

UNIVERSIDAD DE SONORA
UNIDAD REGIONAL NORTE
CAMPUS CABORCA

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
QUÍMICO BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

**“Di etilhexil ftalato como disruptor
endócrino en mujeres embarazadas”**

DISERTACIÓN

Qué para obtener el título de

QUÍMICO BIÓLOGO

Opción Análisis Clínicos

PRESENTA

Luis Alberto Robles Ortega

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Forma de aprobación

Los miembros del jurado designados para revisar el trabajo de disertación de **Luis Alberto Robles Ortega**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de **Químico Biólogo** con **Opción en Análisis Químicos**.

M. C Ramón Efraín Lugo Sepúlveda

Presidente

Q. B. Rafael De La Rosa López

Secretario

M. C María Del Carmen García Moraga

Agradecimientos

A Dios, por prestarme la vida, y llenarla de tantas bendiciones, por haberme permitido llegar hasta esta etapa de mi vida.

A mi tía Martha Ortega por permitir que invadiera su privacidad y haberme tratado como a un hijo a lo largo de mi carrera.

A los maestros sinodales por su tiempo y apoyo durante la realización del trabajo M. C. Ramón Efraín Lugo Sepúlveda, Q.B. Rafael De La Rosa, M.C. María del Carmen García Moraga.

A todos mis maestros por transmitirme su sabiduría y brindarme su amistad.

A todos mis amigos por hacer esta etapa de mi vida inolvidable y por estar conmigo en las buenas y en las malas gracias **"VALINES"** grupo **CUMBE**, la **"DX"**, **"Los Tres Delincuentes"** grupo **Dajest**, y en especial a **"Otra Banda Local"**.....Salud.

Dedicatorias

A mis padres Luis Alberto y Ana Cristina por ser gran inspiración en mi vida, por su apoyo y comprensión constante, por estar orgullosos en cada paso que doy.

A mi hermano Juan Pablo por ser el mejor de los hermanos y apoyarme en momentos difíciles.

A mi hermano Francisco Eduardo por su enorme cariño.

A mi esposa Dulce Karina por su apoyo incondicional y darle luz y felicidad a mi vida.

Luis Alberto Robles Ortega

KNPZ

CONTENIDO

	PÁGINA
LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABLAS	ii
RESUMEN	iii
OBJETIVOS	v
Objetivo general	v
Objetivo particulares	v
INTRODUCCIÓN	1
Generalidades del Di etilhexil ftalato (DEHP)	3
Usos y aplicaciones	6
Distribución ambiental	8
Fuentes medioambientales	8
Fuentes exposición humana	9
Antecedentes	14
METABOLISMO Y ELIMINACIÓN	16
Absorción	17
Excreción	18
DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN	19
Niveles urinarios	19
Niveles de la sangre	21

TOXICIDAD	22
En humanos	23
En animales de laboratorio	23
Efectos reproductivos	26
Toxicinética del Di etilhexil ftalato	27
Promotores de cáncer	29
Disruptores endócrinos	31
Mecanismos endócrinos de acción	35
DEHP EN MUJERES EMBARAZADAS	37
Exposición transplacentaria	40
Vulnerabilidad del feto a disruptores endocrinos	41
Controles existentes	42
CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADOS A UN DETECTOR DE MASAS GC/MS	46
Condiciones de los solventes	47
Condiciones del equipo de vidrio y metal	47
Toma de muestra	47
Mediciones adicionales para el control de contaminación	48
Análisis en GC/MS	48
Limite de detección	49
Control de calidad	51
CONCLUSIONES	54
RECOMENDACIONES	56

ANEXOS

57

REFERENCIAS

61

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Proceso de plastificación	4
2. Estructura química del Di etilhexil ftalato	5
3. Cromatograma para diferentes ftalatos	53

LISTA DE TABLAS

TABLA	Página
1. Tipos de ftalatos y aplicaciones	7
2. Exposición potencial a DEHP en procedimientos médicos y nutricionales en una unidad de terapia intensiva neonatal	12
3. Ftalatos utilizados principalmente como plastificantes	15
4. Métodos para el análisis del DEHP	20
5. Posibles efectos sobre la salud al alterarse el sistema endocrino	33
6. Fuentes potenciales de exposición a ftalatos en mujeres embarazadas	39
7. Medidas gubernamentales e iniciativas en contra de los juguetes de PVC	44
8. Tiempo de retención para varios ftalatos	50
9. Limite de detección para los principales ftalatos	52

RESUMEN

Los ftalatos son diésteres aromáticos derivados del ácido orto-ftálico o tereftálico. Son líquidos claros de aspecto aceitoso poco solubles en agua y con una volatilidad baja. Los ftalatos tienen muchas aplicaciones, aunque la más importante es la de aditivo plastificante.

El Di etilhexil ftalato (DEHP) es el más abundante, y puede entrar al ambiente mediante fábricas que lo utilizan o a través de productos que lo contienen. Existen varias rutas de exposición para el ser humano pero la principal ruta es la de los alimentos (ingesta).

Las mujeres embarazadas tienden a modificar su alimentación, aumentando o reduciendo la cantidad de alimento ingerido. Debido a que la principal fuente de exposición a ftalatos es mediante la ingesta la exposición puede ser mayor en esta etapa de embarazo. El blanco más vulnerable de los ftalatos es el feto debido a que este químico puede tener acceso vía transplacentaria y afectar su sistema endocrino.

La Agencia de protección del medio ambiente (EPA) clasifica al DEHP como disruptor endocrino. El mecanismo principal de este contaminante parece ser mediante la activación de una red de proteínas llamadas PPARs (receptores activados por proliferadores peroxisomales), proteínas de transición nuclear que regulan una gran variedad de funciones celulares.

El examen mas especifico para determinar la exposición a DEHP es medir el metabolito el Metil etilhexil ftalato (MEHP) en sangre u orina. El mejor método para medir su metabolito es la cromatografía de gases acoplado a un detector de masas (GC/MS).

En nuestro país, hasta el día de hoy, no existe ninguna legislación que regule el tipo y la cantidad de plastificantes presentes en envases de plástico flexibles, de ahí la necesidad de evaluar el riesgo toxicológico al cual estamos expuestos. Si bien los importadores y fabricantes de marca registrada en México decidieron voluntariamente eliminar los ftalatos de sus productos, no se llegó a normar sobre su uso y la necesidad de etiquetar como libre de PVC y ftalatos a éstos.

Adicionalmente queda el problema de los productos que entran ilegalmente al país, o fabricas caseras que venden sus productos en mercados populares y al no haber normatividad no es posible su control.

La importancia para la salud pública radica en su exposición para los humanos y en los resultados toxicológicos en animales.

El ftalato mas utilizado es el Di etilhexil ftalato conocido por su toxicidad testicular, la exposición diaria calculada procedente de productos plásticos de cocina es de 13.9 μ g/Kg de peso/día lo que lo ubica dentro de los limites aceptables según las normas de Estados Unidos sin embargo la exposición puede incrementarse por varias fuentes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Destacar el efecto nocivo disruptor del Di etilhexil ftalato (DEHP) en mujeres embarazadas.

Objetivos particulares

1. Resaltar el método para la identificación y cuantificación del Di etilhexil ftalato en sangre en GS/MS.
2. Especificar el control de calidad en el método de GS/MS para la identificación de DEHP.
3. Conocer las normas existentes que regule el uso de DEHP en México.

INTRODUCCIÓN.

El Di etilhexil ftalato (DEHP) es una sustancia química perteneciente a la familia de los ftalatos y se utiliza como plastificante del cloruro de polivinilo (PVC) así como en dispositivos médicos, juguetes, y envases plásticos. Los plastificantes proveen al PVC flexibilidad resistencia y adaptabilidad. La mayoría de los dispositivos fabricados con PVC contiene entre 20 y 40 % en peso de DEHP, sin embargo los tubos de PVC pueden contener valores superiores del 80% de DEHP.¹

Los productos de PVC plastificados con ftalato se encuentran con frecuencia en las unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), los fabricantes utilizan DEHP en las bolsas que contienen soluciones alimenticias, fórmula enteral y productos de la sangre (plaquetas, glóbulos rojos, blancos etc.) y en los tubos que transportan estos fluidos. Así como también para nutrición parenteral total (NPT) y oxígeno.¹

Los productos médicos de PVC que contienen DEHP han sido usados aproximadamente por 40 años. A mediados de la década de 1970, la administración de drogas y alimentos de E.U.A. (FDA USA) fue la encargada para regular los dispositivos médicos. Los productos elaborados con materiales que habían sido utilizados hasta entonces no se sometieron a las mismas pruebas que los productos nuevos que se introdujeron al mercado luego de mayo de 1976.¹

Cualquier cambio en los productos viejos o nuevos elaborados con el mismo material, debe basarse en la conclusión desarrollada por FDA USA que indica que su uso representa un riesgo de daño, en vez de exigirle al productor que demuestre la seguridad del producto.¹

Los aditivos plastificantes del PVC han sido utilizados ampliamente en la industria de los juguetes, principalmente en la manufactura de juguetes blandos, de manera que los niños pueden estar altamente expuestos a estas sustancias. Greenpeace, en 1997, mostró que varios productos blandos destinados a ser chupados o mordidos por niños contiene entre 10 y 40 % de DEHP. Otros estudios también han demostrado el alto contenido de DEHP en los juguetes.²

Después de la exposición humana, el DEHP se metaboliza rápidamente a sus metabolitos respectivos, el mas importante de estos metabolitos es el Metil etilhexil ftalato (MEHP), el cual es metabolizado por oxidación por glucoronidación para aumentar su solubilidad en agua el cual facilita su excreción urinaria.²

Sin embargo pocos datos están disponibles sobre el metabolismo de este grupo de productos químicos después de la inhalación o de la exposición cutánea.³

El DEHP es considerado de gran preocupación en la salud pública ambiental debido a su alto potencial por la exposición humana a los ftalatos y su toxicidad demostrada en animales.³

La agencia para sustancias toxicas y el registro de la enfermedad (ATDSR) estima que la exposición diaria máxima a DEHP para la población en general es cerca de 2 mg/día. Sin embargo, las exposiciones ocupacionales y médicas pueden alcanzar niveles mucho más altos.³

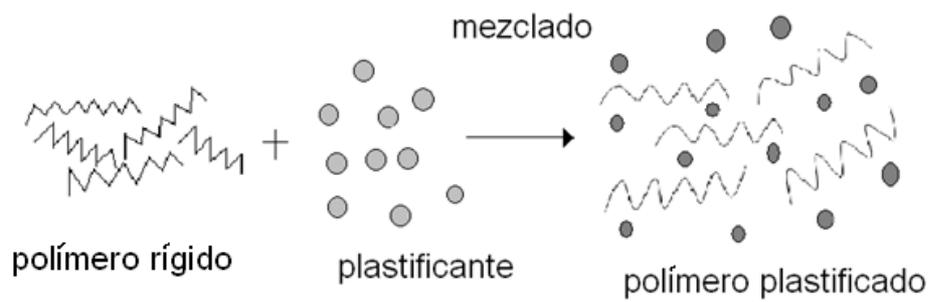
Generalidades del Di etilhexil ftalato (DEHP)

EL DEHP es una sustancia química perteneciente a la familia de los ftalatos, que se añade comúnmente a los plásticos. Por lo menos el 95% del DEHP producido se utiliza como plastificante para el PVC, otros nombres por los cuales se conoce a esta sustancia son dioctil ftalato (DOP) y ftalato de di-sec-octilo.⁴

El PVC consiste en una larga cadena de polímeros con alto peso molecular. Los plastificantes, como el DEHP son líquidos. Las condiciones de procesamiento que involucran calor y a veces presión, hacen que los polímeros y los líquidos se junten. En el nuevo estado, el líquido actúa como un lubricante interno y permite que las cadenas del polímero se muevan las unas hacia las otras, brindando flexibilidad, este proceso es mostrado en la figura 1. Entonces este material puede ser moldeado o formado en una variedad de productos útiles (plásticos de uso cotidiano).⁴

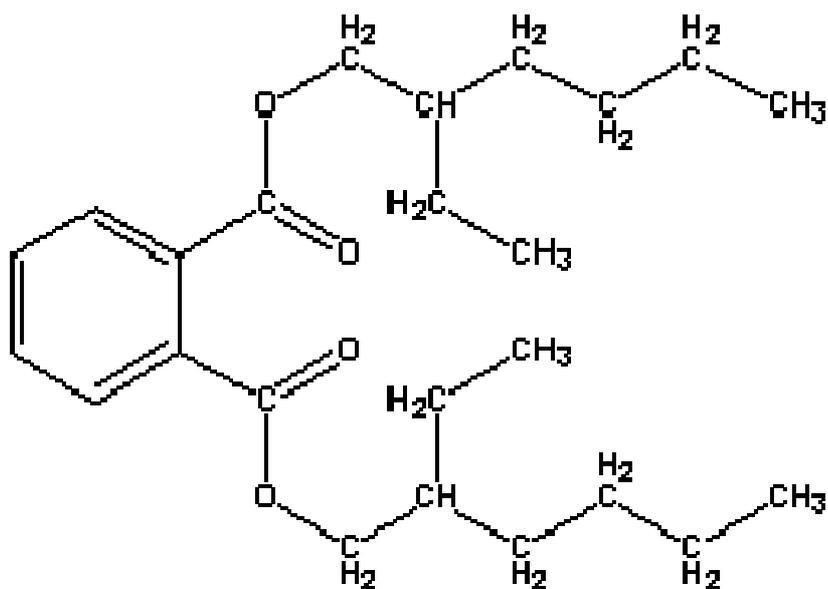
Es un líquido casi sin olor, es poco soluble en agua. Presenta un peso molecular de 390.6g/mol y su fórmula química es $C_{24}H_{38}O_4$ (estructura en figura 2). No se evapora fácilmente y no es común que se encuentre en el aire aunque cerca de fuentes de producción se han encontrado cantidades considerables. Se disuelve más fácilmente en materiales como gasolina, removedores de pintura y aceites que en agua. Se encuentra presente en muchos plásticos, especialmente en materiales fabricados con vinilo los que pueden contener hasta cerca de 40% de DEHP, aunque es más común encontrar niveles mas bajos.⁵

Figura 1. Proceso de plastificación



Fuente: Lilia Patricia Bustamante 2001

Figura 2. Estructura química del Di etilhexil ftalato (DEHP)



Fuente: www.chemicaland21.com

La agencia para las sustancias tóxicas y el registro de la enfermedad (ATDSR) de Estados Unidos menciona al DEHP con número de cas 117 – 81 -7. Lo identifica como un líquido claro y aceitoso con leve olor, y tiene diferentes razones para mencionarlo:

Puede irritar los ojos y la piel al contacto directo, al respirarlo puede irritar nariz y garganta y la exposición alta puede provocar dolor de cabeza, náuseas y convulsiones.⁶

Usos y aplicaciones

Los ftalatos tienen varias aplicaciones, dependiendo de la forma química particular, estas se muestran en la tabla1, aunque su mayor uso es, con diferencia, como aditivos plastificantes en plásticos flexibles especialmente en el PVC. Se producen en cantidades muy elevadas en Europa (casi un millón de toneladas al año). Su consumo se produce principalmente en los EE.UU. por ejemplo los volúmenes estimados de producción a mediados de los noventa fueron 595.000 toneladas de Diethylhexil ftalato, 185.000 de Diisononil ftalato y alrededor de 200.000 de Diisodecil ftalato.⁶

De estos tres ftalatos principales, más del 90% de su uso es para aplicaciones en PVC, incluyendo juguetes, revestimiento para suelo y otros materiales de construcción, mobiliario y decoración, interiores de los coches, cables y equipos médicos.⁶

Algunas aplicaciones menores incluyen su uso como componentes en tintas, adhesivos, pinturas, selladores y revestimiento de superficies. Otros ftalatos incluido el Dibutil ftalato se han usado también como aditivos del

TABLA 1. Tipos de ftalatos y sus aplicaciones

Nombre	Abreviatura	Utilidades	Metabolito
Di etil ftalato	DEP	Perfumes, colonia, champú	Mono-etilftalato
Di butil ftalato	DBP	Cosméticos tintes	Mono-butilftalato
Benzilbutil ftalato	BzBP	Cinturones, productos Adhesivos	Mono-bencilftalato
Diciclohexil ftalato	DCHP	Laboratorios de investigación	Mono-ciclohexilftalato
Di etilhexil ftalato	DEHP	Juguetes, envolturas de alimentos	Mono-2-etilhexilftalato (MEHP)
Diocil ftalato	DOP	Suelos de plástico cubierta de libros	Mono-n-octilftalato
Diisononil ftalato	DINP	Mangueras de agua suelas de zapatos	

Fuente: A. Ortega García, J. Ferris i Tortajada*, N. Molini Menchón 2002

PVC, pero se usan también como disolventes, fijadores en perfumes y como ingredientes en otros cosméticos.⁶

Distribución ambiental

Todos los usos de los ftalatos, principalmente su uso como plastificante, ocasionan daños graves para el medio ambiente (tanto en ambientes interiores como exteriores) durante la vida útil de los productos y al convertirse en residuos. En consecuencia, se han reconocido a los ftalatos como uno de los contaminantes sintéticos más abundantes y extendidos y por lo tanto nuestra exposición a los mismos es generalizada y crónica.⁷

Las evaluaciones del riesgo llevadas a cabo con sistema de los EE.UU. han documentado la distribución global de los ftalatos en todos los medios naturales. Algunos estudios recientes han revelado la presencia de ftalatos y sus metabolitos en el cuerpo humano.^{5,7}

Fuentes medioambientales

El Di etilhexil ftalato (DEHP) puede entrar al ambiente desde fábricas que manufacturan plásticos y desde productos domésticos que lo contienen. Con el tiempo el DEHP puede escapar al ambiente desde los materiales plásticos. Por lo tanto el DEHP está ampliamente distribuido en el ambiente, cerca de 291,000 libras fueron liberadas por la industria en 1997. A menudo se encuentran cerca de industrias, vertederos y sitios de desechos. Una gran cantidad de plásticos que contienen DEHP son enterrados en vertederos.⁸

Las concentraciones de mayor riesgo aparecen generalmente en las zonas industrializadas. El DEHP se disuelve, muy lentamente en el agua subterránea o en al agua artificial con la que entra en contacto. Tarda varios años para que el DEHP presente en materiales desechados o enterrados desaparezca del ambiente. Las concentraciones de ftalatos en el ambiente suelen ser bajas (ng/m^3 en aire y ppb en agua).⁹

Fuentes de exposición humana

La exposición potencial en humanos puede ocurrir ocupacionalmente de manera principal por inhalación. Efectivamente, si durante el mezclado del PVC fundido y el plastificante, no existe una extracción adecuada de los vapores, el trabajador inhalará el ftalato.⁹

En cuanto a la población general, la exposición se da principalmente a través de la ingestión de residuos y plastificante en alimentos, agua o por inhalación de aire contaminado con ftalatos. Exposiciones especiales pueden ocurrir también a través de algunos procedimientos médicos (ej. Ver anexo 3).¹⁰

La mayor fuente de exposición a ftalatos es por la vía de alimentos, debido probablemente a una alta emigración en medios orgánicos de los ftalatos contenidos en los contenedores de plástico. En general, los residuos de comida no exceden a 1mg/Kg . De alimento, aunque las cantidades se elevan cuando los alimentos son grasos, como aceites, leche, quesos, carnes y pescado. La magnitud de los residuos de plastificante depende del contenido de este dentro de los recipientes y del material plástico de envoltura para la conservación o embalaje de los alimentos, además del tiempo en que se mantengan estas condiciones y de la temperatura. La USFDA ha establecido un límite máximo de 3% de DEHP.¹⁰

El ftalato mas usado en materiales para fabricar contenedores de alimentos es el DEHP. Se ha estimado que la ingesta total de DEHP en alimentos tiene un intervalo de 0.27mg/d (3.8µg/Kg./DIA) hasta 2.0mg/d (30µg/Kg./DIA). En comparación con la comida, la posible ingesta a través de agua y aire son menores.

Page y Lacroix (1995) estudiaron 260 empaques de alimentos, que fueron fabricados con polímeros plastificados (incluyendo empaques de contacto). Se analizaron además 98 muestras de alimentos. Las muestras fueron obtenidas del CANNADIAN HEALTH PROTECTION BRANCH TOTAL DIET PROGRAM, donde se realizaron análisis para ftalatos y en particular se estudió el DEHP. Los resultados muestran que el DEHP en empaques de contactos migró a carnes, mantequilla, margarina y alimentos listos para ser ingeridos y alcanzó hasta 310µg/g en el queso. Los niveles de DEHP se incrementaron en alimentos listos para ingerirse cuando estos fueron calentados (incremento de la velocidad de migración). Otros ftalatos detectados tanto en empaques como en alimentos fueron el ftalato de Di-n-butilo, de butilbencilo y de dietilo. Por otra parte se encontraron niveles bajos de ftalatos en bebidas embotelladas o en alimentos sellados.¹⁰

Otra fuente es por medio del agua potable, si se toma agua de un pozo localizado cerca de un vertedero o de un sitio de desechos, puede exponerse a cantidades de DEHP sobre lo normal.

Es probable que una pequeña cantidad de este químico se transfiera a través del contacto con la piel con vestimentas de plástico o con otros artículos que lo contienen. La exposición por esta ruta no es de mucha importancia debido a que las vestimentas como por ejemplo los

impermeables, no hacen contacto directo con la piel y además, aun si hubiera contacto directo la cantidad transferida seria muy pequeña.¹¹

La exposición de DEHP puede también ocurrir durante ciertos procedimientos médicos, mostrados a continuación en la tabla 2. El DEHP no esta unido químicamente al PVC. Por lo tanto puede emigrar desde el PVC plastificado cuando un dispositivo médico entra en contacto con fluidos o calor.¹²

TABLA 2. Exposición potencial a DEHP en procedimientos médicos y nutricionales en una unidad de terapia intensiva neonatal

Fuente de exposición al DEHP	Exposición (mg DEHP/kg de peso corporal)	Unidad	Exposición total o concentración en el producto
Ventilación artificial en infantes prematuros	NR	Horas	0.001-4.2 mg
Transfusión de sangre en neonatos a corto término	0.3(0.14-0.72)	Periodo de tratamiento	NR
Transfusión de sangre en neonatos volumen doble a corto termino	1.8(0.84-3.3)	Periodo de tratamiento	NR
Concentraciones de plaquetas en recién nacidos	1.9	Periodo de tratamiento	NR
Oxigenación extra corporal en infantes	14-140	Periodo de tratamiento	NR

NR: no reportado, TI/dosis: basado en la TI de la FDA de 0.6mg/kg/día para exposiciones parenterales y 0.04mg/kg/día para exposiciones intestinales.

Fuente modificada: Ted Schettler , MPH Science and Environmental Health

El DEHP es lipofílico, por lo tanto lixivia preferentemente dentro de soluciones lipofílicas. La proporción de DEHP que migra también depende de las condiciones de almacenamiento (temperatura, tiempo de contacto agitación)

En general los procedimientos médicos que requieren horas o días, como hemodiálisis transfusión, sanguínea, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) nutrición total parenteral (NTP) o alimentación enteral resultan una exposición mayor al DEHP.¹³

Debido a su peso corporal los neonatos que se encuentran en la unidad de terapia intensiva neonatal, se encuentran posiblemente entre los pacientes con mayor exposición al DEHP por uso continuo en estas unidades de diversos productos de PVC que contienen DEHP.¹⁰

Dos factores determinan el grado de riesgo planteado por la exposición a DEHP en un ajuste médico. El primero es la sensibilidad del paciente a DEHP. El feto masculino, el recién nacido masculino y el varón en adolescencia parecen ser grupos de riesgo elevado. El segundo factor es la dosis de DEHP recibido por el paciente. Esto es determinado en gran parte por el tipo de procedimiento realizado, así como la frecuencia y la duración de estos procedimientos.¹³

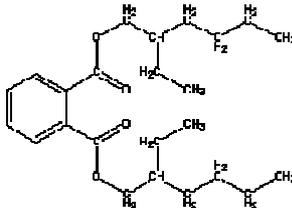
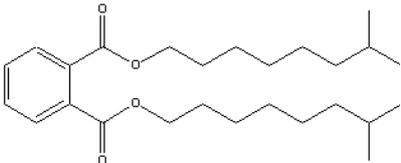
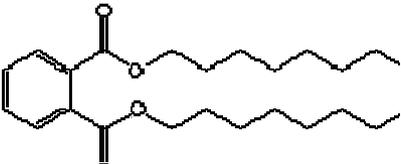
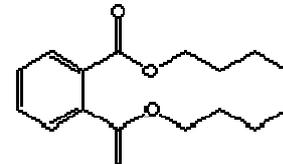
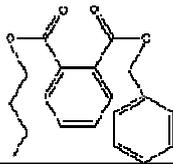
Es necesario mencionar que todos los productos fabricados con plástico contienen ftalatos, pero existe una mayor probabilidad de exposición a estos si se tiene preferencia por utensilios o productos que lo contienen.

Generalmente, cuando los productos plásticos son fabricados con PVC puede que el plastificante utilizado sea un ftalato, sin embargo existen otros tipos de plásticos que no requieren la adición de ftalatos.¹³

Antecedentes

Los ftalatos son diésteres aromáticos derivados de ácido orto-ftálico o del ácido tereftálico, son ampliamente utilizados como plastificantes. Presentan dos cadenas laterales, generalmente alifáticas lineales. Aunque también puede presentar grupos alifáticos ramificados. Estos compuestos fueron sintetizados por primera vez en la década de 1920, no obstante su venta a gran escala se dio hasta 1950 con la aparición de la industria del cloruro de polivinilo (PVC). La tabla 3 muestra los principales ftalatos utilizados en la industria como plastificantes con sus respectivas estructuras químicas.

Tabla 3. Ftalatos utilizados principalmente como plastificantes.

Nombre del ftalato	Abrev	Formula química	Estructura química
Di etilhexil ftalato	DEHP	$C_{24}H_{38}O_4$	
Diisononil ftalato	DIINP	$C_{26}H_{42}O_4$	
Diisodecil ftalato	DIDP	$C_{16}H_{46}O_4$	
Bencil butil ftalato	BBP	$C_{19}H_{20}O_4$	
Di butil ftalato	DBP	$C_{16}H_{22}O_4$	

Fuente: www.chemicalland21.com

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Existen evidencias de que los efectos biológicos adversos ocasionados por los ésteres de ftalatos son mediados por metabolitos de los mismos. La exposición oral al DEHP no resulta en el incremento del diéster intacto en los órganos internos. Sin embargo, se sabe que ocurre una hidrólisis muy rápida en pulmón e intestino. El metabolito primario (monoéster y alcohol) es rápidamente oxidado a una variedad de productos polares, lo que ha sido observado en experimentos realizados *in vivo* como *in Vitro* y se considera que tales pueden ser biológicamente reactivos y por lo tanto más tóxicos que el compuesto patrón, pero no existe reportes acerca de sus efectos en la salud.¹²

Estudios realizados en ratas y ratones, reportan que los metabolitos excretados de DEHP consisten principalmente en productos de oxidación terminal (diácidos, cetoácidos).

En el caso de primates se han detectado metabolitos tales como MEHP, lo que muestra una diferencia importante en el metabolismo de este compuesto de acuerdo con la especie que se este estudiando. Debido a lo anterior, es necesario entender el metabolismo de los ésteres de ftalato para evaluar los posibles efectos biológicos provocados por este tipo de sustancias.¹²

Absorción

Las dos rutas más importantes de absorción son la vía digestiva y la intravenosa. Tras su ingesta oral la mayor parte del DEHP por la acción de lipasas gastrointestinales se transforman en MEHP, previo a su absorción y paso a la circulación general. El grado de biotransformación de DEHP a MEHP es importante, ya que el MEHP presenta mayor toxicidad testicular.¹²

El hígado parece ser el órgano principal metabolizador del MEHP. Se han identificado algunos otros metabolitos, siendo las principales vías metabólicas la omega- oxidación (vía metabólica de oxidación de los ácidos grasos que involucra el átomo de carbono más alejado del grupo carboxilo original). Uno o varios productos de la omega - oxidación pueden metabolizarse ulteriormente por β – oxidación (es el proceso de división de la cadena de carbón o eje central de los ácidos grasos en dos fragmentos de carbón pequeños que son metabolizados a su vez para producir energía).¹²

En la omega-oxidación se han observado cinéticas no lineales. En el metabolismo de DEHP se registran considerables diferencias entre especies. Por ejemplo la omega-oxidación es menor en el hombre que en ratas.¹²

Por vía intravenosa la fracción de conversión de DEHP a MEHP es menor que tras la exposición oral. La degradación es mucho mas lenta si el DEHP entra a la sangre directamente a través de una transfusión. Aunque cierta cantidad de MEHP es transportada a la sangre desde el intestino, esta cantidad es muy pequeña, de manera que la mayor parte del DEHP que se ingiere es eliminada por el cuerpo en las heces.¹³

Los compuestos que entran a la sangre viajan en la corriente sanguínea al hígado, riñones, testículos y a otros tejidos. Pequeñas cantidades pueden ser almacenadas en la grasa cuales podrían ser secretadas en la leche materna. La mayor parte del DEHP, así como el MEHP abandona el cuerpo por la orina y las heces dentro de las primeras 24 horas . También se ha demostrado que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP tras largos periodos después de la exposición intravenosa.¹³

El MEHP no es el único metabolito de DEHP existen otros metabolitos secundario que aun no se han estudiado su toxicidad. El metabolismo inicial de DEHP es cualitativo es muy similar entre la especie mamífera, de modo que los estudios pueden ser útiles en entender las consecuencias de la exposición humana. La capacidad de metabolizar DEHP es relativa de la edad y puede también depender del estado de salud.¹³

Excreción

Las personas excretan la mayor parte del monoéster a través del proceso de glucuronidación, que es muy inmaduro en los primero tres meses de vida. Así pues, la eliminación en neonatos y niños pequeños es muy lenta aumentado notablemente el tiempo de exposición.¹²

El MEHP interfiere con la conjugación de la bilirrubina, actuando probablemente como un inhibidor competitivo de la glucuronidación. La disminución de la capacidad de la glucuronidación podría ser responsable de los efectos tóxicos hepáticos observados en algunos niños que han recibido altas dosis de exposición médica a ftalatos.¹³

DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Los productos de descomposición del DEHP se pueden medir en orina o sangre para determinar el nivel de exposición. Sin embargo, esta prueba proporciona solamente una medida de exposición reciente al DEHP, los métodos para agua y aire así como de orina y sangre se muestran en la tabla 4.¹⁴

Niveles urinarios

La identificación de metabolitos de ftalatos presentes en orina indica una amplia exposición de los humanos a los ftalatos.¹⁵

La cantidad del metabolito del monoéster en la orina para el contaminante es una fracción de los metabolitos urinarios excretados totales aproximadamente y la cantidad total de todos los metabolitos en la orina es fracción de la dosis ingerida interna total. En el caso del DEHP, los metabolitos en orina representan aproximadamente 1/10 de las dosis ingeridas las 24 horas pasadas. No esta clara si la cantidad de metabolito del monoéster del contaminante es producida en el mismo grado por las diversas rutas de la exposición. Los efectos de este contaminante en seres humanos no se han estudiado bien, sin embargo hay muchas investigaciones en animales de laboratorio.¹⁵

TABLA 4. Métodos para el análisis del DEHP

Muestra	Método	Limite de detección
Aire	GC/FID	2.03-10.9mg/m ³
Agua	HPLC/UV	Para 32 Lts. De agua Por muestra a 23°C
Orina y sangre en humanos y animales	GC/FID	2ng en 224nm 15ng/mL

GC: cromatografía de gases, FID: detector de ionización de llama, HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento, UV: ultravioleta

Fuente WHO1992

Niveles de la sangre

Este método llamado determinación de metabolitos de ftalatos desarrollado por Blount Benjamin no se recomienda debido a que estos compuestos son utilizados con equipo de plástico que se encuentran en el ambiente del laboratorio aumentando la preocupación por la contaminación de la muestra y de resultados es por esta razón que no es fiable.¹⁵

TOXICIDAD

Los estudios de los efectos tóxicos de los ftalatos deben tomarse con ciertas reservas, puesto que en ellos pueden identificarse algunas limitaciones:

Existen diferencias importantes en la Toxocinética y en el metabolismo de los ftalatos entre el humano y especies de animales de experimentación estudiadas, por lo que los efectos tóxicos ocasionados por los metabolitos de los ftalatos y los observados en muchas especies, no necesariamente se producirán en los humanos, muchos estudios realizados emplean dosis de ftalatos que se encuentran muy por arriba de las concentraciones presentes en el ambiente. En algunos casos la exposición es múltiple, por lo que no pueden atribuirse los efectos tóxicos exclusivamente a los ftalatos.¹⁶

Se han realizado estudios en los que han administrando ftalatos a animales por vía intraperitoneal, ruta a la cual no están expuestos los humanos. Ciertos efectos como el aumento de peso en los órganos, no se presentan acompañados de alteraciones fisiológicas o bioquímicas y no pueden atribuirse directamente a los ftalatos, por lo tanto, su significado toxicológico se desconoce.¹⁶

Ciertos efectos se presentan de manera transitoria o reversible, dependiendo de la edad o de la exposición, por ello no implican un daño definitivo en los animales adultos.¹⁷

En humanos

La información disponible sobre los efectos del DEHP en el ser humano es muy escasa, incluso para alguno de los compuesto las investigaciones son nulas. Hasta el momento no existen informes que describan casos de muerte de personas por exposición directa a los ftalatos sin embargo ciertos efectos sistémicos, reproductivos y durante el desarrollo fetal han sido documentados.¹⁸

El DEHP es toxico para el desarrollo y la reproducción en animales de laboratorio. El MEHP (mono-etil-hexil-ftalato), metabolito monoéster del DEHP es toxico para las células de sertoli de los testículos, causando anomalidades celulares y alterando la proliferación.¹⁸

Además de los efectos sobre el tracto reproductivo masculino en desarrollo han surgido otras preguntas acerca de los efectos del DEHP en el hígado y los pulmones.

Recientemente ha surgido la preocupación sobre la contribución del DEHP en la génesis de la hepatotoxicidad frecuentemente observada en niños que reciben nutrición paraenteral total.¹⁸

En animales de laboratorio

En comparación con los humanos, los estudios de los efectos tóxicos de los ftalatos en animales de experimentación son numerosos. Si embargo la mayoría de ellos están enfocados a evaluar la toxicidad hepática, reproductiva y durante el desarrollo embrionario y fetal. Además una gran

proporción de ellos se ha realizado en roedores, particularmente rata y ratón, siendo escasas las investigaciones en otras especies.¹⁹

Las primeras evidencias de los efectos causados por los ftalatos sobre órganos reproductores en ratas macho fueron el resultado de un estudio conducido por el NACIONAL TOXICOLOGY PROGRAM en 1991. Este programa reporto numerosas anormalidades reproductoras fueron observadas en los machos, incluyendo malformaciones en el sistema reproductor, como son: epididimitis, mal formaciones del pene, disminución del descenso testicular, pobre desarrollo de la próstata y de la vesícula seminal. Estas alteraciones surgieron en periodo prenatal siendo el blanco de la toxicidad de los ftalatos.¹⁹

Así mismo fueron reportadas otras alteraciones, las cuales fueron observadas posteriormente como disminución de la fertilidad, decremento de la producción de esperma y degeneración testicular.

Estudios mas recientes conducidos dentro de este protocolo mostraron que algunos ftalatos como el DEHP son tóxicos para las ratas tanto en el desarrollo embrionario como en la edad adulta.

Mylcheest y foster (1998) sostuvieron la hipótesis que la exposición durante la gestación y la lactancia mas que en cualquier otra etapa de la vida, es suficiente para inducir las anormalidades en el desarrollo reproductor de estos animales.¹⁹

La incidencia de las alteraciones mencionadas, aunque ocurre raramente, se incrementó con dosis altas de ftalatos, lo que sugirió un efecto de dosis respuesta.¹⁹

Dosis altas de ftalatos y sus metabolitos produjeron disrupción sexual y en varios sitios del aparato reproductor masculino y con diferentes grados de severidad. Los ftalatos actuaron directamente sobre la testosterona disminuyendo su reproducción. Sobre las sustancia de Muller los ftalatos actuaron disminuyendo el descenso transabdominal de los testículos hacia el escroto, los ftalatos al actuar sobre las células de Leydig (ver anexo 2) provocaron alteraciones de los conductos de Wolf, lo que pudo ocasionar epididimitis.¹⁹

En el desarrollo y en la función del aparato sexual femeninos los ftalatos han mostrado poco efecto, lo que pone en discusión su actividad estrogénica de estos compuestos. En particular el DEHP no mostró intensa actividad en ensayos en *Vitro* y otros autores mencionaron que aun no se dispone de suficiente información sobre esta actividad *in vivo*.¹⁹

En estudios con ratas y ratones preñadas expuestos oralmente a grandes dosis de DEHP se observaron efectos sobre el desarrollo del feto, incluso defectos de nacimiento y aun muerte de fetos. En animales jóvenes se observaron alteraciones de la estructura de los huesos y partes del cerebro, hígado, riñón y testículos.

Estos efectos adversos sugieren que el DEHP o algunos de sus productos de su degradación cruzaron la placenta y alcanzaron al feto. Por lo tanto seres humanos expuestos durante el embarazo a niveles de DEHP suficientemente altos podría dar a luz a bebés de bajo peso con alteraciones en el desarrollo del esqueleto o sistema nervioso.¹⁹

Los estudios en animales también han demostrado que el DEHP o algunos de sus productos de degradación pueden pasar de la madre a los bebés a través de la leche materna y alterar el desarrollo de los animales

que lactan eso también podría ocurrir en seres humanos ya que el DEHP se ha detectado en leche materna.¹⁹

Efectos reproductivos

Los ftalatos tras su conversión en metabolitos tóxicos, pueden producir la muerte del feto, malformaciones, toxicidad reproductiva, con diferentes perfiles para los diferentes ftalatos y diferentes potencias. La exposición a DEHP/MEHP durante la implantación embrionaria; aumenta las reabsorciones; causa anomalías cardiovasculares, del sistema óseo, oculares, del tubo neuronal y muerte intrauterina; aumenta la muerte post natal; y disminuye el crecimiento intrauterino.²⁰

La toxicidad se puede dar sin evidencias de esta en la madre, en el aparato reproductor masculino inmaduro es el sistema mas sensibles.

Los cambios patológicos en los testículos y el descenso en el número de espermatozoides son efectos consistentes. Las exposiciones prenatales y postnatal llevan a la infertilidad femenina total y a un descenso en la masculina.²⁰

Las células de Sertoli en los testículos y las granulares de los folículos pre ováricos en los ovarios parecen ser los principales objetivos celulares de DEHP/MEHP. El DEHP causa atrofia celular y son tóxicos para los aparatos reproductivos masculinos y femenino²⁰

Toxicocinética del di etilhexil ftalato

El DEHP suministrado vía tracto gastrointestinal es convertido a su monoéster MEHP, por las lipasas intestinales antes de ser absorbidos por el sistema circulatorio. En los primates adultos, incluyendo humanos, una proporción pequeña de DEHP es hidrolizada y absorbida como monoéster (mayor que en ratas), aparentemente por una actividad menor de la lipasa en el intestino de los primates. el grado de biotransformación de DEHP al MEHP es importante ya que el MEHP es considerado generalmente toxico testicular.²¹

Cuando el DEHP es administrado intravenosamente, la conversión del DEHP a MEHP es menor que si la exposición es vía tracto intestinal. En estudios a pacientes incluyendo a niños, sometidos a hemodiálisis o transfusiones sanguíneas se han registrado niveles significativos de MEHP en sangre después de esta exposición paraneal. En estudio realizado sobre 11 pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis por fallo renal se detectaron mayores concentraciones (entre 1/3 y 6 veces mayor) del metabolito MEHP que de DEHP.²¹

Estos datos demuestran que una cantidad significativa de DEHP es convertida en MEHP, aun después de la exposición intravenosa al DEHP.²¹

La toxicidad más importante del DEHP es mediada a través del MEHP aunque no sea el único metabolito derivado de su transformación. El DEHP puede contribuir al desarrollo de la enfermedad llamada membrana hiliar (es conocida como síndrome de dificultad respiratoria o insuficiencia respiratoria progresiva) en niños que precisan ventilación mecánica.²²

Por el carácter lipofílico del surfactante, puede inhibir su formación o promover su degradación. También se le atribuye un papel etiológico para el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos. El DEHP pertenece a una familia de sustancias químicas llamadas proliferadoras de peroxisoma. Los peroxisomas son orgánulos de las membranas celulares que contienen enzimas responsables de la oxidación de los ácidos grasos, la síntesis de colesterol y otros procesos bioquímicos.²²

El mecanismo tóxico principal de los ftalatos parece ser mediante la activación de una red de proteínas llamadas PPARs (receptores activados por proliferadores peroxisomales) proteínas de transcripción nuclear que regulan una gran variedad de funciones celulares. La PPAR α (su función es catabolismo de lípidos) se encuentra en tejido de alta actividad metabólica como el hígado. El DEHP/MEHP activa la PPAR α y, como resultado disminuye la transcripción de aromatasa la enzima que convierte a la testosterona en estradiol, lo que provoca alteraciones en el metabolismo de la hormona sexual.²³

La PPAR γ se expresa ampliamente en varios tejidos humanos, incluyendo los adiposos y los inmunocitos la PPAR γ (su función es diferenciación de adipocitos) es un regulador clave de la diferenciación celular al activar la PPAR γ , el DEHP/MEHP altera, por ejemplo, los importantes procesos de crecimiento y diferenciación de folículos ováricos. Los ftalatos también tienen efectos tóxicos en partes independientes de la activación de PPAR γ . La toxicidad testicular viene provocada parcialmente por la interferencia en el enlace de la hormona estimulante de folículos con su receptor en células de Sertoli.²³

Los ftalatos también pueden enlazarse con el receptor estrógeno. Por ejemplo los efectos de los 19 ftalatos en las células del cáncer de mama humano mostraron que DEHP es estrogenito, y el MEHP es citotóxico.²³

Promotores de cáncer

Recientemente se ha puesto atención en la cuestión de si los plastificantes ésteres de ftalato usados en dispositivos médicos presentan un peligro para la salud humana. Las investigaciones realizadas durante las dos últimas décadas muestran que no es posible que el DEHP en el PVC presente un peligro de cáncer para los humanos.

Los fundamentos científicos son

:

El DEHP actúa de forma diferente en ratas y ratones que en humanos. Los científicos y los cuerpos gubernamentales que han revisado los datos de DEHP han reconocido que el DEHP es procesado de forma diferente por humanos que por ratas y ratones.²⁴

Un perfil de datos de toxicidad sobre el DEHP fue preparado en 1993 por el departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos (DHHS) y por la agencia para el registro de sustancias tóxicas y enfermedades (ATSDR). Este estudio reporta que la mayoría de los datos que conocemos de los efectos del DEHP sobre la salud humana proviene de estudios en ratas y ratones a quienes se les administró altas dosis de DEHP en su alimento. El DEHP parece afectar a las ratas y ratones (ej. Ver anexo 1) más de lo que afecta a humanos y algunos otros animales. Entonces es difícil predecir efectos en la salud en humanos usando información de estos estudios.²⁴

La absorción, metabolismo y eliminación humana del DEHP son diferentes de lo que ocurre en ratas y ratones, ya que se metaboliza de forma distinta. En ratas el DEHP es metabolizado vía número mayor de pasos oxidativos que en humanos o en monos. Los principales metabolitos excretados en humanos es el MEHP sin oxidación (25%) y el MEHP que a sufrido un paso oxidativo para a dar un grupo hidroxilo (65%). En las ratas virtualmente nada de MEHP es excretado y el metabolito principal (75%) es un ácido dicarboxílico formado por dos pasos de oxidación. En humanos y monos alrededor del 80% de los metabolitos son excretados conjugados con ácido glucoronico mientras que en las ratas el nivel de conjugación es virtualmente cero. Por lo tanto, muchos de los efectos vistos en ratas y ratones luego de exposiciones al DEHP pueden no ocurrir en humanos y monos.²⁴

El DEHP es lo que se conoce como un proliferador de peroxisomas lo cual significa que causa multiplicación de un componente presente en el hígado. Si las ratas y ratones son expuestos a grandes cantidades de un proliferador de peroxisomas durante un largo periodo de tiempo los cambios de las células del hígado eventualmente llevarían a la formación de un tumor. Los proliferadores de peroxisomas no actúan en humanos de la misma forma que en los roedores.²⁵

El instituto internacional de ciencias de la vida en un simposio realizado en diciembre de 1995 concluyó que:

Es improbable que los proliferadores de peroxisomas sean carcinógenos para los humanos en determinadas condiciones y niveles de exposición, aunque su potencial carcinógeno no puede ser eliminado bajo condiciones extremas y anormales de exposición.²⁵

La agencia de protección ambiental de los Estados Unidos (EPA) estableció en 1995 que: "como las células hepáticas humanas son refractarias (resistentes) a la inducción de proliferación de peroxinonas la relevancia de los tumores en hígado en roedores inducidos por proliferadores de peroxinonas como el DEHP, parece ser cuestionable en humanos".²⁵

Se cree que los efectos carcinógenos del DEHP en el hígado se deben a la activación del PPAR α . Los seres humanos tienen una décima parte del nivel de PPAR α en hígado que los ratones de forma que el efecto carcinógeno en seres humanos aun esta en discusión.²⁵

La activación de enzimas por parte del PPAR γ desempeña un papel muy importante en la diferenciación adipocítica y, por lo tanto, si el DEHP activa las PPAR γ en tejidos diferentes al hígado puede alterar las vías de diferenciación normales.²⁵

Esto explicaría que los efectos teratogénicos del DEHP, ya que el desarrollo es un momento crítico para la diferenciación y sugiere que también podría desempeñar un papel en la formación de cánceres.²⁵

Disruptores endócrinos

Se ha presumido recientemente que ciertos productos químicos en el ambiente tienen la capacidad de interrumpir los sistemas endócrinos de los seres humanos y de la fauna, que causan efectos adversos para la salud (tabla 5). Los estudios de los seres humanos y de la fauna sugieren que la exposición a estos productos tiene la capacidad de afectar al sistema reproductivo, así como otros sistemas biológicos vitales para la salud.²⁶

Entre ellas se encuentran las sustancias persistentes, bioacumulativas y organohalogenas, que incluyen algunos plaguicidas (fungicidas, herbicidas, e insecticidas), sustancias químicas industriales entre otros.

TABLA 5. Posibles efectos sobre la salud al alterarse el sistema endócrino

Mujeres	Hijas	Hijos	Hombres
Cáncer de mama	Pubertad precoz	Criptorquidia	Cáncer de testículo
Endometriosis	Cáncer vaginal	Hispospadias	Cáncer de próstata
Muerte embrionaria y fetal	Mayor incidencia de cánceres	Disminución del nivel de testosterona	Reducción del número de espermatozoides
Malformaciones en descendencia	Deformaciones en órganos reproductores	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central	Reducción de la calidad del espermatozoides
	Problemas en el desarrollo del sistema nervioso	Bajo peso de nacimiento	
	Bajo peso de nacimiento	Hiperactividad	
	Hiperactividad	Problemas de aprendizaje	

Fuente: instituto sindical de trabajo ambiente y salud www.istas.com

El comienzo de los años 90 significó un cambio radical en la aproximación conceptual de la comunidad científica al tema de la exposición humana a compuestos químicos con actividad hormonal. Gracias a los descubrimientos del grupo de Dr. Soto en Boston y el Dr. Feldman en San Francisco, el censo de compuestos químicos con la habilidad de alterar el sistema hormonal se amplió con nuevas sustancias, hasta el momento no consideradas, y con características estructurales propias y distintas a las hasta entonces requeridas para todos los disruptores endócrinos.²⁶

Se ha acuñado el término de disruptores endócrinos para definir el conjunto heterogéneo de compuestos químicos, contaminantes medioambientales, que interaccionan con el sistema endócrino.²⁶

El sistema endócrino funciona a través de la secreción interna de mensajeros químicos, las hormonas que son liberadas por un órgano al torrente circulatorio y acceden por esta vía a los órganos diana de su acción. Allí se acoplan por ejemplo a receptores específicos desencadenándose el efecto hormonal deseado. Por ejemplo en la mujer el ovario produce los estrógenos que viajan en sangre, acceden a mama y útero y ejercen su acción a través de los receptores hormonales localizados intracelularmente, en cada uno de esos órganos.²⁷

Investigaciones aun mas recientes han expandido la lista de los nuevos disruptores endócrinos, que incluyen ahora compuestos con múltiples aplicaciones como son los ftalatos y los parabens. Y que parece no tener fin, toda vez que con una periodicidad constante van apareciendo nuevas aplicaciones y nuevos datos experimentales confirmando, en uno u otro modelo, la capacidad mimetizadora (agonista/antagonista) de muchos compuestos químicos.²⁷

Por otra parte, tales predicciones parecen estar fundadas ya que el número de sustancias químicas investigadas en cuanto a su toxicidad hormonal es mínimo, si se tiene en cuenta el altísimo número de compuestos químicos sintetizados por la industria. Las actividades hormonales investigadas han limitado a la aplicación de unos pocos test de estrogenicidad y androgenicidad y no se ha incluido aun la investigación sistemática de efectos sobre otros sistemas hormonales como tiroides suprarrenal, etc.²⁷

La lista de disruptores endócrinos aumenta con la misma velocidad que se expande nuestro conocimiento sobre las formas de exposición a estas sustancias. Esto se debe en una parte al descubrimiento, muchas veces de la contaminación de muestras biológicas de origen animal y humano, y en otra a la información disponible sobre utilización, uso y consumo de estos compuestos químicos.²⁸

Mecanismos endócrinos de acción

El sistema endócrino esta formado por glándulas, estas producen las hormonas que ayudan a dirigir el desarrollo, crecimiento, reproducción y comportamiento de personas y animales. Los alteradores endócrinos pueden interferir en este sistema bloqueando o neutralizando acciones hormonales.²⁹

Otros compuestos actúan imitando y bloqueando las hormonas. Otros alteran la producción el funcionamiento y la degradación de las hormonas naturales y sus proteínas receptoras (son alteradores medio ambientales) y para complicar aun mas las cosas muchos productos ejercen efectos que varían de unos órganos a otros y de unas especies a otras.²⁹

Los productos químicos sintéticos se comportan igual que las hormonas naturales y provocan trastornos en la salud humana. En varones: calidad de semen reducida, bajo volumen de eyaculado, proporción elevada de espermatozoides anormales, cáncer de testículo, órganos sexuales deformes.²⁹

En mujeres cáncer de mama y de los órganos de reproducción, síndrome del ovario poli quístico, miomas uterinos y enfermedad inflamatoria de la pelvis.²⁹

Los fetos y los embriones, cuyo desarrollo esta controlado en gran medida por el sistema endócrino parecen particularmente sensibles a la exposición a los alteradores endócrinos. Las hembras transmiten las sustancias químicas a su descendencia antes del parto y después al amamantar. Como consecuencia de la exposición, los individuos sufren el resto de su vida trastornos de la salud y cambios en su capacidad reproductiva.²⁹

Algunas sustancias químicas hormonalmente activas apenas parecen plantear riesgo de cáncer. La exposición de los seres de vivos a los disruptores endócrinos es generalizada, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia, debido a la baja degradabilidad y debido a que son transportados a otros lugares por el aire, el agua y la bioacumulación en la cadena trófica.²⁹

DEHP EN MUJERES EMBARAZADAS

Actualmente no existe evidencia contundente que permita concluir sobre los cambios adversos en la salud reproductora causados por el DEHP y otros ftalatos en humanos. Sin embargo Noah y Godin en 1994 concluyeron que los efectos carcinógenos, hepatotóxicos teratogénicos y, mas recientemente los cardiotóxicos, se han documentado suficientemente en animales, por lo que especialmente las mujeres embarazadas y los infantes pudieran ser el blanco de los posibles efectos.³⁰

La exposición de la mujer embarazada a los ftalatos puede provocar daños al producto in útero. Durante el embarazo una gran proporción de las mujeres modifica sus hábitos de alimentación, incrementando o reduciendo la cantidad del alimento ingerido y modificando los tipos de alimentos que consume. Estos cambios deben ser necesariamente considerados en el estudio de la exposición por dos causas principales: la primera, por que se sabe que una de las principales fuentes de exposición a ftalatos en seres humanos es a través de los alimentos, y la segunda, por que los estudios hasta ahora realizados muestran que aparentemente no existe bioacumulación de estas sustancias en el organismo.³⁰

Así que la exposición de ftalatos durante el embarazo puede ser diferente a la cotidiana. Adicionalmente debe considerarse la costumbre de los estratos sociales bajos de comer en recipientes plásticos, los cuales por añadidura son fabricados por industrias caseras sin ningún tipo de control y vendidos aparentemente sin restricción en mercados populares.³¹

Cuando la madre gestante precisa determinados tratamientos médicos, el feto por vía transplacentaria, puede acumular suficiente cantidad

de ftalato para aumentar el riesgo de estrés respiratorio, colestasis y alteraciones hepáticas. En la tabla 6 Aparecen las fuentes potenciales de exposición durante el embarazo.³¹

TABLA 6. Fuentes de potenciales de exposición a ftalatos en mujeres embarazadas

Fuente	Exposición diaria (mg/Kg/día)	Exposición diaria (mg/día)	Contenido
Aire, polvo domestico	No comunicado	No comunicado	190-4.580mg/Kg de polvo
Aire en vehículos a 25 °C	<0.01	<0.07	<10.000ng/mm
Aire en habitaciones con suelos de PVC	0.014-0.086	1-6	50.000-300.00ng/mm
Aire urbano	0.000006-0.000225	0.00006-0.016	<30ng/L
Alimentos	0.038-0.30	0.27-2.0	No comunicado
Caso especial mujeres embarazadas sometidas a hemodiálisis	0.01-7.2	0.004-3.1	No comunicado

Fuente A. Ortega Garcia, J. Ferris N. Molini España 2002

Exposición transplacentaria

Los ftalatos que incorpora la mujer embarazada representan un problema para el embrión /feto desde el momento que alcanzan la placenta y la sangre fetal. La principal fuente de exposición para la madre puede ser la dieta, pero una vez incorporados al torrente circulatorio, estos residuos pueden acceder al hijo por vía sanguínea.³²

Durante el embarazo y la lactancia, el metabolismo lipídico materno es el que determina los niveles del depósito y de la circulación de las sustancias lipofílicas. Durante esta etapa tan particular de la vida las tasas de lipólisis y lipogénesis alcanzan un punto crítico, esto trae como consecuencia que los pesticidas almacenados en tejido adiposo sean liberados a la sangre de acuerdo a su coeficiente de partición y a sus propiedades físico-químicas, siendo transportados posteriormente a través de la placenta y finalmente alcanzar el embrión/feto. La transformación metabólica y detoxificación esperable en el hijo es baja, debido a la pobre capacidad depuradora lo cual añade una particularidad aun mas preocupante a la exposición durante el embarazo.³²

La placenta, se establece como el punto de contacto entre la madre y el embrión/feto. Es bien conocido que la placenta, juega un papel fundamental en el crecimiento del feto ya que desarrolla multitud de funciones:

- Sirve como órgano endócrino, al producir varias hormonas esteroideas y hormonas polipéptidas importantes durante el embarazo

- Funciona como un órgano nutritivo mediante la transferencia de la madre al feto de nutrientes esenciales tales como glucosa aminoácidos, ácidos grasos minerales y vitaminas.³³
- Es también responsable del intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la circulación materna y fetal y juega un papel fundamental en la eliminación de ciertos compuestos de desecho del feto.³³

Para llevar acabo estas misiones la placenta expresa ciertos mecanismos transportadores, que permiten la transferencia de nutrientes y oxígeno de la madre al feto y de productos de desecho y dióxido de carbono del feto a la madre.³³

Muchas sustancias incluyendo los ftalatos al estar en la sangre de la madre pasan a través de la placenta por medio de estos mecanismos transportadores hasta llegar al feto. No obstante también se admite que otros transportadores pueden coger algunas de estas sustancias en el feto y llevarlas hasta la sangre de la madre previniéndose su interacción con el feto.³³

Vulnerabilidad del feto a disruptores endócrinos

Parece estar consensuado que la exposición a compuestos químicos con actividad hormonal no tiene por que ser de idéntico significado y repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos. De hecho como se ha indicado anteriormente, las etapas criticas para la impregnación de contaminantes hormonales son la embrionaria, fetal y la primera infancia.³⁴

Se cree que la exposición intrauterina tiene consecuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharía en estudios realizados sobre individuos adultos. Al menos así lo han demostrado la experimentación animal y algunos casos muy concretos de investigación sobre humanos varios factores explican que el embrión/feto sea mas vulnerable a la exposición a compuestos químicos que los recién nacidos o niños. Tales efectos son:³⁴

1. La inmadurez de los mecanismos de detoxificación e inmunoprotección no se desarrollan completamente hasta después del nacimiento.
2. Los niños tienen reservorios de grasa que no poseen los fetos, y estos reservorios pueden absorber xenobióticos extrayéndolos del torrente sanguíneo.
3. células en división y migración en el feto pueden ser especialmente sensibles al medio ambiente químico, mucho más que en células de niños, quizás los dos ejemplos más dramáticos que evidencian la vulnerabilidad del embrión/feto a sustancias exógenas, son las malformaciones congénitas y varios déficits resultantes de la exposición prenatal a químicos.³⁴

Controles existentes

Actualmente existen muy pocos controles en la comercialización y uso de los ftalatos a pesar de su toxicidad, los volúmenes fabricados y propensión a liberarse de los productos.³⁴

De los controles que existen, seguramente el mas conocido es la prohibición de urgencia en EE.UU del uso de 6 ftalatos en mordedores (acordada en 1999 y renovada por décimo tercera vez en 2003). Aunque esta prohibición trató una importante ruta de exposición, como lo es la que

se da a través de los juguetes y otros productos de consumo, otras fuentes de exposición como material médico de PVC permanecen sin ser tratadas.³⁴

Aun no se han presentado propuestas formales para otro tipo de ftalato que están siendo sometidos a evaluaciones en EE.UU.

En 1998 la ministerial de OSPAR marcó el objetivo de cese de los vertidos, emisiones y liberaciones de todas aquellas sustancias peligrosas para el medio ambiente marino para el año 2020 (el objetivo de cese en una generación e incluyó ftalatos DBP y DEHP en la lista prioritaria de sustancias químicas para su eliminación a fin de alcanzar tal objetivo.³⁴

El DEHP también se propuso como una sustancia peligrosa prioritaria bajo la directiva del marco de agua (EE.UU. 2001). Esta medida es para prevenir la liberación de estas sustancias en agua en los próximos 20 años, se espera que sea exigida en toda Europa aunque todavía esta pendiente su clasificación.³⁴

Los controles o medidas que han tomado los gobiernos en diferentes países se mencionan en la tabla 7.

TABLA 7. Medidas gubernamentales e iniciativas en contra de los juguetes de PVC.

País	Medidas
Austria	En agosto de 1998 se prohibieron los ftalatos en juguetes para niños menores de tres años, con tal cumplimiento a partir de enero 1999
Bélgica	En octubre de 1997, el ministro de salud pública, pidió a los vendedores de juguetes que tomaran inmediatamente medidas voluntarias para que se retirara los juguetes de PVC
Canadá	Las autoridades de sanidad del gobierno federal recomiendan a los padres que retiren los juguetes de PVC blando diseñados para morder o chupar
Dinamarca	En abril de 1999 se prohibieron los ftalatos en juguetes y artículos infantiles para niños menores 3 años.
Finlandia	En 1999 el gobierno prohibió el uso de cinco ftalatos que se utilizan como aditivos en juguetes de PVC, estos productos pueden tener una concentración de ftalatos inferior al 0.05%
Francia	En julio de 1999 se llevó a cabo una prohibición inmediata de ftalatos en juguetes y artículos para los cuidados del bebé

TABLA 6.Continuación

Grecia	En enero de 1999 se prohibió la importación y venta de todos los juguetes de PVC blando para niños menores de tres años.
Italia	En 1998 se prohibieron todos los juguetes para niños que tuvieran como ftalato como aditivo.
Suecia	En 1998 se prohibió el uso de ftalato en juguetes para niños menores de tres años
EE.UU.	En 1998 el gobierno anunció la retirada voluntaria de mordedores que contienen DEHP

Fuente Green Peace 2001

CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADO A UN DETECTOR DE MASAS GC/MS

La cromatografía es una técnica para separar las sustancias químicas que se basa en las diferencias en conductas partitivas de una fase móvil y de una fase estacionaria para separar los componentes en la mezcla.³⁵

La muestra es transportada por una corriente de gas a través de una columna empacada con un sólido o tal vez recubierta con una película de algún líquido. Debido a su simplicidad, sensibilidad y efectividad para separar los componentes de la mezclas, la cromatografía de gas es una de las herramientas mas importantes en química. Es ampliamente usada para análisis cuantitativos y cualitativos de mezclas, para la purificación de compuestos y para la determinación de constantes termoquímicas tales como calores de solución y vaporización, presión de vapor y coeficientes de actividad.³⁵

La cromatografía de gases es también utilizada para monitorear los procesos industriales en forma automática: se analizan corrientes de gas periódicamente y se analizan reacciones de forma manual o automática para contrarrestar variaciones no deseadas.³⁵

La espectrometría de masas (MS) utiliza el movimiento de iones en campos eléctricos y magnéticos para clasificarlos de acuerdo a su relación masa-carga. De esta manera la espectrometría de masas es una técnica analítica por medio de la cual las sustancias químicas se identifican separando los iones gaseosos en campos eléctricos y magnéticos.

La MS brinda información cualitativa y cuantitativa acerca de la composición atómica y molecular de materiales inorgánicos y orgánicos.³⁵

Condiciones de los solventes

Los solventes que se utilizan en este método deben ser de la máxima calidad que se puedan adquirir para evitar incertidumbres en el resultado. También deben ser comprobados por GC/MS antes de utilizarse para identificar impurezas. En dado caso que contengan impurezas será necesario concentrar los solventes bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente con el fin de desplazarlas.³⁶

Condiciones del equipo de vidrio y metal

Todo equipo de vidrio y metal debe estar completamente limpio y se debe seguir el siguiente protocolo de limpieza:

Lavar todo instrumento con detergente y agua. Después enjuagar con agua tri destilada, el instrumento de vidrio debe ser cubierto con papel aluminio y calentarlos a 400 °C por 4 horas.³⁶

Toma de muestra

Las muestras de sangre serán tomadas por punción venosa, con una aguja de acero inoxidable y esterilizada. Se depositará en tubos de ensaye de vidrio previamente calentados.³⁶

5 mL de muestra se mezclaran con 10 000 IE de heparina y debe acidificarse con acido fosfórico. Después cubrir los tubos con papel aluminio con el propósito de evitar el contacto de la muestra con el tapón del tubo de ensaye.

Las muestras serán congeladas en un refrigerador a -20°C donde serán almacenadas hasta el día de su análisis.³⁶

Mediciones adicionales para el control de contaminación

La muestra debe de ser tomada sin ningún instrumento de plástico (como Vacutainer, torniquete, etc.) se deben utilizar instrumentos fabricados con materiales alternos como el vidrio. Se recomienda utilizar guantes de nitrilo para la recolección debido a que contienen una cantidad insignificante de ftalatos.³⁶

Las muestras deben ser acidificadas con ácido fosfórico (1M; $125\mu\text{L}/\text{mL}$) cerca de una hora después de su obtención con el fin de evitar la hidrólisis enzimática de los ésteres de ftalato.³⁶

Análisis en GC/MS

Las muestras de sangre serán descongeladas y diluidas con agua ultra pura, después la muestra será extraída dos veces con hexano: MTBE (1:1; 5mL) por 30 min. Una extracción final se realizará con hexano por 15 min. El extracto debe ser limpiado en una columna de amino propileno.³⁶ El extracto será analizado por un CG 6990N marca Agilent acoplado a un detector de masas 5973 marca Agilent. La inyección será por medio de pulsaciones por medio de un inyector Split-Splitless a 250°C . se debe utilizar una columna capilar de silica fundido (VF-5MS 30 m x 0.25 mm i.d. x 0.25 μm film thickness, Varian) la cual será calentada 45°C por 2 minutos., aumentará 35°C por minuto hasta llegar a 100°C , y por ultimo 10°C por minuto hasta llegar a 295°C una vez ahí mantener por 10 minutos.³⁶

Debe utilizarse helio como gas acarreador (1 mL/min; 36 cm/s), la línea de transferencia de temperatura del espectrómetro de masas será de 290 °C. el detector debe ser utilizado en el modo de monitoreo selecto de ion con ionización del electrón con una energía de 70 eV. Los analitos serán identificados por sus características de tiempo de retención y por una cuantificación ion. Cada muestra debe analizarse por lo menos 2 veces para tener mayor número de datos y así aumentar la especificidad.³⁶

La cuantificación será basada en los estándares internos de la metodología. Los resultados deben de ser corregidos de acuerdo a su estándar. Para la calibración del estándar es recomendable utilizar un estándar con una mezcla que contenga los principales ftalatos. DEHP, DBP, BBzP, DOP, DIDP.³⁶

Cada ftalato incluido en el estándar se mostrara según su tiempo de retención (tabla 8).

Limite de detección

El límite de detección puede ser establecido de diferentes maneras dependiendo del tipo del método.³⁶

En el caso de métodos establecidos como oficiales casi nunca es necesario determinar el límite actual de cuantificación. Preferiblemente el límite de detección de trabajo debe ser mas bajo del nivel de detección requerido por la especificación. Por ejemplo, si se requiere detectar una impureza al nivel de 0.1%, se debe demostrar que el procedimiento realmente detecta la impureza a este nivel.³⁶

Tabla 8. Tiempo de retención para varios ftalatos.

Ftalato	Tiempo de retención (minutos)
Di Etilhexil ftalato	28.2
Di butil ftalato	23.0
Di isobutil ftalato	22.2
Di ethil ftalato	19.1

Fuente: Andreas Hoffman 2001

Existen diferentes formas de determinar el límite de detección cualquiera que sea el método utilizado, requiere del análisis de un número adecuado de muestras conocidas que deben estar cercanas o preparadas a la concentración del límite de detección requerido para el tipo de ensayo a analizar.³⁶

El límite de detección para los ftalatos están en un rango de 0.1 ng/mL a 3.0 ng/mL, estos se muestran en la tabla 9.³⁶

Control de calidad

Muchas sustancias al inyectarse en GC/MS sufren varios procesos (fragmentación, filtración) lo que ocasiona que tengan cambios estructurales, otro problema que se puede presentar es que los analitos queden retenidos o atrapados en los filtros del mismo GC/MS. Y debido a estos problemas podremos obtener falsos resultados.³⁷

Por lo tanto es necesario corregir estos resultados mediante un índice de recuperación. El cual puede obtenerse al analizar una muestra, con una cantidad conocida de cierto analito y si el resultado es menor a la cantidad real, es necesario realizar un ajuste.³⁷

El rango de recuperación para el estándar de 5 ftalatos marca Ultra Scientific es de 58%.³⁷

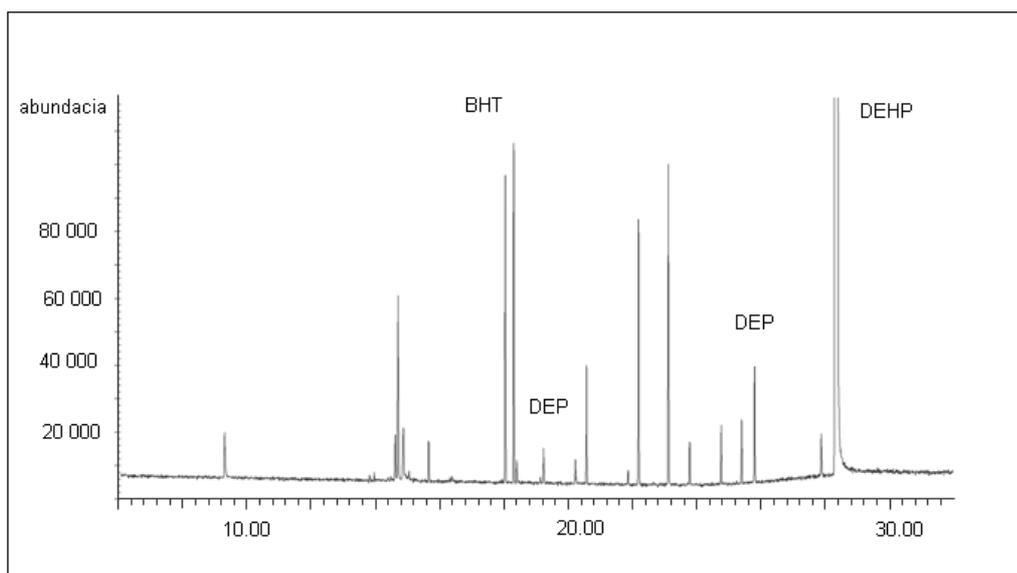
Los picos obtenidos de la muestra control serán analizados paralelamente con los picos corregidos de la muestra desconocida determinando mediante el área de cada pico la concentración del ftalato que se desea analizar.³⁸ El Cromatograma incluido en la figura 3 es el correspondiente del análisis del estándar de 5 ftalatos marca Ultra Scientific.

Tabla 9. Límite de detección para los principales ftalatos.

Analito	Límite de detección (ng/mL)	Abreviación
Di etilhexil ftalato	1.0	DEHP
Dibutil ftalato	0.43	DBP
Di octil ftalato	1.4	DOP
Diisononil ftalato	<100	DINP
Diisodecil ftalato	<100	DIDP
Dibutil ftalato	0.43	DBP

Fuente : Hannika Hamberg 2005

Figura 3. Cromatograma para diferentes ftalatos



Fuente: Andrea Hoffman 2001

CONCLUSIONES

Las mujeres durante el embarazo tienden a modificar sus hábitos de alimentación, debido a que la ruta principal de exposición al Di etilhexil ftalato (DEHP) es por medio de los alimentos, la exposición a este aumenta considerablemente en este periodo.

Debido a que el DEHP es considerado como un disruptor endócrino, afectara principalmente al feto, por dos razones muy importantes: la mayoría de las funciones son controladas por el sistema endócrino y el mecanismo de eliminación no esta completamente desarrollado.

En nuestro país no hay ninguna legislación que regule el tipo y la cantidad de plastificante presente en distintos tipos de producto manufacturados por este contaminante.

La cromatografía de gases es un poderoso instrumento en la determinación de componentes de una muestra, al permitir tanto la separación de estos como su detección individual. El GS/MS es la mejor opción para el análisis y cuantificación de ftalatos por tres importantes características:

1. Alta sensibilidad: la cantidad de muestra es pequeñísima.
2. Elevada resolución: permite el análisis de muestras siempre que puedan ser introducidas por cromatografía de gases.

3. Facilidad y comodidad: las muestras pueden ser líquidas o sólidas o bien disueltas en disolventes adecuados.

RECOMENDACIONES

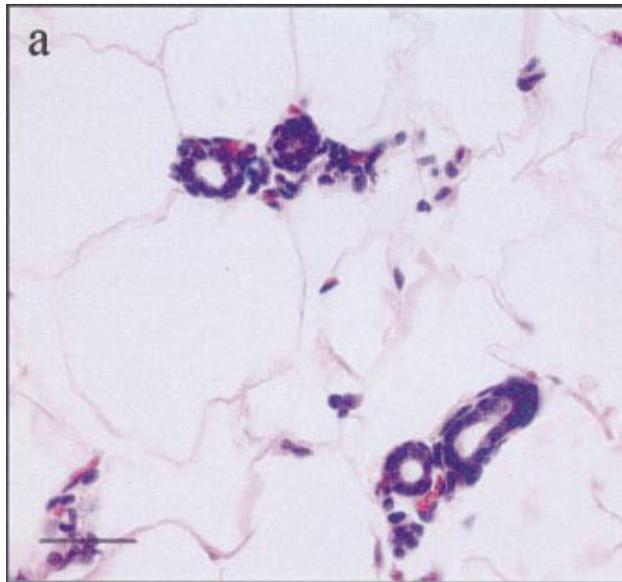
Es casi imposible evitar tener contacto con el DEHP debido a que se encuentra en muchos plásticos, pero podemos evadir la exposición si tenemos los cuidados necesarios para la utilización de estos plásticos en especial en las etapas de embarazo y la primera infancia que al parecer son más vulnerables a los efectos tóxicos de los ftalatos .

Retirar la producción de plásticos que contienen ftalatos como aditivos, o cambiar estos por otros tipos de polímeros como el caucho que no causen daños a la salud y el medio ambiente.

Impulsar a los investigadores para que sigan realizando los estudios necesarios para este contaminante, y de esta manera saber si realmente puede llegar a causar efectos graves sobre la salud y medio ambiente.

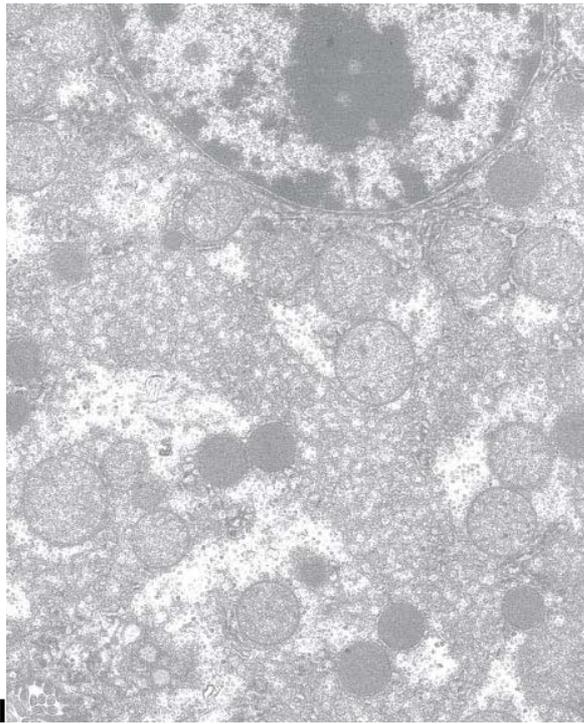
ANEXO

Anexo 1. Fotografía microscópica que muestra acumulación de esteres de ftalatos dentro de glándulas secretoras del útero de una rata la cual fue expuesta a grandes dosis de ftalatos.



Fuente: Zhiyang Zhao 2000

Anexo 2. Imagen que muestra células de leydig de mono dañadas por Di etilhexil ftalato. A este espécimen se le administro 150mg de DEHP por día, la fotografía corresponde al día diez.



Fuente: Katherine M. Shea 2003

ANEXO 3. Fotografías que muestran como mujeres embarazadas y niños recién nacidos, se exponen al Di etilhexil ftalato mediante procedimientos médicos que incluyen dispositivos de plástico los cuales contienen DEHP.



REFERENCIAS

- 1 Going Green. 2000. Dioxinas, PVC y ftalatos. www.amma.org/archivos/exposiciondehpb.pdf
- 2 Lilia Patricia Bustamante Montes, Beatriz Lizama Soberanis, Flavio Vázquez Moreno. 2004. Exposición infantil a productos potencialmente tóxicos en productos de uso oral. *Salud publica de Mex.* Vol. 46. Pág. 501- 508.
- 3 Rahman Zamani. 2003. Prohibición de químicos llamados ftalatos. *Pediatrics.* Vol. 111. Pag. 1467-1474
- 4 Klaus Peter Rothenbacher, Reiner Kimmel, Peter Dartch. 1998. Effects of DEHP and hydrolysis products. *Sage Journals.* Vol. 17. Pag. 336 – 342.
- 5 Stefan M. Waliszewski, Grzegors A. Szymcznski, Zbigniew Serafin. 2002. Esteres de ftalatos. *Revista internacional de contaminación ambiental.* Vol 18. Pag. 91 – 105.
- 6 William Cage, Mary Bradford. 2002. Di etilhexil ftalato (DEHP). ATSDR (Agencia par las sustancias toxicas y el registro de la enfermedad). Comunicado num. 115.
- 7 Greenpeace. 2003. Ficha informativa para compuestos analizados. Campaña de tóxicos ficha 4: ftalatos. España. www.greenpeace.org/raw/content/espana/reports/ftalatos-esteres-de-ftalato.pdf

- 8 T. Mettang, S. Thomas, T. Kiefer, P. Fischer, U. Kuhlmann, R. Wodarz. 1996. Exposure of DEHP. Nephrol Dial Transplant. Vol. 11. Pág. 2439 – 2443.
- 9 S. Murphy, RA Kahn, S Holme, GL Phillips, W Sherwood. 2008. Improved of platelets for transfusion in a new container. Blood journal. Vol. 19 Pag. 194 – 200.
- 10 Lilia Patricia Bustamante Montes, Beatriz Lizama Soberanis, Flavio Vázquez Moreno. 2002. Ftalatos y efectos en la salud. Revista de contaminación ambiental. Vol. 17. Pg. 205 – 215.
- 11 U.S. Departament of health And human services. Toxicological profile of DEHP. 2002.
- 12 A. Ortega García, Ferris Tortajada, N Molini Menchón, A. López Andreu, J. García I Castell, C. Cánovas. 2002. Hospital sostenible parte I exposición pediátrica a policloruro de vinilo y ftalatos. Revista española de pediatría vol. 58. Pág. 251- 266.
- 13 Barr DB, NA del Silva, MJ de Katok. México. 2003. Determinación de la exposición humana a los ftalatos y sus metabolitos. Revista de contaminación ambiental. Vol 23. Pág. 43 -48
- 14 Obladen M., Loi Kampman. 1999. Zinc deficiency in rapidly growing infants. Acta Pediatrics. Vol. 87. Pag. 685 – 691.

15 Blount Benjamin. 2001. Niveles de siete metabolitos urinarios en una población humana. *Environ Health Perspect.* Vol. 108. Pag. 979 – 982.

16 Lilia Patricia Bustamante Montes, Beatriz Lizama Soberanis, Flavio Vázquez Moreno. 2002. Disponibilidad y uso de productos infantiles potencialmente tóxicos entre la población infantil menor de tres años y su determinación de velocidad de migración de ftalatos. *Salud del niño y medio ambiente.* Vol 23. Pág. 67 -73.

17 RS Labow, RT Card and G Rock. 2008. The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on red cell. Vol. 70. Pag. 319 – 323.

18 Nandini Bhattacharya, Jannette M. Dufour, My-Nuong Vo, Janice Okita, Richard Okita. 2005. Differential Effects of Phthalates on the Testis and the Liver. *Biology of reproduction.* Vol.72. Pag. 745 – 754.

19 National toxicology program. 1995 Toxicity studies of dibutylphthalate Cas 84-74-2. National toxicity program report series.

20 Gray L.E. jr. Ostby J, Furr J, Price M. 2000. Perinatal exposure to the phthalates . *Toxicol Sci.* Vol. 58. Pag. 350 - 365.

21 Love Kamp Swan, T,Davis B.J. 2003. Mechanisms of phthalate esters toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect.* Vol.

111. Pag. 130 – 145.

- 22 Ana L.F.A, Andrade Rivero, Aldo Pacheco Ferreira. 2006. disruptores endócrinos potencial problema para la salud publica y medio ambiente Biomed. Vol. 41. Pág. 321 – 324.
- 23 Boiter, E, Gautier, J.C. Roberts R. 2003. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis byperoxisome – proliferator actived receptors. Comp Hepatol organization of health
- 24 Plastivida. 2007. Esteres de ftalato: su relación con el PVC y sus diferentes aplicaciones. Boletín informativo numero 14.
- 25 Janardan K. Reidy,M. kudulavilli Reddy, Mohamed I. Usman. 1990. Comparison of hepatic peroxsisoma proliferative effect and its implication of carcinogenite of DEHP. Enviromental Health perspective. Vol 65. Pag. 317 – 327.
- 26 Ana L.F.A, Andrade Rivero, Aldo Pacheco Ferreira. 2005 Dioxinas y disruptores endócrinos. Biomed. Vol.24. Pag. 146 – 150.
- 27 N. Olea Serrano y A. Zulaga Gomez. 2000. Exposición infantil a disruptores endócrinos. Anales españoles de pediatría. Vol 54 suplemento 1.
- 28 Disruptores endócrinos un nuevo riesgo. www.minerometal.ccoo.es/%5Cficpdf%5C81disruptoresendócrinos.pdf accesado en diciembre del 2008.

- 29 Nicolás Olea. 2001. La exposición a disruptores endócrinos. Anales españoles de pediatría. Vol. 58 pág. 58 – 62.
- 30 María José López Espinosa. 2007. Exposición materno infantil vía placentaria a compuestos químicos con actividad hormonal. Anales españoles de pediatría Vol. 56. Pág. 345 – 352.
- 31 T. Higuchi, Jennifer S. Palmer. L. Earl Gray Jr. 2003. Effects of DEHP en male rats following in utero. Toxicological sciences vol 72, Pág. 301- 313.
- 32 L. Patricia Bustamante montes. 2004. Necesidades regulatorias sobre los efectos de los plastificantes en la población infantil. Salud publica de México. Vol. 49. Pág. 72 – 74.
- 33 Jennifer J. Adibidi, Robin M. Whyatt, Page L Willams, Antonia M Callafat. 2008. Characterization of exposure of phthalates among in pregnant womens. Environmental health perspectives. Vol. 116, pág. 416 - 423.
- 34 Mariana M. Fernandez, Beoña Olmos, Nicolás Olea. España. 2006. Exposición a disruptores endócrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino. Gac Sanit. Vol 21, pag 500 – 514.
- 35 Katia May, Cristopher English. 2005. GC/MS. Analysis of phthalate ester in drinking water. Senior RD chemist. 278 – 284
- 36 Johan Hogberg, Annika Hamberg, Marika Berlung, Rikael Rekemberg, Bo Johnson. 2007. Phthalates diester and his metabolites in human breast milk, urine and blood. National institute of environmental health

service. <http://ukpmc.ac.uk/articlerender.cgi?artid=1276543> accesado en marzo 2009.

- 37 Hans Hunter, Anke chrasonowski, Nicole Ottawa. 2006.
Analysis of Plasticizers in Medical Products by GC-MS with a Combined Thermodesorption - Cooled Injection System. Global Analytical Solution. Vol. 45 Pág. 12 – 19.
- 38 Test method : CPSC – CH-C1001-09.1. Standar Operating procedure for determination of phthalate. <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/phthalatesop.pdf>. Junio 2009
- 39 Gina Solomon. Ftalatos en aromatizantes ambientales. www.nrdc.org/policy. Junio 2009

REFERENCIAS

- 1 Going Green. **2000**. Dioxinas, PVC y ftalatos. www.amma.org/archivos/exposiciondehp.pdf
Accesado en Diciembre 2008
- 2 Bustamante Montez Lilia Patricia, Soberanis Lizama Beatriz, Flavio Vázquez Moreno. **2004**. Exposición infantil a productos potencialmente tóxicos en productos de uso oral. Salud publica de Mex. Vol. 46. Pág. 501- 508.
- 3 Rahman Zamani. **2003**. Prohibición de químicos llamados ftalatos. Pediatrics. Vol. 111. Pag. 1467-1474
- 4 Rothenbacher Klaus, Kimmel Rimmer, Dartch Peter. **1998**. Effects of DEHP and hydrolysis products. Sage Journals. Vol. 17. Pág. 336 – 342.
- 5 Waliszewski Stefan, A. Grzergors . B. Szymcznski, S. Zbigniew . **2002**. Esteres de ftalatos. Revista internacional de contaminación ambiental. Vol 18. Pág. 91 – 105.
- 6 Cage William, Bradford Mary. **2002**. Di etilhexil ftalato (DEHP). ATSDR (Agencia par las sustancias toxicas y el registro de la enfermedad). Comunicado num. 115.
- 7 Greenpeace. **2003**. Ficha informativa para compuestos analizados. Campaña de tóxicos ficha 4: ftalatos. España. www.greenpeace.org/raw/content/espana/reports/ftalatos-esteres-de-ftalato.pdf accesado en diciembre 2008

- 8 Mettang T., . Thomas S., Kiefer T., Fischer P, Kuhlmann P, Wodarz P. **1996**. Exposure of DEHP. Nephrol Dial Transplant. Vol. 11. Pág. 2439 – 2443..
- 9 Murphy S. Kahn RA., Holme S., Phillips G. Sherwood W. **2008**. Improved of platelets for transfusion in a new container. Blood journal. Vol. 19 Pág. 194 – 200.
- 10 Bustamante Montes Lilia Patricia, Lizama Soberanis Beatriz, Vázquez Moreno Flavio. **2002**. Ftalatos y efectos en la salud. Revista de contaminación ambiental. Vol. 17. Pág. 205 – 215.
- 11 U.S. Departament of health And human services. Toxicological profile of DEHP. **2002**.
- 12 Ortega García A, Tortajada Ferris, Molini Menchón N, López Andreu A, García J. Castel .I, Cánovas C. **2002**. Hospital sostenible parte I exposición pediátrica a policloruro de vinilo y ftalatos. Revista española de pediatría vol. 58. Pág. 251- 266.
- 13 DB Barr, Del Silva NA, De Katok M. México. **2003**. Determinación de la exposición humana a los ftalatos y sus metabolitos. Revista de contaminación ambiental. Vol 23. Pág. 43 -48
- 14 Obladen M., Kampman L. **1999**. Zinc deficiency in rapidly growing infants. Acta Pediatrics. Vol. 87. Pág. 685 – 691.
- 15 Blount Benjamin. **2001**. Niveles de siete metabolitos urinarios en una población humana. Rodee of health perspect. Vol. 108. Pág. 979 – 982.

- 16 Bustamante Montes Lilia Patricia, Lizama Soberanis Beatriz, Vázquez Moreno Flavio. **2002**. Disponibilidad y uso de productos infantiles potencialmente tóxicos entre la población infantil menor de tres años y su determinación de velocidad de migración de ftalatos. Salud del niño y medio ambiente. Vol 23. Pág. 67 -73.
- 17 Labow RS, Card RT and Rock G. **2008**. The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on red cell. Vol. 70. Pág. 319 – 323.
- 18 Bhattacharya Nandini, M. Jannett, Dufour, M., Okita Janice, Okita Richard. **2005**. Differential Effects of Phthalates on the Testis and the Liver. Biology of reproduction. Vol.72. Pág. 745 – 754
- 19 National toxicology program. **1995** Toxicity studies of dibutylphthalate Cas 84-74-2. National toxicity program report series.
- 20 Gray L.E. jr. Ostby J, Furr J, Price M. **2000**. Perinatal exposure to the phthalates . Toxicol Sci. Vol. 58. Pág. 350 - 365.
- 21 Love Kamp Swan, T, Davis B.J. **2003**. Mechanisms of phthalate esters toxicity in the female reproductive system. Environ Health perspect. Vol. 111. Pag. 130 – 145.
- 22 L.F.A Ana, Andrade Rivero, Pacheco Ferreira Aldo. **2006**. disruptores endócrinos potencial problema para la salud publica y medio ambiente Biomed. Vol. 41. Pág. 321 – 324.
- 23 Boiter, E, Gautier, J.C. Roberts R. **2003**. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome – proliferator activated receptors. Comp Hepatol organization of health
- 24 Plastivida. **2007**. Esteres de ftalato: su relación con el PVC y sus diferentes aplicaciones. Boletín informativo numero 14.

- 25 Janardan K. Reidy, M. kudulavilli Reddy, Mohamed I. Usman. **1990**. Comparison of hepatic peroxisoma proliferative effect and its implication of carcinogenicity of DEHP. Environmental Health perspective. Vol 65. Pag. 317 – 327.
- 26 L.F.A Ana, Andrade Rivero, Pacheco Ferreira Aldo. **2005** Dioxinas y disruptores endócrinos. Biomed. Vol. 24. Pag. 146 – 150.
- 27 Olea Serrano N. y Zulaga Gomez. A. **2000**. Exposición infantil a disruptores endócrinos. Anales españoles de pediatría. Vol 54. suplemento 1.
- 28 Disruptores endócrinos un nuevo riesgo.
www.minerometal.ccoo.es/%5Cficpdf%5C81disruptoresendocrinos.pdf
accesado diciembre del **2008**.
- 29 Olea Nicolás. **2001**. La exposición a disruptores endócrinos. Anales españoles de pediatría. Vol. 58 pág. 58 – 62.
- 30 López Espinosa Maria. **2007**. Exposición materno infantil vía placentaria a compuestos químicos con actividad hormonal. Anales españoles de pediatría Vol. 56. Pág. 345 – 352.
- 31 Higuchi T, Palmer S. L. Gray E. **2003**. Effects of DEHP in male rats following in utero. Toxicological sciences vol 72, Pág. 301- 313.
- 32 Bustamante montes L. **2004**. Necesidades regulatorias sobre los efectos de los plastificantes en la población infantil. Salud publica de México. Vol. 49. Pág. 72 – 74.

- 33 J. Jennifer. R. Adibidi, M Robin. Willams L, M Callafat. **2008**. Characterization of exposure of phthalates among in pregnant womens. Environmental health perspectives. Vol. 116, pág. 416 - 423.
- 34 Fernandez Mariana, Olmos Karla, Olea Nicolás. España. **2006**. Exposición a disruptores endócrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino. Gac Sanit. Vol 21, pag 500 – 514.
- 35 May Katia, English Cristopher. **2005**. GC/MS. Analysis of phthalate ester in drinking water. Senior RD chemist. 278 – 284
- 36 Hogberg Johan, Hamberg Annika, Berlung Marika, I Rekemberg Rikael, Johnson Bo. 2007. Phthalates diester and his metabolites in human breast milk, urine and blood. National institute of environmental health service. <http://ukpmc.ac.uk/articlerender.cgi?artid=1276543>.

Accesado Marzo **2009**.

- 37 Hunter Hans, chrasonowski Anke, Ottawa Nicole. **2006**. Analysis of Plasticizers in Medical Products by GC-MS with a Combined Thermo desorption - Cooled Injection System. Global Analitical Solution. Vol. 45 Pág. 12 – 19.
- 38 Test method: CPSC – CH-C1001-09.1. Standard Operating procedure for determination of phthalate. <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/phthalatesop.pdf>.

accsesado Junio **2009**