neurotóxicos pueden alterar el desarrollo y funciones del SN de manera específica y de forma permanente. Unos pocos han sido ampliamente estudiados (plomo, mercurio; algunas drogas como alcohol, nicotina, cocaína, opiodes), mientras que sobre la mayoría se ha efectuado una investigación mínima. Aunque no se trate en este trabajo, hay que destacar que el neurotóxico más importante para el cerebro en desarrollo (fetal e infantil) en nuestro planeta es la pobreza. La hambruna y la desnutrición alteran la mielinización y crecimiento del SN, especialmente desde el tercer trimestre del embarazo hasta los primeros años de vida. Es la causa más importante de deterioro neurológico en la infancia de nuestro planeta.

En esta revisión, primera de una serie sobre los neurotóxicos pediátricos, se divulgan aspectos generales y los efectos adversos de los pesticidas sobre el SN fetal y posnatal. Asimismo, se comentan las recomendaciones preventivas para evitar riesgos innecesarios.

## Naturaleza del problema

El número de niños afectados por deficiencias del neurodesarrollo es importante y parece incrementarse:

– Sólo los problemas del aprendizaje pueden estar afectando, aproximadamente, a entre un 5 y 10% de los niños escolarizados<sup>4,5</sup>.

– El número de niños en programas de educación especial clasificados con problemas del aprendizaje aumentó en un 191%, entre 1977 y 1994, en los países occidentales<sup>6</sup>.

– El déficit de atención con hiperactividad, de acuerdo con estimaciones conservadoras, afecta a entre el 3 y 6% de los niños en edad escolar, aunque evidencias recientes sugieren que la prevalencia podría alcanzar el 17%<sup>7</sup>.

– La incidencia de autismo puede alcanzar el 2 por cada 1.000 niños<sup>8</sup> en algunas comunidades, y la tendencia es a incrementarse<sup>9</sup>.

– Cerca del 1% de todos los niños sufren retraso mental<sup>10</sup>.

Estas cifras sugieren un problema de proporciones epidémicas. La carga que estos trastornos suponen en los niños afectados, familias y comunidades es enorme: dificultades económicas, emocionales, incremento de suicidio, abuso de sustancias, desempleo y dificultades académicas.

Surgen una variedad de explicaciones en respuesta a estas tendencias. Podrían ser producto de una mejor detección y registro, aumento en la comunicación de los casos, o resultado de una demanda de una sociedad tecnológicamente más avanzada que intenta adelantar habilidades más complejas a edades más tempranas. A pesar de que hay pocas dudas acerca de las influencias genéticas en las enfermedades y desórdenes neurológicos, para una vasta mayoría de ellos no existe evidencia de que los factores genéticos sean la causa predominante; no obstante, tenemos la certeza de que complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales tienen un rol extremadamente importante.

Nuestros niños viven hoy en un mundo probablemente muy distinto al que nosotros hubiésemos deseado. Más de 100.000 sustancias químicas se encuentran actualmente en el circuito comercial<sup>11</sup>. La mayoría de ellas comparten nuestro mundo desde la Segunda Guerra Mundial, y lo que es más importante, cada año se incorporan de 2.000 a 3.000 nuevas sustancias. El grado en que estas exposiciones interrumpen el desarrollo humano y la vida silvestre es un tema de considerable importancia y preocupación. En la tabla 1 se exponen las principales sustancias neurotóxicas<sup>12</sup>. La información detallada sobre el potencial neurotóxico de la mayoría de estas sustancias es desconocida, y está virtualmente ausente. Para las escasas sustancias con datos de neurotoxicidad (<0,4% del total), se emplean tests animales para predecir los riesgos de exposición humana<sup>13</sup> (figura 1). Además, para la mayoría de sustancias químicas, incluyendo los resultados en animales, no disponemos de datos de exposición a mezclas de compuestos que caracterizan los sinergismos e interacciones del mundo real.

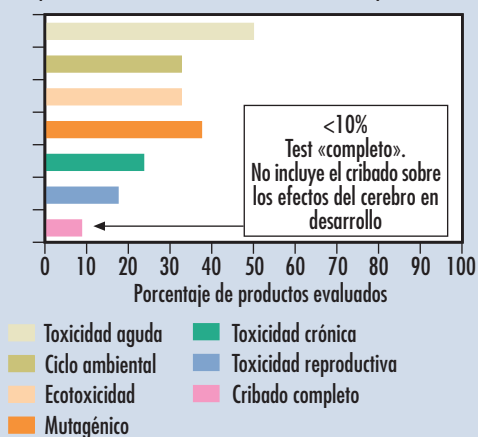
Debido a todas estas limitaciones, comprender las causas de una deficiencia neurológica de un niño concreto es extraordinariamente difícil. Esto sucede cuando la mayoría de las investigaciones que identifican los factores de riesgo, como por ejemplo niveles elevados de plomo, se basan en estudios epidemiológicos más que en estudios individuales. Sin embargo, podemos concluir con certeza que, en una población dada, la exposición durante el desarrollo a niveles altos de plomo dañará las funciones cognitivas y la conducta, pero nunca podremos definir el grado de afectación neurológica en un niño determinado por exposición a plomo. Esto se debe a que tanto la función cognitiva como el comportamiento son el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y medioambientales (físicos, químicos, biológicos y sociales).

**TABLA 1**

**Principales sustancias neurotóxicas**

Acetona	B-Cloropreno	Sales de oro	Resinas de plimetacrilato
Acetonitrilo	Óxidos de cromo	Hexano	Subproductos de la combustión
Acrilamida	Cresol	2,5-Hexanediona	1-Propanol
Adriamicina	Ciclohexanona	Plomo y productos con plomo	Propilenglicol
Hidrocarburos alifáticos	Alcohol diacetona	Isoforano	Piretroides
Alkanos	O-diclorobenceno	Grasas al litio	Ricino
Polímeros de alquilestireno	Diclorodifluorometano	Manganeso	Selenio
Aluminio	1,2-Dicloroetano	Mercurio y compuestos con mercurio	Laca
Amonio	Diclorometano	Metanol	Estireno
Acetato N-amilo	Diclorotetrafluoroetano	Nitrito de metilo	Tabaco
Anilina	Diciclopentadieno	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)	Tetracloroetileno
Sulfuro de antimonio	Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	1-nitrofenil-3-(3-piridilmetil) urea	Tolueno
Hidrocarburos aromáticos	Dimetilaminonitrilo	Óxidos nitrosos	Triclorobenceno
Benceno	Dinitrobenceno	6-OH-dopamina	Triclorofluorometano
Butanol	Difenilamina	Organofosforados	Tricloroetileno
Butilacetato	Tintes	Oubain	Tricresilfosfato
Cadmio	Ergotamina	Ozocerita	Triethylin; trimethylin
Monóxido de carbono	Etanol	Policlorobifenilos (PCB)	Óxidos de tungsteno
Tetracloruro de carbono	Acetato etílico	Destilados del petróleo	Trementina
Clordane	Etilenglicol	Aceite de pino	Vincristina
Hidrocarburos clorados	Aminoácidos excitadores	Polibromados (PBDE)	Cloruro de vinilo
Clorobenceno	Formaldehído		Xileno
	Glicerol		

Datos sobre el riesgo de los 3.000 productos químicos con producción >1 millón de kilos/año en EE.UU. y la UE



**Figura 1.** Cribado toxicológico. Sólo el 0,4% de las sustancias producidas en mayor cantidad están evaluadas sobre los riesgos toxicológicos en el cerebro en desarrollo<sup>21</sup>

Debemos aprender de la información disponible de carácter poblacional, prevenir exposiciones a neurotóxicos siempre que sea posible, y aceptar los límites de nuestra capacidad para asignar causas a individuos. Los pediatras no podemos ignorar las evidencias de la influencia de los neurotóxicos quími-

cos en la epidemia de problemas del neurodesarrollo en la infancia. Tenemos el deber moral y científico de velar, cuidar y tutelar la salud de los niños y adoptar medidas preventivas sobre las exposiciones ambientales de riesgo en cada una de nuestras consultas. Somos los profesionales sanitarios «centinelas» y vigilantes ante las agresiones ambientales de la infancia.

### Desarrollo del sistema nervioso

El desarrollo del SN<sup>14-16</sup> comienza en las primeras semanas de gestación y consiste en una serie de procesos que ocurren con una secuencia predeterminada y dependen uno del otro, por lo que la interferencia en uno de ellos puede también afectar a las fases posteriores. Esto explicaría la importancia del periodo y duración (*timing*) de exposición en la organogénesis e histogénesis cerebral y que se puede expresar con lesiones más tardías, incluso de la vida adulta<sup>14, 15</sup>.

Una vez que las neuronas alcanzan sus destinos, forman sinapsis y crean complejos circuitos interconectados que son modulados y consolidados por los mecanismos de apoptosis neuronal. Esta actividad continúa a lo largo de la infancia y la adolescencia. La secuencia de desarrollo es diferente para cada región del SN y está genéticamente programada. Incluye las siguientes fases: división-proliferación, migración, diferenciación, sinaptogénesis, apoptosis y mielinización. Diversos estudios realizados con algunos neurotóxicos revelan múltiples mecanismos para afectar el desarrollo normal del sistema nervioso fetal: alteraciones en los niveles de neurotransmisores u otros compuestos neurotróficos, y da-

**TABLA 2**

**Procesos específicos dañados por la acción conocida de los neurotóxicos**

*Proliferación y migración*

Radiación ionizante, etanol, agentes antimitóticos, methylxoxymethanol (MAM), mercurio, pesticidas (clorpirifos)

*Diferenciación*

Etanol, nicotina, mercurio, plomo

*Sinaptogénesis*

Rayos X, etanol, plomo, metilmercurio, triethyltin, parathion, permethrina, diisopropilfluorofosfato (DFT), policlorobifenilos (PCB)

*Gliogénesis y mielinización*

Hambre y desnutrición, disruptores tiroideos, etanol, plomo

*Apoptosis*

Etanol, plomo, mercurio

*Transmisión de señales*

Etanol, inhibidores de la colinesterasa, mercurio, plomo, PCB, aluminio

ño en la división, proliferación, migración, diferenciación, sinaptogénesis, apoptosis y mielinización de las células del SN<sup>14, 16</sup> (tabla 2).

## Vulnerabilidad pediátrica

### **Vulnerabilidad de la infancia a los contaminantes medioambientales**

Existen unos grupos poblacionales de mayor vulnerabilidad ante la acción de los contaminantes medioambientales; son los siguientes: época fetal, infantil, juvenil, mujeres, y especialmente las embarazadas y lactantes, tercera edad, minorías étnico-culturales y enfermos crónicos<sup>17-20</sup>. La población pediátrica, que abarca las dos primeras décadas de la vida, engloba a tres de los grupos más vulnerables a las amenazas medioambientales, por los siguientes motivos:

#### *Inmadurez biológica*<sup>21, 22</sup>

Todos los sistemas orgánicos atraviesan diversas fases de maduración tanto anatómica (rápido crecimiento celular con hiperplasia e hipertrofia celular) como fisiológica (déficit de todos los sistemas fisiológicos, en especial, los de inmunovigilancia y detoxificación), que se inician en la época fetal, persisten durante el período infantojuvenil, para terminar al final de la adolescencia e inicio de la época adulta. Las fases especialmente críticas del SN son la fetal y la primera infancia, determinando efectos adversos en la salud a corto, medio y largo plazo.

#### *Mayor consumo energético y metabólico*<sup>21, 23</sup>

Por el rápido crecimiento y desarrollo, los niños necesitan un

mayor aporte de oxígeno y de sustancias nutricionales. Por ello, comen más alimentos, beben más líquidos y respiran más aire por kilogramo de peso corporal que los adultos. Los niños, de manera especial durante los primeros diez años de vida, inhalan, ingieren y absorben transdérmicamente más sustancias tóxicas medioambientales por kilogramo de peso que un adulto. Si a ello unimos la menor capacidad para neutralizar, detoxificar y eliminar los contaminantes externos, sus efectos adversos van a ser más intensos y persistentes.

#### *Comportamiento social*<sup>21-24</sup>

Los niños, por su conducta natural e innata, presentan una mayor espontaneidad, curiosidad y confianza hacia su entorno, provocando una mayor indefensión ante las agresiones medioambientales y los signos de alarma que avisan/alertan a los adultos. La tendencia a descubrir, tocar, respirar, degustar y muchas veces ingerir sustancias u objetos que exploran, como tierra, pinturas, plásticos, etc., los convierte en individuos especialmente expuestos a los tóxicos medioambientales. Al reptar, gatear y arrastrarse por los suelos domésticos y en los espacios exteriores, están más expuestos a los contaminantes potenciales del polvo, suelo, plomo de las pinturas, trozos de juguetes y plásticos, químicos domésticos y de jardinería o agricultura, etc. Incluso en el mismo ambiente doméstico, durante los primeros dos años de vida, al estar más tiempo a ras del suelo, los niños respiran compuestos orgánicos volátiles que son más densos y pesados que el aire y que los adultos no inhalan.

#### *Mayores expectativas de vida*

Como los niños tienen por delante muchos más años potenciales de vida, pueden desarrollar efectos a medio y largo plazo ante exposiciones crónicas en bajas dosis de los contaminantes ambientales.

#### *Nula capacidad de decisión*

Los niños no tienen capacidad de decisión en relación con los temas medioambientales que les afectan con mayor gravedad que a los adultos y que hipotecan irreversiblemente sus hábitos futuros.

#### *Vulnerabilidad del SN en desarrollo*

Los efectos producidos por las sustancias neurotóxicas dependen de los siguientes factores: 1) el agente o sus metabolitos activos, que logran alcanzar el SN fetal e infantil; 2) el *timing* o periodo y duración de la exposición; 3) distribución de los tóxicos en las distintas regiones del SN; 4) la cantidad o concentración del neurotóxico en el tejido nervioso; y 5) la capacidad específica de interferir con procesos específicos del desarrollo del SN<sup>15, 25</sup>.

Por lo tanto, las consecuencias de la exposición a diferentes neurotóxicos se espera que varíe, dependiendo de la sustancia, fase del desarrollo durante la exposición, y el patrón y duración de la exposición durante aquella fase. Además, los efectos observados durante el desarrollo cerebral son dife-

rentes cualitativa y cuantitativamente con respecto a las exposiciones en adultos, ya que la secuencia crítica de sucesos cerebrales constituye un elemento de vulnerabilidad importante que se extiende desde la etapa precoz fetal hasta la adolescencia.

La placenta no es una barrera efectiva contra los neurotóxicos medioambientales. Por ejemplo, el metilmercurio atraviesa con facilidad la placenta y su concentración en sangre de cordón es mucho mayor que la encontrada en sangre materna. Además, la mayor movilización de los depósitos durante el embarazo puede transferir tóxicos al feto.

El sistema nervioso del feto puede ser particularmente sensible, no sólo porque se están llevando a cabo procesos de organización únicos, sino debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. Esta barrera, que protege al cerebro adulto de las agresiones por muchos tóxicos ambientales, no está completamente formada hasta los seis meses tras el nacimiento.

El feto tiene una capacidad de eliminación metabólica limitada, lo que conlleva que muchos neurotóxicos puedan acumularse durante más tiempo y a niveles más altos que los encontrados en la madre.

Los tóxicos presentes en el líquido amniótico también pueden ser absorbidos a través de la delgada piel fetal, los alvéolos y el tracto gastrointestinal. El tener una dieta limitada constituye un elemento de vulnerabilidad añadida para el recién nacido.

En proporción al peso corporal, el recién nacido tiene un flujo cerebral mayor que el del adulto. También el tamaño cerebral es relativamente mayor en proporción a la masa corporal en recién nacidos que en adultos. Por ejemplo, en lactantes representa el 14% del peso corporal total, mientras que el cerebro de los adultos constituye sólo un 2% de la masa corporal total. Las peculiaridades del volumen y circulación del sistema nervioso permiten una mayor distribución y depósito de neurotóxicos en el cerebro fetal e infantil que en el de los adultos<sup>26</sup>.

## Neurotóxicos del desarrollo

Los principales neurotóxicos, expuestos en la tabla 1, pueden alterar el desarrollo y funciones del cerebro de manera específica e irreversible; sólo unos pocos de ellos han sido ampliamente estudiados (plomo, mercurio; algunas drogas, como alcohol, nicotina, cocaína u opiodes), mientras que en la mayoría el número de investigaciones efectuadas son mínimas.

Es importante destacar que muchos compuestos químicos de conocida o sospechada toxicidad neurológica nunca han sido probados para los efectos sobre el neurodesarrollo y las funciones cerebrales<sup>27</sup>. Sobre éstos no hay información para consultar. Así, por ejemplo, el registro de un pesticida nuevo no requiere pruebas de evaluación de efectos sobre el cerebro

en desarrollo o el SN adulto antes de su ingreso en el mercado. US EPA (Environmental Protection Agency) sólo recomienda este tipo de evaluación después de que se detectan ciertos efectos<sup>28</sup>. El iceberg tóxico constituye un ejemplo muy ilustrativo de lo que ocurre en el mundo de la neurotoxicología pediátrica: existe una pequeña porción visible (constituida por la evidencia acumulada en unos pocas sustancias neurotóxicas); sin embargo, la mayor parte de «efectos» y conocimientos permanecen sumergidos, de los cuales algunos son conocidos de manera parcial, y otros, los más profundos y latentes, probablemente nunca los llegaremos a descubrir con las actuales evaluaciones de riesgo. Como científicos, son más las cosas que ignoramos que las que sabemos, y estas últimas constituyen un centinela de la enorme proporción de «iceberg oculto».

## Pesticidas

El nombre genérico de pesticidas incluye los siguientes grupos: insecticidas, herbicidas, fungicidas, raticidas y repelentes de insectos. Comentaremos el grupo de los insecticidas, aunque, de forma genérica, utilicemos el nombre de pesticidas. Por sus características químicas, los insecticidas se clasifican en organoclorados, organofosforados, carbamatos y piretroides. De forma general, la exposición humana más importante es a través de los alimentos y el agua.

Muchos pesticidas matan insectos porque son neurotóxicos. Por ejemplo, los organofosforados y carbamatos inhiben la acetilcolinesterasa, la enzima responsable de descomponer el neurotransmisor acetilcolina. Otras familias de pesticidas, que incluyen a los piretroides, piretrinas y organoclorados, también ejercen su acción tóxica interfiriendo con la función celular nerviosa. Pruebas en animales de laboratorio con pesticidas organofosforados de los comúnmente utilizados muestran que una única exposición a una pequeña dosis en un día crítico del desarrollo puede provocar hiperactividad y cambios permanentes en los niveles de los receptores de neurotransmisores en el cerebro. Uno de los organofosforados usado más frecuentemente, clorpirifos (Dursban), disminuye la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) en el cerebro en desarrollo, provocando déficit en el número de células. Algunos piretroides, otra clase de pesticida utilizado comúnmente, también generan hiperactividad permanente en los animales expuestos a pequeñas dosis en un único día crítico del desarrollo. A continuación, presentamos aspectos más detallados sobre los grupos de insecticidas.

### Organofosforados y carbamatos

Los organofosforados son ampliamente usados en el hogar para el control de plagas, en el césped y el jardín, y en las producciones agrícolas. Son los responsables de la mayoría de las intoxicaciones agudas por pesticidas en los países industrializados. Según la toxicidad potencial, se clasifican en leves, moderados y elevados. La población pediátrica está más expuesta



en casas y jardines a los organofosforados leves y moderados (malation, clorpirifos, diacinon, diclorvos, etc). Inhiben irreversiblemente la enzima acetilcolinesterasa en las sinapsis nerviosas con el aumento de acetilcolina (efectos muscarínicos y nicotínicos: cefaleas, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, ansiedad, confusión, bradipsiquia, hipotonía, bradicardia, hipersecreción, miosis, labilidad emocional, ataxia, psicosis, vértigo, convulsiones y coma).

Los carbamatos son similares a los organofosforados (aldicarb, carbaril, bendiocarb, propoxur) y se usan domésticamente pues sólo inhiben durante 6-8 horas la acetilcolinesterasa.

### **Pruebas en animales**

Los estudios en ratones recién nacidos muestran que una sola dosis de un pesticida organofosforado (1,5 mg de diisopropilfluorofosfato [DFP/kg/peso corporal]) el décimo día después del nacimiento provoca disminución permanente de los receptores colinérgicos muscarínicos de la corteza cerebral e hiperactividad a los cuatro meses de vida<sup>29</sup>. Los animales expuestos mostraron una persistente hiperactividad cuando se los comparó con controles no tratados.

El clorpirifos (Dursban), uno de los organofosforados más utilizados, también provoca efectos neuroquímicos y de comportamiento en las ratas expuestas durante la gestación. Las ratas embarazadas a las que se les suministró clorpirifos (6,25; 12,5 o 25 mg/kg/día por inyección, los días 12-19 de gestación) tuvieron crías con menos receptores colinérgicos muscarínicos en el cerebro, reflejo de erección marcadamente alterado y pruebas de evasión de precipicio<sup>30</sup>. Cuando las ratas madres se trataron con 5 mg de clorpirifos/kg/día mediante cebos desde el sexto día de gestación hasta el día once después del nacimiento, las crías tuvieron respuestas auditivas de sorpresa disminuidas y menor peso cerebral<sup>31</sup> (para la comparación, la dosis actual de referencia para el clorpirifos —la dosis humana por debajo de la cual no se consideran probables los efectos adversos— es 3 µg/kg/día).

Se les suministró a las ratas gestantes otro organofosforado, la diacina, a 0; 0,18, o 9,0 mg/kg/día durante todo el embarazo, y se evaluó el desarrollo de sus crías<sup>32</sup>. Las crías de las madres que recibían las dosis más altas crecían de manera más lenta que los grupos menos expuestos. A pesar de que las crías que recibían las dosis más bajas crecían normalmente, las pruebas de comportamiento revelaron retrasos en la actividad refleja y madurez sexual. Las crías adultas de las madres expuestas a cualquiera de las dosis mostraron deterioro en la resistencia y la coordinación. La dosis de referencia para la diacina está siendo estudiada por la EPA.

### **Organoclorados**

Compuestos sintéticos, desarrollados en la década de 1940, como insecticidas, fungicidas y herbicidas. Son liposolubles, de bajo peso molecular y de gran persistencia. Inicialmente, el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y el clordane fueron amplia-

mente utilizados por su eficacia, persistencia de acción y baja toxicidad aguda.

El DDT es un pesticida organoclorado que ya no se emplea en Estados Unidos y la Unión Europea, pero que aún se usa en países del tercer mundo tanto en la agricultura como en el control de vectores de enfermedades. Su biopersistencia y acumulación explica la presencia y salto generacional, a pesar de las actuales prohibiciones. El DDT también ejerce su acción tóxica interfiriendo con la estabilidad de las membranas de las células nerviosas, lo que resulta en una sobrestimulación del sistema nervioso en los animales expuestos.

### **Pruebas en animales**

A ratas recién nacidas se les suministró una dosis única de 0,5 mg de DDT/kg en los días 3, 10 o 19 de vida y se examinó el nivel de actividad y receptores colinérgicos muscarínicos en la corteza cerebral a los cuatro meses<sup>33</sup>. Aquellos animales expuestos al DDT en el día 10 mostraron aumentos significativos en el nivel de receptores. Las ratas expuestas en los días 3 y 19 no presentaron cambios significativos. Estos resultados resaltan una pequeña, pero importante, ventana de vulnerabilidad a los químicos neurotóxicos, donde la exposición puede tener efectos de por vida en la estructura y función del cerebro.

### **Estudios en humanos**

Los estudios sobre la evaluación neurológica de niños expuestos a los pesticidas son escasos y generalmente limitados a los efectos agudos de la exposición. Sin embargo, un estudio reciente efectuado en México en niños expuestos de forma regular a una mezcla de pesticidas en su comunidad, principalmente agrícola, sugiere que se pueden dañar varias funciones cerebrales diferentes por la exposición durante el desarrollo del niño<sup>34</sup>. Los investigadores compararon dos grupos diferentes de niños de 4 a 5 años de edad, procedentes de entornos genéticos, sociales y culturales muy similares. Sin embargo, un grupo vivía en una comunidad donde los pesticidas se usaban regularmente en la agricultura, mientras que el otro provenía de una comunidad con un sistema de agricultura sin agroquímicos. Se midieron pesticidas organoclorados en la sangre de cordón umbilical y en la leche materna de los individuos de la comunidad, aunque también era probable que estuvieran expuestos a otras clases de pesticidas. Los niños expuestos mostraron disminución de la vitalidad, coordinación, memoria y capacidad de representación en el dibujo de la familia.

Del DDT, los metabolitos derivados o,p'-DDT y DDE son potentes estrógenos, y el p,p'-DDE es un potente antiandrógeno. En un estudio de seguimiento de más de 700 niños, se observó una diferencia en la duración de la lactancia en los extremos de la distribución de DDE. Las 75 mujeres con niveles >5 ppm en la grasa presentaban una media de 10 semanas en la duración de la lactancia, mientras que las 259 con cifras <2 ppm amamantaron a sus hijos unas 26 semanas. El poten-

cial estrogénico del DDE podría interferir con la prolactina en el mantenimiento de la lactancia. La exposición prenatal a DDE está asociada con un menor desarrollo psicomotor a los 13 meses de vida. La lactancia prolongada contrarresta los efectos tóxicos de estas sustancias.

### **Piretroides**

Las piretrinas naturales o los piretroides sintéticos son insecticidas que también ejercen su acción tóxica interfiriendo con la actividad bioeléctrica de las células nerviosas. Se clasifican en compuestos tipo I y II. El tipo I provoca impulsos repetitivos de las células nerviosas, mientras que el tipo II causa inexorable excitabilidad nerviosa mediante bloqueo de la despolarización celular.

### **Pruebas en animales**

Las ratas a las que se suministró pequeñas dosis de bioaletrina (tipo I) o deltametrina (tipo II) a los 10 días de vida también mostraron reducción en los niveles del receptor colinérgico muscarínico en la corteza cerebral cuando fueron adultas, además de un cuadro de hiperactividad<sup>35</sup>. En un intento de definir mejor la forma de la curva dosis-respuesta, los investigadores emplearon dosis de bioaletrina a 0,21; 0,42; 0,70; y 42 mg/kg al décimo día de vida. La hiperactividad en las ratas adultas aumentaba con el incremento de los niveles de exposición hasta los 0,70 mg/kg, pero cayó de manera abrupta con la dosis de 42 mg/kg. Esta observación es particularmente importante para las pruebas con pesticidas, ya que realizarlas a mayores dosis de exposición puede no identificar los efectos adversos que se ven sólo en niveles de baja exposición. Los métodos actuales para regular las dosis de pesticidas pueden obviar este efecto por lo que deberían ser revisadas nuevamente.

Otro estudio de dos piretroides, fenvalerato y cipermetrina, examinó los efectos sobre los niveles de neurotransmisores en crías de ratas tras las exposiciones durante la gestación y la lactancia<sup>36</sup>. Se observaron alteraciones en los niveles de las enzimas neurotransmisoras (monoaminooxidasa y acetilcolinesterasa). Los niveles de receptores de dopamina en el cerebro disminuyeron tras la exposición a ambas sustancias, y los niveles de los receptores colinérgicos muscarínicos disminuyeron marcadamente sólo tras la exposición a cipermetrina.

### **Mecanismos de neurotoxicidad**

Los organofosforados y los carbamatos inhiben la acetilcolinesterasa, la enzima responsable de descomponer el neurotransmisor acetilcolina en la sinapsis nerviosa o en la unión de los nervios con los músculos. El resultado es doble. A corto plazo, la sinapsis o unión neuromuscular es sobrestimulada y surgen síntomas clínicos. Pero, en el organismo en desarrollo, como se observó previamente, los neurotransmisores también cumplen una importante función en los procesos de proliferación, migración, diferenciación celular, formación de sinapsis y apoptosis. Las alteraciones en los niveles de los neurotrans-

misores durante el desarrollo del sistema nervioso tienen efectos importantes que no ocurren con la exposición en la etapa adulta.

Diversos mecanismos ayudan a explicar los efectos sobre el neurodesarrollo de los organofosforados. Primero, alteran los niveles de los neurotransmisores (acetilcolina y secundariamente, otros) que interfieren en la replicación y, diferenciación celular. Segundo, la acetilcolinesterasa por sí sola parece cumplir un papel en el desarrollo cerebral, independientemente de su función como enzima que descompone el neurotransmisor acetilcolina. La investigación demuestra que la enzima facilita el crecimiento de axones de las neuronas y que la deficiencia lo reduce<sup>37</sup>. Además, el clorpirifos disminuye la síntesis de ADN, independientemente de su mecanismo colinérgico, lo que provoca un número deficitario de células en el cerebro en desarrollo<sup>38, 39</sup>. Esta última observación es particularmente importante por dos razones. Primero, la neurotoxicidad potencial de los organofosforados frecuentemente se infiere por el grado de inhibición de la colinesterasa, pero los efectos del clorpirifos sobre la síntesis de ADN y el número de células demuestran que no se puede llegar a conclusiones generales explicadas sólo por la actividad sobre la acetilcolinesterasa. Las pruebas sobre la neurotoxicidad no han sido generalmente diseñadas para medir los efectos de los organofosforados sobre la proliferación y diferenciación de las células. Se presume que la inhibición de la colinesterasa es el punto final más sensible. Segundo, las bajas concentraciones de clorpirifos necesarias para deteriorar la síntesis de ADN y la división celular son, en realidad, menores que los niveles de exposición en niños en cuyos hogares se utilizan pesticidas domésticos<sup>40, 41</sup>.

Los piretroides, piretrinas y organoclorados también ejercen su acción tóxica interfiriendo en la función de las neuronas. Al modificar la permeabilidad de la membrana celular nerviosa a varios iones, se puede aumentar o disminuir la excitabilidad celular, provocando estímulos repetidos o inactividad prolongada. Estudios realizados en animales en desarrollo muestran que estos insecticidas pueden alterar de forma permanente los niveles de los neuroreceptores en diferentes regiones del SN y modificar el comportamiento animal y alterar la regulación tiroidea.

### **Comentarios finales sobre pesticidas**

Muchas clases diferentes de pesticidas muestran una toxicidad neurológica especial en animales expuestos durante la gestación o en el periodo neonatal (tabla 3). Pequeñas exposiciones durante esos periodos de susceptibilidad alteran de forma permanente los niveles de los neuroreceptores en el cerebro y provocan hiperactividad en los animales cuando son adultos. Estos efectos adversos son claramente distintos a aquellos vistos tras las exposiciones en adultos. Es importante observar que la etapa del desarrollo cerebral en los roedores a los 10 días de edad es similar a la misma etapa en humanos durante el último trimestre del embarazo. Esos resultados su-

**TABLA 3**

**Efectos neurotóxicos de las exposiciones a pesticidas durante los periodos vulnerables del cerebro en desarrollo. Evidencias actuales<sup>29-41</sup>**

<i>Organoclorados</i> DDT (A) Mezclas (H)	Hiperactividad Pérdida de vitalidad Alteraciones de la coordinación Alteraciones de la memoria Disminución de la capacidad de dibujar
<i>Organofosforados</i> (incluyen DFP, clorpirifos [Dursban], diazinón) A	Retraso en el desarrollo neurológico Desórdenes conductuales Hiperactividad Alteraciones motoras
<i>Piretroides</i> (incluyen bioaletrina, deltametrina, cipermetrina) A	Hiperactividad

DDT: diclorodifeniltricloroetano; DFP: diisopropilfluorofosfato; A: estudios en animales; H: estudios en humanos.

gieren efectos similares en la descendencia de mujeres que están expuestas a este tipo de sustancias químicas durante la última parte de su gestación. Un estudio en niños muestra impactos adversos sobre una variedad de funciones neurológicas, que incluyen: deterioro de la vitalidad, coordinación, memoria y la habilidad para conceptualizar y dibujar. Estos resultados confirman la necesidad de realizar pruebas de efectos sobre el neurodesarrollo de los pesticidas antes de que se les otorgue la licencia para su uso comercial.

18

### De la teoría a la práctica clínica. Preguntas más frecuentes

#### ¿Cuál es el mejor tratamiento para los piojos de la cabeza?

Los productos con lindane han sido prohibidos para uso agrícola por su toxicidad y persistencia, y lamentablemente todavía se aplican de forma directa en el cuero cabelludo de muchos de nuestros niños. Otros pesticidas utilizados son las permetrininas (piretroides), de las que hemos visto su potencial neurotóxico y disruptor sobre el eje hipotalámico-tiroideo. La pregunta probablemente más importante es: ¿Necesitamos tratar con pesticidas la pediculosis *capitis*? La pediculosis de nuestros niños es más un problema de higiene y paciencia que de uso de pesticidas, y minimizar los riesgos sobre la exposición a estos productos conduce a unos riesgos innecesarios desde la salud individual y comunitaria. Hay que minimizar y erradicar el empleo de pesticidas.

Para nosotros, la mejor alternativa es mantener una higiene adecuada y corte del cabello, y utilizar medios físicos mediante cepillados frecuentes y preventivos. El cepillado ha sido durante décadas un ritual familiar con fines afectivos e indudablemente higiénicos. En las cejas, pestañas... es útil la aplicación de vaselina.

#### ¿Es necesario un plan escolar sobre el uso de pesticidas?

Sí. En una encuesta realizada por PEHSU-Valencia (Paediatric Environmental Health Speciality Unit de Valencia) se puso de manifiesto que el 98% de los padres (n= 120) desconocen los pesticidas usados en los jardines y estancias escolares a los que acuden sus hijos; asimismo, no reciben información sobre las características, toxicidad, motivos, persistencia... El acceso a la información es el elemento básico para iniciar estrategias de control, minimización y eliminación del uso de pesticidas. Sin necesidad de hacer listas «negras» de pesticidas, cuando se estudian alternativas más adecuadas y seguras se reduce mucho el uso de pesticidas, y, sobre todo, damos la opción a que una comunidad informada decida sobre los productos que quiere utilizar en las aulas donde estudian sus hijos. En PEHSU-Valencia existe material de divulgación disponible *on line* para minimizar el uso de pesticidas en la casa y en la escuela<sup>42</sup>.

### Bibliografía

1. Mash EJ, Terdal LG. Assessment of child and family disturbance: a behavioral-system approach. En: Mash EM, Terdal LG, eds. Assessment of Childhood Disorders. 3.ª ed. Nueva York: Guilford Press, 1997; 21-32.
2. Bouchard TJ. Genes, environment, and personality. Science 1994; 264: 1.700-1.701.
3. A European Environment and Health Strategy (2003) Communication from the Commission to The Council, The European Parliament and the European Economic and Social Committee. Bruselas 11/06/2003. [http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/cnc/2003/com2003\\_0338en01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/cnc/2003/com2003_0338en01.pdf) (Consultada el 10 de junio de 2004).
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4.ª edición; 1994.
5. Parrill M. Research implications for health and human services. En: Cramer J, Ellis R, eds. Learning disabilities, lifelong issues. Baltimore, MD: Paul W. Brookes Publishing, 1996; 227-295.



6. Kavale KA, Forness RR. Co-variants in learning disability and behaviour disorders: an examination of classification and placement issues. *Advances in learning and behavioural disabilities* 1992; 12: 1-42.
7. Goldman L, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998; 279: 1.100-1.107.
8. Centres for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health, Division of Birth Defects and Disability and Health, Developmental Disabilities Branch. <http://www.cdc.gov/nceh/programs/CDDH/dd/ddautism.html> (Consultada el 10 de junio de 2004).
9. California Health and Human Services, Department of Development Services. Changes in the Population of persons with Autism and Pervasive Developmental Disorders in California's Developmental Services System: 1987 through 1998. A Report to the legislature, Marzo 1999. <http://www.autism.com/ari/dds/dds.html>. (Consultada el 10 de junio de 2004).
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.<sup>a</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
11. U.S. EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee. Final Report. Washington DC, 1998.
12. Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopment Toxicology Committee on Biological Markers. Biologic Markers in Reproductive Toxicology. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
13. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J. Transplacental and neonatal exposure to neurotoxicants: evidence and future research. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of The European Society for Pediatric Research/ European Society for Neonatology. Bilbao: septiembre de 2003.
14. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from human and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 511-533.
15. Ortega García JA, Carrizo Gallardo D, Ferrís i Tortajada J, Marco Macián A, Grimalt J. Meconio y exposición prenatal a neurotóxicos. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 291-296.
16. Koop M, Rilling G, Hermann A, Kreschmann HJ. Volumetric development of the fetal telencephalon, cerebral cortex, diencephalon, and rhombencephalon including the cerebellum in man. *Bibl Anat* 1986; 28: 53-78.
17. United Nations Report. Children in the new millenium: Environmental impact on health. Ginebra, CH, UN Publications; 2002.
18. United Nations Report. The State of the World's Children 2002 Leadership. Ginebra, CH, UN Publications; 2002.
19. Satterthwaite D, Hart R, Levy C, Mitlin D, Ross D, Smith AJ, et al. The environment for children. United Nations Children's Foundation (UNICEF). Londres: Earthscan Publ Ltd, 1996.
20. Alberman E, Pharoah POD. Children. En: Detels R, Holland WW, Mc Ewen J, Omenn GS, eds. *Oxford Textbook of Public Health*. 3.<sup>a</sup> edición. Nueva York: Oxford University Press, 1997; 1.379-1.396.
21. United States Environmental Protection Agency. The EPA children's environmental health yearbook. Washington, DC, EPA, 1998.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pediatric environmental health. 2.<sup>a</sup> edición. En: Etzel RA, Balk SJ, eds. *Elk Grove Village, IL: AAP Publ;*, 2003.
23. Tamburlini G, Von Ehrenstein OS, Bertollini R, eds. Children's health and environment: A review of evidence. World Health Organization. Regional Office for Europe. Copenhagen, DK; 2002.
24. Fuchs VR, ed. The future of health policy. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1993.
25. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *MRDD* 2002; 8: 188-197.
26. Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002; 29: 357-372.
27. Roe D, Pease W, Florini K, Silbergeld E. Toxic ignorance: The continuing absence of basic health testing for top-selling chemicals in the United States. Nueva York: Environmental Defense Fund, 1997.
28. U.S. EPA, Dr. Hugh Tilson. Environmental influences on children. Brain development & behaviour conference. Nueva York, NY Academy of Medicine, mayo de 1999.
29. Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P. Exposure to an organophosphate (DFP) during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Res* 1995; 677: 13-19.
30. Chanda SM, Pope CN. Neurochemical and neurobehavioral effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in maternal and developing rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 53: 771-776.
31. Makris S, Raffaele K, Sette W, Seed J. A retrospective analysis of twelve developmental neurotoxicity studies submitted to the US EPA Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances (OPPTS). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1998. Disponible: <http://www.epa.gov/scipoly/sap/1998/december/neuro.pdf> (Consultada el 10 de septiembre de 2004).
32. Spyker JM, Avery DL. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to the organophosphate diazinon in mice. *J Toxicol Environ Health* 1977; 3: 989-1.002.
33. Eriksson P, Ahlbom J, Fredriksson A. Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Res* 1992; 582: 277-281.
34. Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Enequina I. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 347-353.
35. Eriksson P, Fredriksson A. Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioural and muscarinic receptor variables. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 108: 78-85.
36. Malaviya M, Husain R, Seth PK, Husain R. Perinatal effects of two pyrethroid insecticides on brain neurotransmitter function in the neonatal rat. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 199-122.
37. Bigbee J, Sharma K, Gupta J, Dupree J. Morphogenic role for acetylcholinesterase in axonal outgrowth during neural development. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 81-87.
38. Slotkin TA. Developmental cholinotoxicants: nicotine and chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 71-80.
39. Campbell CG, Seidler FJ, Slotkin TA. Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions. *Brain Res Bull* 1998; 43: 179-189.
40. Whitney KD, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 13: 53-62.

41. Gurunathan S, Robson M, Freeman N, Buckley B, et al. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. Environ Health Perspect 1998; 106: 9-16.
42. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J. En la casa y en la escuela: cómo disminuir los peligros de los pesticidas. En: Pediatric Environmental Health Speciality Unit, PEHSU-Valencia, eds. Disponible en: <http://www.pehsu.org/school/pest/pest.pdf> (Consultada el 10 de junio de 2004).

## Eupeptina® Polvo

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Eupeptina® Polvo **COMPOSICIÓN por 100 g:** Pepsina amilácea 1 g, Carbonato de magnesio 20 g, Fosfato de sodio 1 g, Fosfato de magnesio 6 g, Óxido de magnesio 5 g. **Excipientes:** lactosa y sacarosa (37 g). **INDICACIONES:** Eupeptina® está indicado contra el estreñimiento de la infancia y especialmente en los niños de pecho, en los que actúa produciendo una evacuación normal y sin dolor. Eupeptina® facilita la digestión de la leche e impide su alteración, pues mezclada con ella hace que el coágulo que se forma en el estómago esté sumamente disgregado, siendo, por consiguiente, más fácilmente digerido por los jugos gástricos. Los niños alimentados con leche mezclada con Eupeptina® no suelen sufrir gastroenteritis, indigestiones ni vómitos. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral. **POSOLOGÍA:** Dado que Eupeptina® tiene varios usos (unas veces como laxante y otras como profiláctico de gastroenteritis, indigestiones y vómitos), es el médico el que debe indicar la dosis; únicamente, como pauta a seguir, indicamos las siguientes: **Niños de un día a un año:** una o dos cucharaditas rasas (de las de café), dos veces al día. **Niños de uno a cinco o más años:** desde la dosis anterior hasta cuatro cucharaditas rasas (de las de café), tres veces al día. **CONTRAINDICACIONES:** Eupeptina® no tiene contraindicaciones conocidas. **INCOMPATIBILIDADES:** Eupeptina® no presenta incompatibilidades con otros fármacos. **PRECAUCIONES:** No se conocen. **ADVERTENCIAS SOBRE EXCIPIENTES:** Este medicamento contiene lactosa lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa, galactosemia o insuficiencia de lactasa. Este medicamento contiene sacarosa lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa y pacientes diabéticos. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Eupeptina® está exenta de efectos secundarios conocidos. **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:** Hasta el momento no se han descrito casos de intoxicación. "En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 915 620 420". **Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización:** ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. General Mitre, 151. 08022 Barcelona (España). **PRESENTACIÓN Y PVP IVA:** Eupeptina® Polvo, envase de 65 g: 7,20 €. Sin receta médica. Especialidad no reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **Fecha de revisión:** junio 2004. **Fecha de elaboración del material:** Febrero 2005.

Almirall es una marca registrada de Almirall Prodesfarma, S. A.