



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS DEL EFECTO TOXICOLÓGICO DEL
DIETILHEXIL FTALATO (DEHP) PRESENTE EN
ENVASES DE PVC EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA Y EN DISPOSITIVOS CLÍNICOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA**

PRESENTA:

ESMERALDA DE LA ROSA SOSA



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria.

A mi padre ejemplar:

Porfirio De La Rosa Villanueva

Deseo dedicarte ésta tesis como agradecimiento a lo que ahora soy.

Siempre quise decirte que en los momentos más desesperantes de mi vida, sólo bastaba ver fijamente tus penetrantes ojos verdes para sentirme fuerte y segura.

Gracias porque muchas ocasiones sentí duda, pero tú me enseñaste a tener fe, otras veces, cuando estaba desalentada, tus acciones me transmitían esperanza y también me incitaste a cambiar el odio y la ofensa; por el amor y la indulgencia.

Al mismo tiempo quisiera pedirte perdón por todo éste tiempo desperdiciado. Si en mis manos hubiera podido evitarte toda esta angustia, sin duda lo habría hecho, con tal de no verte padecer por mí.

A nombre mío y el de todos mis hermanos, te damos las más sinceras gracias por aquello que has hecho sigilosamente por cada uno de nosotros.

Gracias por ser esa única persona que no ha perdido la confianza en mí.

Te expreso mi cariño y admiración por siempre:

De La Rosa Sosa E.

Agradecimientos.

A quién me da paz en medio de la tormenta y quietud en medio del bullicio.

En quién he confiado mis alegrías, mis sueños, mis retos, mis tristezas y todas mis frustraciones. A ti, que disfrutas de escucharnos a solas y en silencio. Gracias porque he comprendido que lo eres todo; el día y la noche, el invierno y el verano, la guerra y la paz, la abundancia y el hambre.

A nuestra *Alma máter* la Universidad Nacional Autónoma de México; por generar el conocimiento que sin duda nos conducirá a la libertad. Gracias por permitirme ser parte de una generación que algún día albergó noblemente tus aulas.

A mi madre Isabel Sosa, a mis hermanas Lizbeth, Jazmín y Láriza, a mis hermanos Alan y Julio César, gracias por su amor, por el dolor, por las sonrisas, por el sufrimiento, por los regaños y por el aliento que a lo largo de estos años hemos compartido.

Al Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado durante este tiempo. Gracias por su gran apoyo y motivación para la culminación de éstos estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis. Gracias por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.

A mis amigas: Perla Chapuli, Beatriz Castro, Lorena, Leticia, Guadalupe y Heidie Zirelda; a mis amigos: Esteban Antonio, Eduardo Feria, Noé y Moisés Nava, Víctor Granillo, Jesús, Miguel Ángel y Platón Medrano. Gracias por el ejemplo de la honradez, del entusiasmo y la calidez, por los regaños y desacuerdos, por las verdades y descontentos. Gracias por acompañarme en éste arduo camino.

A mi amigo entrañable Gerardo Martínez. Gracias por enseñarme a crecer a través del sufrimiento, curándome las heridas y consolándome en mis lamentos.

A Israel Olivos por estar a mi lado en el momento justo y el más anhelado, cuando necesito sentir su presencia en medio de lo adverso. Gracias por compartir toda una vida conmigo. Gracias por los errores y los aciertos.

A Manuela Romero, Angélica Triana y Reynaldo Galicia; por enseñarme a dar de intensa forma y nada esperar, por los consejos y las caídas, por mostrarme como es la vida.

A Guadalupe Montiel por enseñarme a cultivar el espíritu. Gracias porque he renacido.

A Margarita Gómez; por compartir sus consejos, sus pláticas y vivencias tan dulcemente conmigo.

A José Guillermo Espinosa. Gracias por ese, tu amor tan enfermo.

A todos aquellos que por error no menciono, ya que son capaces de imaginar su nombre dentro de mi gratitud.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 OBJETIVOS	5
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	6
2.1 NATURALEZA QUÍMICA DE LOS POLÍMEROS Y PLASTIFICANTES	6
2.1.1 Polímeros	6
2.2 FORMACIÓN DEL CLORURO DE POLIVINILO (PVC) Y LOS ÉSTERES DE FTALATOS COMO PLASTIFICANTES	10
2.3 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL DIETILHEXIL FTALATO (DEHP)	15
2.4 APLICACIONES DEL PVC CONTENIENDO DEHP	17
2.4.1 Uso en dispositivos médicos y hospitalarios	17
2.4.2 Uso del PVC en envases farmacéuticos y de alimentos	21
2.4.3 Interacción de algunos fármacos con el DEHP contenido en envases	28
2.5 ASPECTOS REGULATORIOS DE LOS ÉSTERES DE FTALATOS	30
2.5.1 Conforme a lo establecido en la Unión Europea y en Norteamérica	30
2.5.2 Conforme a lo establecido en los Estados Unidos Mexicanos	35
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	36
3.1 MATERIAL Y MÉTODO	36
3.1.1 Criterios en la estrategia de búsqueda e inclusión de la información	36

CAPÍTULO IV. RESULTADOS	41
4.1 ESTUDIOS TOXOCINÉTICOS	41
4.1.1 Vías de exposición al DEHP	42
4.1.2 Absorción	43
4.1.3 Distribución	45
4.1.4 Metabolismo	48
4.1.5 Excreción	56
4.2 TOXODINAMIA DEL DEHP	59
4.2.1 Toxicidad testicular y ovárica	59
4.2.2 Disrupción endocrina y función reproductiva	62
4.2.3 Fetotoxicidad y Teratogénesis	65
4.2.4 Toxicidad pulmonar	66
4.2.5 Nefrotoxicidad y Hepatotoxicidad	67
4.2.6 Cardiotoxicidad	68
4.2.7 Carcinogenicidad	68
CAPÍTULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS	72
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	96
CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA	98

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA I.	Estructura de algunos polímeros y sus aplicaciones	6
TABLA II.	Transiciones vítreas de algunos polímeros	7
TABLA III.	Principales plastificantes utilizados en el PVC	14
TABLA IV.	Propiedades fisicoquímicas del DEHP	16
TABLA V.	Productos elaborados con PVC empleados en hospitales	20
TABLA VI.	Ejemplos de fármacos que incrementan la liberación de DEHP en el PVC	28
TABLA VII.	Información actualizada de la presencia de los ftalatos en dispositivos médicos en la Unión Europea y Estados Unidos de Norteamérica	33
TABLA VIII.	Estimación de dosis de DEHP para productos médicos con PVC para varios procedimientos médicos calculados según la FDA comparado con la dosis administrada (mg/kg/día)	34
TABLA IX.	Principales bases de datos empleadas en el presente trabajo	38
TABLA X.	Metabolitos identificados del DEHP	49
TABLA XI.	Efecto toxicológico del DEHP sobre sistemas y órganos	70
TABLA XII.	Alternativas para sustituir productos fabricados con PVC	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1	Proceso de obtención de un plástico flexible a partir de un plástico rígido	8
Fig. 2	Reacción de formación del PVC	11
Fig. 3	Mecanismo sugerido para las reacciones de biotransformación del DEHP en humanos	55

ABREVIATURAS.

- ATSDR.** Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades.
- CABG.** Inserto de arteria coronaria.
- CDC.** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
- CEPA.** Acta Canadiense de Protección al Ambiente.
- CO.** Compañía
- Co. LTD.** Compañía limitada.
- CV.** Circuitos de ventilación.
- CVR.** Circuitos de ventilación reutilizable.
- ¹⁴C.** Isótopo radioactivo del carbono.
- ¹⁴C-DEHP** Dietil hexil ftalato marcado con el isótopo radioactivo del carbono.
- DEHP.** Dietilhexil ftalato.
- DOP.** Dioctil ftalato.
- E.E.U.U.** Estados Unidos de Norteamérica.
- ECMO.** Circuitos de oxigenación por membrana extracorpórea.
- EG.** Etilenglicol.
- EPA.** Agencia de Protección del Medio Ambiente.
- EVA.** Acetato de Etilen Vinilo.
- EVOH.** Alcohol de Etilen Vinilo.
- FDA.** Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica.
- FSH.** Hormona Folículo Estimulante.

g/cm³. Gramos por centímetro cúbico.

g/mL. Gramos por mililitro.

GnRH. Hormona liberadora de gonadotropina.

h. Hora.

HCl. Ácido clorhídrico.

hPa. Hecto Pascal.

i.v. Intravenoso.

IARC. Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

INC. Incorporada.

IUPAC Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

kg. Kilogramo.

LH Hormona Luteinizante.

Log Logaritmo.

MCMHP 2-mono carboximetilhexil ftalato.

MECPP. 2-mono etil -5- carboxipentil ftalato.

MEHHP. 2-mono etil-5- hidroxihexil ftalato.

MEHP. Mono etil hexil ftalato.

MEOHP 2-mono etil hexil -5- oxohexil ftalato.

mg. Microgramo.

mg/kg. Miligramo por kilogramo.

mg/L. Miligramos por litro.

min. Minuto

mm Hg. Milímetros de Mercurio

MPa. Mega Pascal

mPa. mili Pascal.

N.R. No Reportado.

NOM. Norma Oficial Mexicana.

NPT. Nutrición Parenteral Total.

NTP. Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos de Norteamérica.

°C. Grados Celsius

OMS. Organización Mundial de la Salud

Pa. Pascales

PE. Polietileno

PEG. Polietilenglicol.

PP. Polipropileno.

PVC. Cloruro de polivinilo.

RFE. Real Farmacopea Española.

SB. Estireno butadieno.

SHBG Globulina Fijadora de las Hormonas Sexuales.

SPI Proteína aislada de soya.

SRL. Sociedad de Responsabilidad Limitada.

t ½. Tiempo de vida media.

TEG. Trietilenglicol.

Tg. Temperatura de transición vítrea.

TMA. Anhídrido trimelítico.

UMA. Unidad de Masa Atómica.

UV. Ultravioleta.

vol % Por ciento en volumen.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El uso de los plásticos o polímeros es parte de la modernidad que ha transformado la industria. La cantidad de aplicaciones de los materiales plásticos no cesa de crecer e incluso, los polímeros han incursionado en campos tradicionalmente dominados por los metales y por el vidrio. Para obtener una amplia gama de materiales con muy diversas propiedades y aplicaciones, diferentes clases de aditivos son introducidos en los plásticos, entre los que se pueden mencionar agentes de carga, antioxidantes, retardadores de flama y plastificantes. Estos últimos permiten incrementar la flexibilidad de ciertos plásticos rígidos como el cloruro de polivinilo (PVC). Los ftalatos son plastificantes que dan flexibilidad y durabilidad a productos de PVC, y su concentración por lo general es de 50% en adelante del peso final del producto, dependiendo de la flexibilidad que se requiere (Bustamante, et al., 2004).

Como los plastificantes no son polimerizados dentro de la matriz del plástico, pueden desprenderse con el tiempo o el uso, y en el caso de contenedores de uso farmacéutico o clínico, pueden liberarse al fármaco o contenido del dispositivo respectivamente, momento en el que ocurre la exposición en los humanos, especialmente al ponerse en contacto con sustancias lipofílicas.

Estos ésteres del ácido ftálico son considerados como contaminantes ubicuos en alimentos, aire, suelo y sedimentos. Los ftalatos se bioacumulan en invertebrados, peces y plantas, pero no se biomagnifican porque los animales superiores los metabolizan y excretan eficientemente.

La toxicidad del dietilhexil ftalato (DEHP) y sus metabolitos ha sido exhaustivamente investigada en animales de experimentación, pero sólo parcialmente en la especie humana. La magnitud e importancia de los resultados encontrados en diversas especies animales, especialmente durante la fase gestacional y primeras épocas de vida, ha generado inquietud y preocupación en la comunidad científica europea (CSTEE, 2001).

En los animales de experimentación el DEHP ocasiona efectos tóxicos en diferentes órganos y sistemas tisulares, dependiendo de la especie animal, período evolutivo y de la cantidad, duración y vía de exposición. Entre los más importantes por sus repercusiones reproductoras negativas, destaca la afectación gonadal en ambos sexos, con alteraciones morfológicas y funcionales (hipo y atrofia testicular y ovárica, oligo, asteno y azoospermia; dismenorrea y amenorrea; neoplasias testiculares). También atraviesa la placenta ocasionando efectos fetotóxicos y teratogénicos (malformaciones urogenitales, cardíacas y hepáticas; abortos; defectos del cierre del tubo neural) que se potencian con sustancias químicas medio ambientales y especialmente con la cafeína (Ortega, et al., 2002).

Produce toxicidad renal con lesiones morfológicas y alteraciones funcionales (degeneración glomerular y tubular; quistes y fibrosis subcortical; hiperplasia tubular, insuficiencia renal). También afecta al hígado, principal órgano de acumulación y transformación metabólica del DEHP, alterando su estructura y función (fibrosis, degeneración vacuolar, colestasis; disminución e irregularidades

en la síntesis de proteínas, lípidos y carbohidratos; hepatocarcinomas especialmente en roedores).

En dosis elevadas desarrolla toxicidad pulmonar (distrés respiratorio, edema agudo de pulmón e insuficiencia respiratoria mortal) y cardiaca; trombosis y embolia coronaria, fibrosis miocárdica (Ortega, et al., 2002).

La potencialidad tóxica para los humanos fue manejada como baja hasta 1982, cuando el informe del Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos de Norteamérica (NTP, por sus siglas en inglés), reportó carcinogénesis en roedores, posteriormente, el mismo organismo evaluó los riesgos en la reproducción humana y emitió las siguientes observaciones:

- Las evidencias científicas disponibles, aunque limitadas, sugieren una profunda preocupación por los posibles efectos adversos sobre las gónadas masculinas durante las épocas neonatales y primera infancia en pacientes sometidos a tratamientos médicos intensivos.
- No se han evaluado los niveles totales de DEHP y metabolitos tras los múltiples procedimientos sanitarios, pero en muchos casos exceden los niveles que producen toxicidad testicular en animales de experimentación.
- También es preocupante los efectos a mediano y largo plazo de las exposiciones transplacentarias, a través de los alimentos y de técnicas médicas administradas a las mujeres gestantes.

- Los neonatos y lactantes hospitalizados en salas de cuidados intensivos o por tratamientos de enfermedades crónicas, están expuestos a mayores concentraciones por kilogramo de peso que los adultos, produciendo mayor toxicidad en los testículos inmaduros.

Los resultados obtenidos de algunos estudios del DEHP han mostrado toxicidad pulmonar, cardiovascular, renal, esclerosis peritoneal, efectos hematológicos (hemólisis) y alteraciones de la función secretora biliar, pero son necesarios estudios epidemiológicos más exhaustivos para confirmar o descartar otros efectos adversos (Bustamante, et al., 2004).

Actualmente, los aditivos plastificantes del PVC han sido utilizados ampliamente en la industria, principalmente en la manufactura de envases farmacéuticos, dispositivos médicos, tubos y molduras, guantes, juguetes blandos y artículos de puericultura; de manera que los humanos podemos estar altamente expuestos a estas sustancias (Plastivida, 2000).

1.2 OBJETIVOS.

- Analizar los efectos toxicológicos del dietilhexilftalato (DEHP) presente en envases de plástico empleados en la industria farmacéutica y en dispositivos clínicos, mediante la consulta bibliográfica de artículos de índole científico, así como publicaciones de interés general, para evaluar los riesgos principales que se pueden presentar en humanos.
- Sugerir alternativas para el envasado de productos farmacéuticos y dispositivos clínicos mediante la revisión de la literatura y la información proporcionada por proveedores y legislaciones vigentes, con el fin de emplear opciones más seguras que no representen problemas potenciales para la salud humana.

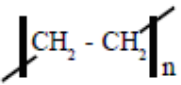
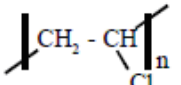
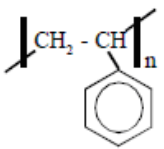
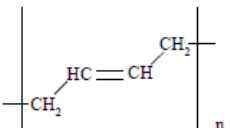
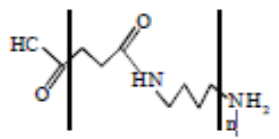
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 NATURALEZA QUÍMICA DE LOS POLÍMEROS Y PLASTIFICANTES.

2.1.1 Polímeros.

Los polímeros están constituidos por cadenas de miles de unidades estructurales repetidas y se forman a partir de la reacción consecutiva de moléculas más pequeñas llamadas monómeros. Actualmente existen miles de polímeros distintos y todos tienen diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas (Tabla I).

Tabla I. Estructuras de algunos polímeros y sus aplicaciones.

Nombre	Estructura	Aplicaciones
Polietileno		Bolsas, empaques, envases
Cloruro de Polietileno		Juguetes, tubería, botellas, chupones, etc.
Poliestireno		Vasos, envases.
Polibutadieno		Adhesivos, recubrimientos, chupones.
Nylon 66		Fibras.

(Tomada de Bustamante, et al., 2001).

Los polímeros pueden ser clasificados de acuerdo a sus propiedades mecánicas en: hules y termoplásticos.

Los primeros se caracterizan por estar compuestos de moléculas lineales con pocos o ningún enlace cruzado (hule natural, poliacetato de vinilo, hules estirenobutadieno), son polímeros suaves y elásticos, utilizados en la elaboración de neumáticos, chupones, recubrimientos, empaques automotrices, entre otros.

Los termoplásticos son rígidos (poliestireno, polietileno, PVC, polipropileno, polimetacrilato de metilo) que al ser sometidos a un proceso de calentamiento alcanzan un punto a partir del cual se vuelven hules; esta temperatura es llamada temperatura de transición vítrea (“glass transition temperature”, Tg). La Tg define el uso del material: un polímero con Tg inferior a la temperatura ambiente se utilizará como hule, mientras que uno con Tg inferior a la temperatura normal de utilización tendrá aplicaciones como termoplástico. Algunos valores de Tg son presentados en la Tabla II, donde se muestran algunos ejemplos de los valores de Tg para algunos polímeros de interés industrial.

Tabla II. Transiciones vítreas de algunos polímeros

<i>Polímero</i>	<i>Transición vítrea (Tg. °C)</i>
Poliestireno	104
Polibutadieno	-65
Nylon 66	45
Polietileno	-107
Cloruro de polivinilo (PVC)	81

(Tomada de Bustamante, et al., 2001).

En algunas ocasiones se desea combinar las propiedades de un material termoplástico y de un hule. Una alternativa para hacer esto es la co-polimerización de un monómero que produzca un termoplástico con otro monómero que permita la síntesis de un hule. Este método ha permitido la obtención de una familia de materiales cuyas propiedades oscilan entre las de hules y las de los plásticos rígidos. Los copolímeros estirenobutadieno (SB) constituyen un ejemplo bastante común de materiales obtenidos a partir de la combinación de dos monómeros (Bustamante, et al., 2001).

Existe una alternativa para obtener polímeros con propiedades intermedias a las del termoplástico y del hule. Ésta consiste en añadir al termoplástico cierta cantidad de moléculas entre las cadenas poliméricas, lo que provoca el aumento en su movilidad. Estas pequeñas moléculas de aditivo son llamadas plastificantes. En otras palabras, un plastificante es aquella sustancia no reactiva que se le añade a un termoplástico para aumentar su flexibilidad (Fig. 1).

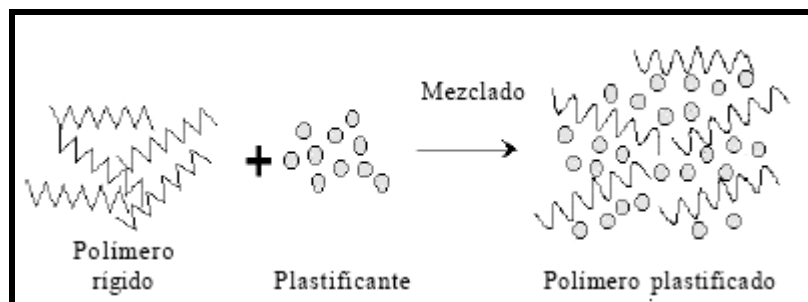


Fig. 1 Proceso de obtención de un plástico flexible a partir de un plástico rígido. (Tomada de Bustamante, et al., 2001).

Un plastificante tiene como efecto principal abatir la temperatura de transición vítrea. Sin embargo, en los termoplásticos plastificados la transición entre el hule y el polímero rígido ocurre en un intervalo de temperaturas más amplio que en la del polímero puro.

Comúnmente, los plastificantes son moléculas orgánicas de bajo peso molecular y que presentan una Tg próxima a los 50°C. Dos requisitos que debe cumplir una sustancia para ser utilizada como plastificante son: baja Tg y miscibilidad completa o al menos parcial en el plástico huésped. La Tg de un polímero plastificado es una función del contenido de plastificante, de las temperaturas de transición vítrea del polímero y del plastificante (Bustamante, et al., 2001).

En el caso de la plastificación de un polímero, la reducción total de la Tg por unidad de peso de plastificante es llamada eficiencia de plastificación. El problema con los plastificantes de alta eficiencia es que normalmente no son completamente solubles en la matriz y tienden a difundirse en tiempos relativamente cortos. A los plastificantes que son susceptibles de migrar se les llama de baja permanencia.

La migración del plastificante produce dos tipos de problemas:

- a) Problemas ambientales y de salud.
- b) Pérdida de las propiedades plásticas del material.

Los plastificantes se clasifican en función de su eficacia, permanencia, flexibilidad a baja temperatura, compatibilidad y poder de solvatación en plastisoles.

Entre mayor sea la polaridad, cromaticidad o grado de ramificación, mayor será el poder de solvatación y compatibilidad del plastificante (ANIQ, 2006).

2.2 FORMACIÓN DEL CLORURO DE POLIVINILO (PVC) Y LOS ÉSTERES DE FTALATOS COMO PLASTIFICANTES.

El polímero plastificado con mayor difusión en el mercado es el cloruro de polivinilo (PVC). En estado puro es un plástico bastante rígido que puede ser procesado para obtener tubos, perfiles de ventanas, láminas y otras partes moldeadas. Este mismo plástico, al ser mezclado con plastificantes, puede ser empleado en la fabricación de mangueras flexibles, chupones, guantes y juguetes.

El PVC es un polímero sintético que se elabora mediante la adición repetida del cloruro de vinilo, de fórmula $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$. El mezclado entre el PVC y el plastificante se efectúa a temperaturas de más de 150°C en mezcladores tipo Brabender o en extrusoras continuas. El equipo es original de la industria hulera y consiste en un tornillo sinfín dentro de un barril, en cuyo extremo se encuentra un dado que da forma a un sin número de perfiles rígidos y flexibles, tales como cintas, cordones, mangueras, tubos rígidos, perfiles rígidos para ventanas, puertas, cancelería, entre otros (ANIQ, 2006).

En este equipo también se obtienen mediante un dado plano películas y láminas similares a las obtenidas por calandreo aunque en dimensiones y volumen de producción menor.

Durante el proceso de mezclado debe añadirse un antioxidante, con el fin de evitar la degradación del PVC y el desprendimiento de ácido clorhídrico.

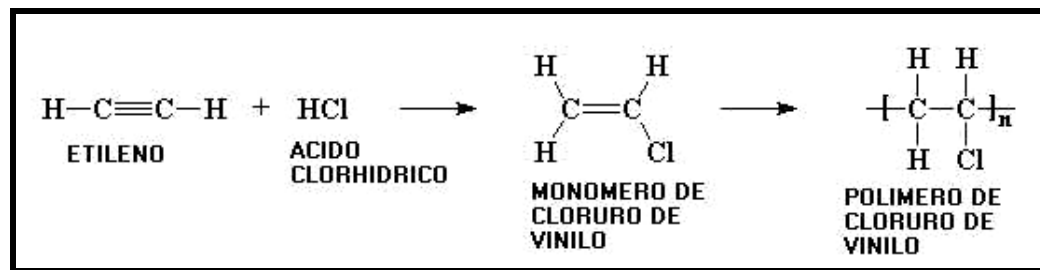


Fig. 2 Reacción de formación del PVC (Tomada de Bustamante, et al., 2004).

Estructuralmente el PVC es un polímero vinílico similar al polietileno, con la diferencia que cada dos átomos de carbono, uno de los átomos de hidrógeno está sustituido por uno de cloro. Se produce por medio de una polimerización vía radicales libres del cloruro de vinilo (Fig. 2).

El PVC es un polímero termoplástico, es decir, que puede ser moldeado de forma reversible sin perder sus propiedades químicas, físicas y mecánicas. Es útil por su resistencia parcial al fuego y por su impermeabilidad al agua, debido a esto último se utiliza para la impermeabilización de conducciones y vías en hospitales. Por su contenido en cloro resiste el fuego, ya que si se intenta quemar el PVC, los átomos de cloro se liberan e inhiben la combustión (Ortega, et al., 2002).

Los ésteres de ftalatos consisten en pares de ésteres sobre un anillo de ciclohexatrieno (ácido bencenodicarboxílico) son preparados de manera comercial por la condensación de alcoholes con anhídrido ftálico. Han sido ampliamente usados en el mundo principalmente como plastificantes de diversos materiales, algunos de ellos utilizados para fabricar bolsas para contener sangre completa o sus fracciones, hemodiálisis o empaques contenedores de comida, entre otros usos (Bustamante, et al., 2001).

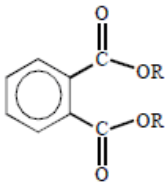
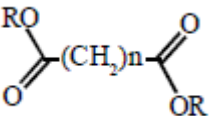
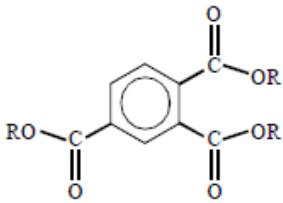
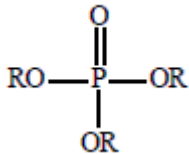
También se emplean como ingredientes inertes en plaguicidas, como agentes de prueba en sistemas de filtración de aire, así como en la formulación de repelentes de insectos, perfumes, jabones, detergentes, tintas, lacas, aceites lubricantes, durante el proceso de manufactura del papel, películas fotográficas, cables y adhesivos.

Los ftalatos son plastificantes de alta eficiencia y, por tanto, de baja permanencia en el PVC.

El contenido de estos plastificantes en muestras de polímeros puede ser determinado principalmente mediante cromatografía de gases acoplada a masas y técnicas de extracción soxhlet. Algunos plastificantes utilizados como aditivos del PVC se mencionan en la Tabla III.

El DEHP pertenece a la familia de los ftalatos, los cuales son extensamente utilizados como plastificantes en polímeros, principalmente en el PVC (Bustamante, et al., 2001).

Tabla III. Principales plastificantes utilizados en el PVC.

Tipo de plastificante	Estructura química	Ejemplo
Ftalato de dialquilo		Ftalato de dioctilo Ftalato de diisooctilo Ftalato de dietilhexilo (DEHP)
Diester alifático		Adipato de dioctilo
Trimelitato de trialquilo		Trimelitato de trioctilo
Ftalato de trialquilo		Fosfato de tricresilo

(Tomada de Bustamante, et al., 2001).

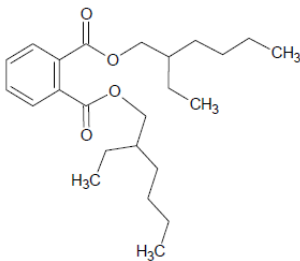
2.3 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL DIETILHEXIL FTALATO (DEHP).

El DEHP es empleado específicamente para proporcionar flexibilidad y plasticidad al PVC, lo que permite la obtención de un material tal que puede ser aprovechado en una gran variedad de productos, incluyendo los dispositivos médicos y envases de tipo farmacéutico.

El DEHP no se une químicamente a la matriz del PVC, esto provoca que pueda liberarse directamente del contenedor al producto (Health Care Without Harm, 2004).

En la Tabla IV se ponen de manifiesto las principales propiedades fisicoquímicas del DEHP.

Tabla IV. Propiedades fisicoquímicas del DEHP.

Nombre IUPAC	Bi (2-etilhexil) ftalato
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Fórmula estructural	
Peso Molecular	390.6
Otros nombres	1,2-Benceno ácido dicarboxílico, (2-etilhexil) ester Bis (2-etilhexil) 1,2-bencencarboxilato Bis (2-etilhexil) o-ftalato Bis (2-etilhexil) ftalato DEHP Di (2-etilhexil) ftalato Dioctil ftalato DOP Ácido Ftálico di-octil ester Ácido ftálico, Bis (2-etilhexil) ester
Estado físico	Líquido ligeramente aceitoso
Punto de fusión	-55°C a -50°C
Punto de ebullición	230°C a 5 mm Hg 385°C a 1013 hPa
Densidad	0.986 - 0.984 g/cm ³ a 20°C 0.980 - 0.985 g/mL
Presión de Vapor	0.000034 Pa a 20°C
Solubilidad en agua	3 mg/L a 20°C
Coefficiente de partición n-octanol/agua (log)	7.5
Granulometría	N.R
Punto de inflamación	200°C
Autoflamabilidad, temperatura de ignición	370°C
Propiedades explosivas	0.15 - 0.18 vol.% 0.3 - 49 vol%
Propiedades de oxidación	No es un fuerte agente oxidante
Viscosidad	81 mPas a 20°C

(Tomada y Modificada de European Union Risk Assessment Report, 2008).

2.4 APLICACIONES DEL PVC CONTENIENDO DEHP.

2.4.1 Uso en dispositivos médicos y hospitalarios.

Gracias al uso de ftalatos en aplicaciones médicas se ha logrado mejorar y hacer más accesible el cuidado de los pacientes. Además, el uso de PVC flexible ha sido clave en el establecimiento de productos médicos desechables los cuales han reducido drásticamente los índices de infección y de difusión de enfermedades.

Cabe mencionar que existe una gran cantidad de dispositivos médicos de PVC usados en hospitales o equipos de laboratorio. Alrededor del 95% de las aplicaciones médicas de PVC plastificado son contenedores, tubos flexibles y guantes médicos (Ortega, et al, 2002). En la Tabla V se describen algunos de los dispositivos médicos manufacturados con PVC y plastificados con DEHP.

A continuación se mencionan algunos de estos dispositivos médicos de amplio uso hospitalario.

Envases: La mayoría de los envases están diseñados para llevar soluciones estériles, tales como fluidos nutricionales o sales. Otros se usan como envases estériles vacíos para recolectar sangre u orina. El PVC plastificado puede mantener la integridad del producto a temperaturas extremas (muy altas o bajas). Esto es vital para la esterilización y el almacenamiento en bancos de sangre, hospitales y otros centros de atención médica.

Contenedores de PVC flexible: Los contenedores de soluciones por lo general llevan fluidos endovenosos y nutricionales, soluciones para irrigar los órganos; fármacos para diálisis continua ambulatoria peritoneal o anticoagulantes. Este tipo de contenedores se usan durante la recolección de sangre, la preparación de plasma y almacenamiento de los componentes sanguíneos. Algunos otros son ideales para congelar y almacenar plasma humano o actúan como unidades de drenaje o dispositivos para la recolección de orina.

Tubos y molduras: Los tubos de PVC se usan para conectar bolsas o contenedores con otros dispositivos médicos. Por ejemplo, el tubo de PVC flexible puede usarse para conectar a un paciente con un contenedor lleno de nutrientes o sangre. Los tubos de PVC translúcidos permiten que el personal involucrado en el cuidado de los pacientes, puedan ver que los fluidos terapéuticos están siendo suministrados de manera correcta. La transparencia de los productos plastificados con DEHP, junto con su resistencia al acodamiento o enroscadura, lo hacen posible.

Ejemplos de tubos y molduras flexibles de PVC:

- ◆ Tubos endovenosos.
- ◆ Equipos de infusión.
- ◆ Catéteres.
- ◆ Tubos endotraqueales.
- ◆ Tubos de circuito de sangre.

Guantes: Los guantes de PVC flexible son usados por profesionales e investigadores médicos durante las exámenes y procedimientos quirúrgicos. Estos guantes evitan la difusión de enfermedades así como la de gérmenes, una preocupación central para los hospitales y otros centros de atención médica.

Los ésteres de ftalatos dan a los guantes de PVC la fuerza y durabilidad para resistir a los desgarros, protegiendo tanto a médicos como a pacientes.

El PVC es el polímero más utilizado en los productos plásticos de uso médico y clínico, porque tiene propiedades importantes como flexibilidad y fuerza: es ideal para su uso en un amplio intervalo de temperaturas, donde se incluyen todos los tipos de esterilización y centrifugación, resistencia a enroscarse, adherencia, impermeabilidad, claridad óptica y bajo costo (Ortega, et al, 2002).

Tabla V. Productos elaborados con PVC empleados en hospitales.

Productos sanitarios desechables		Productos para terapia respiratoria
Productos sanguíneos y de transfusiones: <ul style="list-style-type: none"> • Circuitos de aféresis. • Bolsas de sangre tubuladas. • Circuitos de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO.) 	Productos de terapia respiratoria: <ul style="list-style-type: none"> • Máscara de oxígeno y aerosolterapia, carpas de oxígeno y tubos. • Tubos endotraqueales y de traqueotomía. • Humidificadores, bolsa de agua estéril. • Cánulas nasales y catéteres. • Bolsas de reanimación. • Tubos de aspiración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cánulas nasales. • Tubos endotraqueales. • Bolsas de agua estéril de humidificadores. • Mascaras de oxígeno. • Sondas de aspiración. • Tuberías de ventiladores.
Fluidos corporales: <ul style="list-style-type: none"> • Diálisis peritoneal: bolsas de drenaje. • Bolsas de drenaje urinario, catéteres urológicos y dispositivos de irrigación. • Sistema de drenaje de herida: tubos y bolsas. 	Productos para alimentación parenteral: <ul style="list-style-type: none"> • Bolsas y tubos. • Sondas nasogástricas. • Tuberías de las bombas de extracción de la leche materna. 	Exposición cutánea
		<ul style="list-style-type: none"> • Guantes de examen. • Brazaletes de identificación de pacientes.
Productos para terapia i.v.: <ul style="list-style-type: none"> • Catéteres. • Bolsas. • Tubos. 	Dispositivos para terapia de trastornos renales: <ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis: tubos y catéteres. • Diálisis peritoneal: bolsas de diálisis y tubos de repleción y drenaje. 	Productos intravenosos
		<ul style="list-style-type: none"> • Tubos. • Bolsas de plasma fresco congelado. • Bolsas de concentrado de hematíes.
Sistemas para embalaje de productos médicos: <ul style="list-style-type: none"> • Películas envolventes. • Bolsas de aislamiento de utensilios médicos. 	Material para pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Plataformas de calentamiento, mantas frío/calor. • Tablillas inflables y utensilios de apoyo de heridas. • Tarjetas de identificación de pacientes y brazaletes. • Dispositivos de compresión secuencial. 	ECMO
		Tuberías.
Guantes para examen		
Productos para la alimentación		Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Tubos para administración de leche materna. • Bolsas de alimentación parenteral. • Fórmulas artificiales. • Tubos para la administración de lípidos. 		<ul style="list-style-type: none"> • Bolsas de tubos de drenaje. • Pisos. • Forros de colchones. • Catéteres de vasos artificiales. • Empapelados.

(Tomada de Ortega, et al., 2002).

2.4.2 Uso del PVC en envases farmacéuticos y de alimentos.

Un envase primario para uso farmacéutico es un artículo que contiene o que está destinado a contener un fármaco o preparado farmacéutico, y esta en contacto directo con él, durante toda su vida útil. El sistema de cerrado forma parte del envase primario (FEUM, 9a. Edición).

El envase está concebido para permitir la extracción del contenido de forma apropiada para el uso al que está destinado. De igual forma, protege el contenido del ambiente en un grado variable según cuál sea la naturaleza del producto y los riesgos a los que se expone y, también limita la pérdida de los componentes. El envase no debe ejercer ninguna acción física o química sobre el producto que pueda alterar su calidad más allá de los límites aceptados por las prescripciones oficiales (RFE, 2002).

Existe una gran variedad de este tipo de envases, algunos de ellos con sus respectivas aplicaciones se mencionan a continuación:

- a) Envase de dosis única. Es aquél que contiene un preparado farmacéutico para ser utilizado en una sola administración.

- b) Envase de dosis múltiple. Es aquél que contienen un preparado farmacéutico suficiente para dos o más dosis, que permite extraer porciones necesarias del contenido sin cambio de la potencia, calidad y pureza de la porción remanente.

- c) Envase hermético. Protege el contenido de la contaminación con sólidos, líquidos y vapores extraños, así como el daño del material. Impide la pérdida espontánea de agua en la red cristalina (eflorescencia), así como la absorción de vapores de agua de su entorno (delicuescencia) o la evaporación en las condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte. Cumple con los requisitos de la prueba de transmisión de vapor de agua. Si el envase está destinado a ser abierto más de una vez, deberá recobrar su hermeticidad en forma inmediata, cada vez que vuelva a cerrar.
- d) Envase seguro para niños. Es un envase especial, aplicable a medicamentos que se administran por vía oral y que tienen como función proteger a los niños de lesiones o enfermedades resultantes de la manipulación, uso o consumo indebido de medicamentos. Los envases con estas características no pueden ser reciclados y deben conservar sus propiedades de resistencia a la apertura durante todo el tiempo de uso normal. Este requerimiento se demostrará a través de evaluación con técnicas apropiadas, basadas en los factores de uso físico, fuerza requerida para su apertura y otras condiciones relevantes.
- e) Envase que evita el paso de la luz. Es aquél que protege su contenido de los efectos de la luz, por virtud de las propiedades específicas del material de que está compuesto, incluyendo cualquier recubrimiento que le haya sido aplicado (FEUM 9ª. Edición).

Los materiales que constituyen los envases y cierres para uso farmacéutico constan de uno o varios polímeros y, eventualmente, de ciertos aditivos. Estos materiales no contienen en su composición ninguna sustancia que pueda ser extraída por el contenido del envase en proporciones que representen para este último una alteración de su eficacia o de su estabilidad o un incremento de su toxicidad.

Los polímeros más empleados son: el polietileno (con o sin aditivos), el polipropileno, el poli(cloruro de vinilo), el poli(tereftalato de etileno) y poli(etileno-acetato de vinilo) (FEUM 9ª. Edición).

En la utilización de plásticos para envases, el PVC no sólo desempeña un papel importante en la sustitución de materiales tradicionales sino también en la penetración de nuevos campos de aplicación: el 10-12 % se destina a envasado y aplicaciones medicinales o farmacéuticas.

El problema principal consiste en la interacción de envase-contenido, también denominada migración. Éste fenómeno consiste en la transferencia de masa entre el material de envase, el material envasado y el entorno, no obstante, se aplica más concretamente a la transferencia de masa del envase al producto.

Aunque los polímeros utilizados son muy inertes, difícilmente ceden masa al material envasado, no ocurre así con los componentes minoritarios como es el caso de los plastificantes contenidos en el PVC; esto se debe a que los envases presentan una actividad físico-química continua en las interfases del material con el contenido. Como consecuencia, el contenido queda expuesto a ciertos cambios químicos que pueden alterar las propiedades originales, sin considerar que algunos componentes no volátiles del envasado, poseen afinidad por los polímeros absorbidos, por ejemplo: los aceites por polímeros oleofílicos y los colorantes por los plásticos en general (Tickner, et al., 2001).

Actualmente en el mercado se puede encontrar una amplia variedad de productos de PVC acorde a los requerimientos de la industria y del usuario (Plastivida, 2000).

- ◆ Traumatología y ortopedia. Aunque existe la posibilidad de emplear prótesis biónicas modernas, mientras éstas se encuentren en fase de desarrollo, las prótesis tradicionales de PVC seguirán siendo las más empleadas debido a su bajo costo.
- ◆ Investigación. Es común el empleo de animales en laboratorios de investigación, (en mayor proporción ratones y ratas) como modelos biológicos. El uso de éstos también se extiende a Universidades en donde se desea aprender a manejar el bisturí, anestesiar y practicar la microcirugía. Por ello se ha desarrollado por medio de la asociación Microsurgical Development y The Netherlands National Platform for Animal Alternatives una

alternativa denominada “MD-PVC Rat”. Este modelo es empleado en lugar de ratones vivos, siendo de gran utilidad sobre todo, cuando se sabe que, para adquirir la práctica suficiente en microcirugía, hacen falta al menos 70 ensayos, es fácil imaginar el número de vidas de ratas de laboratorio que pueden dejar de emplearse gracias a esta iniciativa.

- ◆ Películas para envasado de productos medicinales, desde películas monocapas hasta películas con altas barreras y laminados para proteger productos farmacéuticos como blisters termoformados para comprimidos o cápsulas, dispositivos médicos, sensibles a la humedad y al oxígeno, o que requieran de procesos de esterilización. Envases para plasma, suero y sangre.

- ◆ Películas o láminas para termoformado para el envasado de diversos productos como cosméticos, o en general aquellos que requieran una presentación diferente, es decir, que confieran identidad al producto envasado o que brinden seguridad y hermeticidad.

- ◆ Contenedores y tapas termoformadas, para el envasado de alimentos y fármacos. Se pueden utilizar también en procesos en continuo de formado / llenado / sellado.

- ◆ Películas termocontraíbles, para etiquetado de botellas, frascos, cápsulas, también es empleado en envases con protección de evidencia de apertura. En general para productos de consumo masivo que requieran una presentación atractiva hacia la atención del consumidor y seguridad.
- ◆ Películas destinadas al envasado de alimentos o vitaminas, donde se deben cumplir tanto con los requerimientos de protección de los productos en cuanto al eventual contacto con sustancias químicas, hongos o bacterias, así como resistencia mecánica.

La alta plasticidad de las películas de PVC tienen excelentes propiedades de estiramiento y adhesión, con lo que son ideales para envolturas de productos frescos. La adhesión de estas películas es una gran contribución a la seguridad de los alimentos, protegiendo la carne y otros productos frescos (frutas, verduras y lácteos) en particular de los microorganismos que se procrean rápidamente cuando el alimento no está bien cubierto. Esta característica ha significado que esta película sea ampliamente usada en los supermercados, distribuidoras y también en los hogares.

Las películas de PVC preservan la frescura, son beneficiosas en cuanto a su costo y excelentes por su transparencia para exhibición; son resistentes a la manipulación y poseen muy buena recuperación elástica y resistencia a picaduras. Poseen excelente adhesión y son fácilmente selladas por calor.

Las películas tienen una amplia aplicación como adherentes de PVC para cubrir recipientes con comidas listas congeladas, las que pueden ser descongeladas en el mismo envase en hornos de microondas.

Estas mismas películas son aplicables al recubrimiento interior y exterior de ciertos envases:

- ◆ Botellas y frascos de diversas capacidades, desde varios litros hasta algunos mililitros, translúcidos u opacos y pigmentados; con amplia diversidad de diseños y formas. La plastificación permite personalizar los frascos con el color y los efectos mates, brillantes, transparentes u opacos además de funcionar como barrera a los rayos UV. Un ejemplo muy peculiar en la industria farmacéutica son los aerosoles; los cuales se comercializan en un 90% en frascos de cristal recubierto de PVC mientras que el resto de envases se encuentran en presentaciones de aluminio.

- ◆ Botellones y pequeños envases de plástico para alimentos u otros productos en pasta o semisólidos.

- ◆ Industria cosmética: Botellas, frascos, envases y sobres para shampoo, cremas, jabones, entre otros (Plastivida, 2000).

2.4.3 Interacción de algunos fármacos con el DEHP contenido en envases.

Algunos medicamentos pueden incrementar la migración de DEHP de los envases de PVC a las distintas soluciones.

La liberación aumenta fundamentalmente dependiendo de la concentración del fármaco y del tiempo de almacenaje.

En la tabla VI están descritos algunos de los fármacos que incrementan la liberación de DEHP.

Tabla VI. Ejemplos de algunos fármacos que incrementan la liberación de DEHP en el PVC.

Anticarcinogénicos	Etopósido, paclitaxel, tenipósido
Ansiolíticos	Clordiazepóxido
Antifúngicos	Miconazol y fluconazol
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrólimus
Nutricional	Fórmulas lipídicas Nutrición Parenteral Total (NPT)
Otros	Ciprofloxacino, metronidazol, cimetidina, cefoperazona

(Tomada de Ortega, et. al., 2002).

En algunos casos, el DEHP puede interferir en la actividad de ciertos fármacos. Estas interacciones pueden tener implicaciones importantes para los pacientes y han sido poco estudiadas.

Se ha visto que el DEHP compite con el dicumarol y algunos barbitúricos (fenobarbital), desplazándolos de las proteínas transportadoras y aumentando su actividad.

Se ha descrito que la concentración de diazepam disminuye al 50% en bolsas de PVC a las 4 horas, e incluso a niveles inferiores a las 8 horas. Es importante utilizar bolsas sin PVC-DEHP para administrar el diazepam (Ortega, et al., 2002).

Cuando el producto es lipídico, se agita en la bolsa o permanece durante 24 horas en la bolsa de PVC-DEHP, se alcanzan altas concentraciones de DEHP.

Algunos fabricantes recomiendan que sus productos sean preparados en bolsas o contenedores y canalizados en tubos sin PVC (como tacrolimus, un inmunosupresor), y en otros casos en bolsas con bajo contenido en DEHP como el fluconazol, la cefoperazona, el ciprofloxacino, la cimetidina y el metronidazol (Ortega, et al., 2002).

En estudios efectuados recientemente, se ha demostrado que en los recubrimientos de cápsulas medicinales hechos a base de resinas plásticas, contienen trazas de ftalatos y sus metabolitos (Hauser, et al., 2004).

2.5 ASPECTOS REGULATORIOS DE LOS ÉSTERES DE FTALATOS.

2.5.1 Conforme a lo establecido en la Unión Europea y en Norteamérica.

Dadas las diferencias entre roedores y humanos en el procesamiento del DEHP, varias agencias de salud pública han determinado que no es probable que el DEHP sea un carcinógeno humano.

La Ley de Protección Ambiental de Canadá declara que el DEHP ha sido clasificado en el Grupo IV ('Improbable carcinógeno para humanos') del esquema de clasificación para carcinogenicidad desarrollado por la evaluación de "tóxicos" según el párrafo 11(c) de CEPA (Salud Canadá, 2002).

Una decisión oficial de la Comisión Europea (CE) del 25 de julio de 1990 declara que el DEHP no será clasificado o etiquetado como una sustancia carcinógena o irritante.

Sin embargo, la misma CE recomienda a sus Estados Miembros que revisen el nivel de migración de los ftalatos en los juguetes y artículos de puericultura incluyendo los dispositivos clínicos de PVC blando.

La CE recomienda que intervengan, con la finalidad de certificar la seguridad y salud, sobre todo en los niños. Asimismo invita a que colaboren con el desarrollo de un

método de muestreo común a la Comunidad de Europa para medir la liberación de ftalatos de los productos en cuestión (Tabla VII).

Por su parte la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su documento “Criterios de Salud Ambiental para el DEHP” concluye que la inducción de proliferación de peroxisomas hepáticos y replicación celular están fuertemente asociados con el efecto carcinogénico hepático de carcinógenos no genotóxicos como el DEHP. Sin embargo, se han observado marcadas diferencias entre especies animales con respecto a la proliferación de peroxisomas inducida por el DEHP. Luego de evaluar numerosos estudios sobre los mecanismos de toxicidad hepática, la OMS en 1992 concluyó que los hígados de ratas y ratones son altamente sensibles al DEHP mientras que los hígados de cobayos, monos y humanos muestran una respuesta mínima o nula.

En Febrero del 2000 la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) de la OMS, incluyó al DEHP en el Grupo 2B y lo colocó como: “No clasificable por su carcinogenicidad para humanos”.

La FDA (La Administración de alimentos y fármacos) concluyó que la exposición al DEHP no es segura en pacientes que reciben tratamientos médicos que exceden los límites que se muestran en la Tabla VIII.

Como se observa, los ftalatos son sustancias de uso aprobado luego de haber sido muestreados y evaluados por organismos como la FDA de los Estados Unidos de Norteamérica y la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA); por lo que

cuentan con la aprobación correspondiente para el uso de los mismos en aplicaciones como juguetes, artículos de puericultura, envases de alimentos, dispositivos médicos, siempre y cuando no se rebase el límite establecido.

Estos resultados se emitieron después de evaluar la posible carcinogenicidad para humanos del DEHP, considerando que:

- a) El DEHP produce tumores de hígado en ratas y ratones a través de un mecanismo reactivo no genotóxico que involucra la proliferación de peroxisomas;
- b) La proliferación de peroxisomas en las células hepáticas han sido demostradas en las condiciones de los estudios de carcinogenicidad del DEHP de ratas y ratones; y
- c) No ha sido documentada en cultivos de hepatocitos humanos expuestos al DEHP ni en los hígados de los primates expuestos (Monografías IARC, 2000).

Tabla VII. Información actualizada de la presencia de los Ftalatos en dispositivos médicos en la Unión Europea y Estados Unidos de Norteamérica.

	ESTADOS UNIDOS	UNION EUROPEA
Organismo	FDA (Administración de Alimentos y Drogas de EE.UU.)	Comisión Europea / Comité Científico sobre Productos Medicinales y Dispositivos Médicos
Documento	Notificación de la FDA: Dispositivos de PVC conteniendo el plastificante DEHP	Opinión sobre Dispositivos Médicos que contienen PVC plastificado con DEHP; Neonatos y otros grupos tal vez en riesgo a partir de la toxicidad del DEHP
Fecha	12 de Julio de 2002	26 de septiembre de 2002
Resumen	La FDA sugiere tomar precauciones para limitar la exposición a DEHP en varones en desarrollo (es decir fetos y neonatos masculinos).	La Comisión Europea no limita el uso de DEHP en dispositivos médicos
Observaciones	SI, pero muy acotado. La FDA recomienda: Utilizar dispositivos de otros materiales que no contengan DEHP, si están disponibles, sólo en los siguientes casos: - en procedimientos de alto riesgo de exposición a realizarse en neonatos masculinos, mujeres embarazadas de fetos masculinos y varones en etapa peripuberal.	NO "no se pueden hacer recomendaciones específicas para limitar el uso del DEHP en ningún grupo particular de pacientes"
Fundamentos	El riesgo de exposición al DEHP	"No hay reportes sobre efectos adversos en humanos luego de exposición a PVC plastificado con DEHP, incluso en neonatos u otros grupos de exposición relativamente alta."

(Tomada y editada de Plastivida, 2002).

Tabla VIII. Estimación de dosis del DEHP para productos médicos con PVC para varios procedimientos médicos calculados según la FDA comparado con la dosis administrada (mg/ kg / día).

Tratamiento	Dosis de DEHP	Tolerancia por administración	Tolerancia/Dosis
	(mg/ kg / día)		
Intravenosa. Soluciones cristalizables. Fármacos que requieren solubilización.	0.005 0.15	0.6 0.6	120 4
Nutrición parenteral total (NPT). Adultos: Agregados lipídicos. Neonatos: Agregados lipídicos.	0.13 2.5	0.6 0.6	5 0.2
Transfusiones. Adultos; pacientes traumáticos. Adultos; ECMO (oxigenación de membrana extracorporea). Adultos; CABG (inserto de arteria coronaria – bypass-). Neonatos: Cambio. Neonatos: Reemplazo.	8.5 3.0 0.28 22.6 0.3	0.6 0.6 0.6 0.6 0.6	0.1 0.2 2 0.02 2
Cardiopulmonar. Adulto; CABG. Adulto; Transplante del corazón ortotópico. Adulto; Transplante artificial del corazón.	1.0 0.3 2.4	0.6 0.6 0.6	0.6 2 0.3
ECMO. Neonato.	14	0.6	0.04
Diálisis. Hemodiálisis en adulto. Diálisis peritoneal en adulto.	0.36 < 0.01	0.6 0.6	2 >60
Nutrición parenteral. Adulto. Neonatos.	0.14 0.14	0.04 0.04	0.3 0.3

(Health Care Without Harm, 2002).

2.5.2 Conforme a lo establecido en los Estados Unidos Mexicanos.

En México, la Secretaría de Salud ha recibido recomendaciones de organizaciones no gubernamentales para modificar la NOM-015 (relacionada únicamente con la fabricación de juguetes).

Esta institución ha considerado pertinente, después de revisar con un grupo asesor en materia de ftalatos, que ante la falta de información del problema en el país, es necesario realizar investigaciones que permitan delimitar antes que nada la magnitud del problema.

En primera instancia, es necesario saber quiénes son los usuarios de productos de PVC que contengan DEHP como plastificante, en qué cantidad y la velocidad de migración de los mismos.

Estos proyectos se encuentran en desarrollo (Bustamante, et al., 2004).

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 MATERIAL Y MÉTODO.

3.1.1 Criterios en la estrategia de búsqueda e inclusión de la información.









Para ser incluido en este trabajo, la información requería enfocarse principalmente a estudios relacionados con los efectos toxicológicos de la exposición del DEHP tanto en animales como en humanos. Además, las investigaciones debieron haber sido publicadas a partir del año 2000 hasta Diciembre del 2009; con excepción de las legislaciones sanitarias emitidas antes de las fechas mencionadas pero que aún se mantienen vigentes.

Para ello se realizó una investigación bibliográfica sistemática en revistas de índole científico, información expedida por Sectores de Salud competentes o por fabricantes de envases de PVC; así como legislaciones vigentes que regulen el uso del DEHP como plastificante, tanto en los Estados Unidos Mexicanos, como en los Estados Unidos de Norteamérica y en la Unión Europea.

Se identificó un total de 58 referencias relacionadas con el tema de interés. Inicialmente se encontró información general del DEHP y posteriormente se eliminaron investigaciones cuyo contenido era obviamente inaplicable; con las publicaciones restantes se recurrió a la selección de la información.

En la Tabla IX se presentan las bases de datos empleadas en la búsqueda de información, así como el número de artículos científicos pertinentes para el estudio bibliográfico.

Tabla IX. Principales bases de datos empleadas en el presente trabajo.

BASE DE DATOS	DOCUMENTOS	NUM.	PALABRAS CLAVE
1) 	Artículos científicos	86	DEHP, MEDICAL DEVICES Y PHARMACEUTIC PACKING
2) 	Artículos científicos	157	DEHP, MEDICAL DEVICES Y PHARMACEUTIC PACKING
3)  National Library of Medicine 	Artículos científicos	52	DEHP, MEDICAL DEVICES Y PHARMACEUTIC PACKING
4)  Centers for Disease Control and Prevention Your Online Source for Credible Health Information	Regulaciones de Salud Pública	227	DEHP PUBLIC HEALTH STATEMENT
5)  Agency for Toxic Substances & Disease Registry	Fichas de información técnica	174	DEHP CHEMICAL AND PHYSICAL INFORMATION
6) 	Artículos científicos Fichas de seguridad	691	DEHP SAFETY ASSESSMENT OF DI(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE
7) 	Artículos científicos	69	DEHP

1. **SCOPUS:** Palabra clave “DEHP”, número de resultados: 1854. Este resultado se limitó a un periodo de 4 años (2006-2010) y a los términos “MEDICAL DEVICES”: 86
2. **SCIENCEDIRECT:** palabra clave “DEHP”, Número de resultados: 2693. Este resultado se acotó a un periodo de 4 años (2006-2010) y a los términos “MEDICAL DEVICES”: 157
3. **PUBMED:** Palabras clave “DEHP”, Número de resultados: 1941. Este resultado se acotó a un periodo de 4 años (2006-2010) y a los términos “MEDICAL DEVICES”: 52
4. **CDC:** Palabras clave “DEHP”, Número de resultados: 227. Este resultado se acotó a un periodo de diez años 2000-2010 y únicamente a los términos “PUBLIC HEALTH STATEMENT”: 60
5. **ATSDR.** Palabras clave “DEHP”, Número de resultados: 173. Este resultado se acotó a un periodo comprendido entre 2001-2009 y a los términos “CHEMICALS AND PHYSICAL INFORMATION”: 98
6. **FDA.** Palabras clave “DEHP”, Número de resultados: 691. Este resultado se acotó a los términos “SAFETY ASSESSMENT OF DI(2-ETHYLHEXYL) DEHP”: 89.
7. **HEALTH CARE WITHOUT HARM.** Palabras clave “DEHP”, Número de resultados: 69.

En los tres primeros casos la búsqueda fue ajustada también para los términos “PHARMACEUTIC PACKING”, sin embargo el número de resultados arrojados por estas bases de datos fueron mínimas, siendo aún de menor proporción aquellas relacionadas con los envases que se emplean en productos farmacéuticos.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 ESTUDIOS TOXOCINÉTICOS.

Un estudio toxocinético es cuantitativo y hace referencia a los procesos que experimenta un xenobiótico (sustancia ajena al individuo considerado), en función del tiempo en un organismo vivo.

Este xenobiótico atraviesa procesos tales como, la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción, por lo que es susceptible de ser analizado mediante la evaluación matemática con relación al tiempo.

La importancia de los estudios toxocinéticos son muy diversos, entre los que se encuentran:

- Estimación de las velocidades de absorción, metabolismo y eliminación de los xenobióticos, y del grado de unión de éstos a proteínas transportadoras, así como elaboración de modelos que permitan interpretar tales datos frente a distintas condiciones fisiológicas, patológicas o ambientales.
- Conocimientos que permitan disminuir la biodisponibilidad de los tóxicos absorbidos, para su aplicación terapéutica.

- Favorecer la interpretación clínica de las determinaciones de los xenobióticos en muestras corporales, y bases más científicas para la recogida de éstas.
- Calcular la capacidad límite de metabolismo o excreción de un tóxico.
- Estudio de la interacción de xenobióticos entre sí y con los alimentos.
- Detección y explicación de algunas reacciones indeseables de los medicamentos.
- Predicción de la acumulación y transferencias de compuestos químicos entre los seres vivos y el medio ambiente (Repetto, et al., 2009).

4.1.1 Vías de exposición al DEHP.

Las rutas más importantes de exposición en el ser humano al DEHP son la vía oral, aérea e intravenosa. Sin embargo, también son de consideración aquéllas que se llevan a cabo durante un tratamiento médico en específico como es el caso de la diálisis, las terapias de respiración, las transfusiones sanguíneas y la nutrición parenteral total (NPT); donde las principales fuentes de DEHP se encuentran en los materiales de los dispositivos clínicos (European Union Risk Assessment Report, 2008).

4.1.2 Absorción.

Los efectos toxicocinéticos del DEHP y del 2-monoetilhexil ftalato (MEHP) como metabolito mayoritario del DEHP ha sido estudiado en ratas Sprague-Dawley tratadas con una dosis única de DEHP marcado con carbono catorce (^{14}C) administrada por vía oral. Cabe mencionar que existen pocos estudios de niveles de ^{14}C en sangre (Jung, et al., 2007).

El intervalo de la absorción intestinal del DEHP se calculó de forma indirecta al cuantificar la excreción urinaria de DEHP marcado ^{14}C en función del tiempo y comparado con la dosis administrada. En éste estudio se indica que el DEHP metabolizado a MEHP, es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de una administración oral.

En ratas Fischer, al aumentar la dosis se alcanza una concentración máxima de absorción de 450 mg/kg, con los cuáles incrementa el DEHP no hidrolizado en el hígado, la exposición oral a una cantidad menor de DEHP no alcanza algún otro órgano interno debido a que la hidrólisis es muy rápida en el intestino, en cambio en ratones C3B6F1 la concentración máxima de absorción no se ha podido determinar en dosis de 1,000 mg/kg; en el caso de humanos, no existen datos suficientes que indiquen las dosis para alcanzar la concentración máxima de absorción (European Union Risk Assesment Report, 2008).

El grado de absorción en ratas, primates y seres humanos se encuentra alrededor del 50% para dosis arriba de 200 mg/kg. En dosis más altas la absorción en primates es limitada en comparación con los roedores (European Union Risk Assessment Report, 2008).

Las investigaciones realizadas utilizando una exposición sistémica, sugieren que el grado de absorción total por exposición sistémica se debe al MEHP y otros metabolitos. Asimismo, cuando el DEHP es administrado por sondas se encuentra en más altas concentraciones en ratas jóvenes que en adultas.

Los factores que probablemente causan una menor absorción creciente en animales jóvenes están asociados con la irrigación sanguínea del tejido gastrointestinal, la diferencia de edad, a la ligera desigualdad en la motilidad, así como, en el tiempo de vaciamiento gástrico; finalmente se ha observado que la cantidad de esterasa intestinal y actividades enzimáticas de la lipasa indican que la hidrólisis de DEHP es menor en ratas maduras. Además de las diferencias cinéticas también se ha encontrado que la variación en la sensibilidad del tejido se encuentra relacionada con la edad (European Union Risk Assessment Report, 2008).

4.1.3 Distribución.

Los estudios de la distribución al igual que los realizados para calcular la absorción de DEHP, se han llevado a cabo mediante la cuantificación de esta molécula marcada con ^{14}C en tejidos de animales de laboratorio. En la mayoría de los casos la radioactividad total se ha medido sin la distinción entre DEHP y sus metabolitos, así que la información de éstos es mínima.

Los estudios disponibles en ratas indican que la radioactividad de ^{14}C -DEHP está distribuida extensamente en sus tejidos pero no hay evidencia de la acumulación.

Un estudio comparativo en ratas y primates demostró patrones similares de la distribución del isótopo en los tejidos de las dos especies después de la administración oral, sin embargo, las ratas presentan niveles más altos que los primates.

La capacidad del organismo para eliminar el xenobiótico (aclaramiento), en éste caso el DEHP sin ^{14}C de la grasa renal, de músculo, corazón y los pulmones en cerdos, así como del músculo adiposo de la piel y el hígado en gallinas fue aparentemente bajo; sin embargo, estos resultados no fueron representativos porque se utilizaron un número limitado de animales en éstos estudios (European Union Risk Assessment Report, 2008).

También se observó que después de la administración oral de ^{14}C -DEHP, la radioactividad en ratones estaba distribuida extensamente en órganos y tejidos sin que haya mostrado evidencia contundente de su almacenamiento.

La cantidad de radioactividad en el cerebro fue baja, en ratones de 10 y 20 días de edad y su retención fue mínima. En cambio, la radioactividad encontrada en el hígado fue 10 veces más que en el cerebro.

Después de 24 horas, la radioactividad encontrada en el hígado de ratones se encontraba variable en un intervalo del 2 al 27% en animales de 3, 10, y 20 días de edad. Después de 7 días hubo un decremento significativo en todas las edades.

En otro estudio se detectó DEHP en hígados de las crías, después de que las madres habían sido alimentadas con este xenobiótico durante el periodo de lactancia, lo que indicó que el DEHP puede ser transferido a través de la leche materna.

También existen datos disponibles indicando que el DEHP puede atravesar la placenta ya que éste fue detectado en hígados fetales de ratas, después de haber alimentado a las madres con DEHP durante la gestación, de igual forma, ratas preñadas fueron administradas con ^{14}C -DEHP, de tal forma que se detectó radioactividad en sus embriones. De manera adicional, altas concentraciones de este compuesto fueron observadas en los fluidos uterinos.

En los periodos finales de la gestación, se observó una alta concentración de DEHP en la placenta después de una administración oral de 2-etilhexil-1- ^{14}C -DEHP o carbonil- ^{14}C -DEHP.

Cabe mencionar que la distribución en fetos fue muy similar después de la administración para los dos compuestos marcados con ^{14}C (European Union Risk Assessment Report, 2008).

4.1.4 Metabolismo.

El metabolismo inicial del DEHP es cualitativamente similar en diferentes especies de mamíferos, por lo que, los estudios realizados sobre animales son muy útiles para entender las consecuencias de su exposición en el ser humano. La capacidad de metabolizar el DEHP está relacionada con la edad y podría depender también del estado de salud de las personas, aunque no se sabe bien de qué forma intervendría este factor. En ausencia de una evidencia que demuestre lo contrario, se acepta que la toxicidad del DEHP a través de una vía de exposición debe ser considerada como relevante a la exposición por otras rutas (Hoppin, et al., 2004).

Cuando el DEHP entra en el organismo humano éste se biotransforma en varias sustancias que se eliminan fácilmente (Fig. 3).

Aunque se han identificado diversos metabolitos derivados del DEHP (Tabla X), solo uno de ellos; el mono etil-hexil ftalato (MEHP), ha sido clasificado como responsable de la toxicidad del DEHP. Las enzimas que convierten este aditivo químico en su metabolito MEHP se han encontrado fundamentalmente en el intestino y se les denomina lipasas, aunque también existen algunas otras que están presentes en el hígado, riñones, pulmones, páncreas y en el plasma (Tickner, 2001).

La actividad de la lipasa intestinal en ratas lactantes es mayor que en edades posteriores de la vida para favorecer la digestión de los lípidos lácteos.

Tabla X. Metabolitos identificados del DEHP.

$\text{HOOC-C}_6\text{H}_5 - \underset{\substack{ \\ \text{R}''}}{\text{COOH}_2 - \text{CH} - \text{R}}$			
Metabolito		R	R''
I	2-etil-3-carboxipropil ftalato	-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
II	2-carboxihexil ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-COOH
III	2-etil-4-carboxibutil ftalato	-(CH ₂) ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
IV	2-carboximetilhexil ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ COOH
V	2-etil-5-carboxipentil ftalato	-(CH ₂) ₃ COOH	-CH ₂ CH ₃
VI	2-etil-5-oxihexil ftalato	-(CH ₂) ₂ -CO-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
VII	2-(2-hidroxietil) hexil-5 ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH
VIII	2-etil-4-hidroxihexil ftalato	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
IX	2-etil-5-hidroxihexil ftalato	-(CH ₂) ₂ -CHOH-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
X	2-etil-8-hidroxihexil ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₃
XI	2-etil-pentil ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
XII	2-etil-4-oxihexil ftalato	-CH ₂ -CO-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
XIV	2-carboximetil-4-oxihexil ftalato	-CH ₂ -CO-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ COOH
XV	2-etil-4-oxi-6-carboxihexil ftalato	-CH ₂ -CO-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
XVI	2-etil-4-hidroxi-6-carboxihexil ftalato	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
XVII	2-(1-hidroxietil)hexil ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CHOH-CH ₃
XVIII	2-carboximetil-4-hidroxihexil ftalato	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ COOH
XIX	2-(1-hidroxietil)-5-hidroxihexil ftalato	-(CH ₂) ₂ CHOH- CH ₃	-CHOH-CH ₃
XX	2-etil-4,6-dihidroxihexil ftalato	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₃
XXI	2-carboximetil-5-hidroxihexil ftalato	-(CH ₂) ₂ CHOH-CH ₃	-CH ₂ COOH
XXV	2-carboximetil-5-oxihexil ftalato	-(CH ₂) ₂ -CO-CH ₃	-CH ₂ COOH
XXVI	2-(1-oxietil)hexil ftalato	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CO-CH ₃

(Tomada de Manori et al., 2006)

La actividad máxima de la lipasa intestinal se alcanza entre las 28-33 semanas de vida, asociándose una mayor capacidad de biotransformación a MEHP.

Tras su ingesta oral la mayor parte del DEHP por la acción de las lipasas gastrointestinales se transforma en MEHP, previo a su absorción y paso a la circulación general (Manori, 2005).

El grado de biotransformación de DEHP a MEHP es importante, ya que éste último provoca lesiones testiculares; por ejemplo, se ha encontrado que la masa testicular en ratas no regresa a la normalidad después de cierto tratamiento con DEHP y el proceso de espermatogénesis se encuentra interrumpido después de 45 días de suspender el tratamiento (Center for Devices and Radiological Health, 2008).

Por vía intravenosa la fracción de conversión de DEHP a MEHP es menor que tras la exposición oral. No obstante, en los estudios de pacientes, incluyendo a lactantes, que recibieron hemodiálisis o transfusiones sanguíneas se apreciaron niveles significativamente altos de MEHP después de la exposición parenteral, por la presencia de la lipasa en hígado, riñones, pulmones, páncreas y plasma.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que precisan tratamiento con hemodiálisis de mantenimiento, las concentraciones de MEHP superan hasta 6 veces los niveles de DEHP. También se ha demostrado que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP tras largos periodos después de la exposición intravenosa a DEHP.

El hecho de que la biotransformación del DEHP ocurra en el tracto intestinal implica que la exposición vía ingestión podría ser más peligrosa que la intravenosa.

También, se ha detectado el metabolito MEHP en el suero almacenado de personas donadoras adultas, además, en la sangre de neonatos sometidos a transfusiones de intercambio de plasma y en la de adultos que recibieron hemodiálisis. Hay que destacar que el MEHP no es el único metabolito que se forma, aunque no hay estudios todavía sobre la posible toxicidad de otras sustancias secundarias (European Union Risk Assessment Report, 2008).

En un segundo periodo de biotransformación tanto en ratas como en humanos se lleva a cabo la oxidación de los metabolitos.

Esta reacción es catalizada por una monoxigenasa dependiente de la coenzima redox nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, análoga o idéntica al citocromo P450.

Esta actividad ha sido medida tanto en hígado y riñón de rata como en pulmón de conejo (European Union Risk Assessment Report, 2008).

La hidroxilación de MEHP es una competencia directa entre la hidrólisis del ácido ftálico por esterasas microsómicas, con la conjugación con el difosfato de uridinaglucuroniltransferasa.

Se ha observado que el MEHP y otros metabolitos procedentes de la glucuronidación son oxidados antes de ser excretados en orina y heces (Kato, et al., 2004).

El MEHP y otros tres metabolitos oxidados del DEHP; el 2-monoetilhexil-5-oxohexil ftalato (MEOHP), el 2-monoetil-5-hidroxihexil ftalato (MEHHP) y el 2-monoetil-5-carboxipentil ftalato (MECPP) han sido identificados en humanos (Koch, et al., 2004).

El MEHP interfiere con la conjugación de la bilirrubina, actuando probablemente como un inhibidor competitivo de la glucuronidación. La disminución de la capacidad de glucuronidación podría ser la responsable de los efectos tóxicos hepáticos observados en algunos niños que han recibido altas dosis de exposición médica a ftalatos (Bustamante, et al., 2001).

La presencia del ácido ftálico, MEHP, MEOHP, MEHHP, y MECPP han sido confirmados en muestras de orina en pacientes que se exponen a dosis de DEHP en intervenciones médicas.

Otro metabolito como el carboximetilhexil ftalato (MCMHP) ha sido identificado por espectrometría de masas y cromatografía de líquidos de acuerdo a su comportamiento y reactividad química cuando forma otros derivados característicos (Preuss, et al., 2005).

Como dato adicional, el MECPP y el MCMHP tienen un periodo más largo de eliminación (tiempo de vida media $t_{1/2}$) que el MEHHP y MEOHP.

El MEHHP y MEOHP tienen un $t_{1/2}$ de eliminación más largos que MEHP sugiriendo que los primeros pueden ser empleados como referencia para determinar la exposición a DEHP dentro de las primeras 12 horas y el MECPP y MCMHP empleadas para determinar exposiciones mayores a 48 horas (Koch, et al., 2005).

El DEHP produce un amplio espectro de efectos tóxicos en animales de experimentación (incluidos roedores y primates) que van a afectar a diversos órganos y sistemas, como al hígado, sistema reproductor (testículos, ovarios, órganos sexuales secundarios), riñones, pulmones y corazón.

También es dañino para el desarrollo del feto. Los estudios que documentan estas alteraciones abarcan desde investigaciones extensas que utilizan cientos de animales, a unos cuantos que se han hecho sobre pequeños grupos, además de estudios de cultivos celulares e informes que documentan casos sobre humanos. Aunque la mayoría de los efectos se han observado en animales de laboratorio a dosis elevadas (el procedimiento estándar, por el cual los estudios experimentales se hacen con las premisas suficientes como para detectar pequeños efectos), en algunos casos las dosis utilizadas son muy cercanas a las que recibirían los pacientes bajo tratamiento médico.

Para el caso de algunos efectos dañinos, como la toxicidad testicular, los organismos en desarrollo (feto y neonato) se muestran más sensibles que el adulto (toxicidad mayor y posible irreversibilidad). No está claro si existe un umbral para estas sustancias químicas (Health Care Without Harm, 2002).

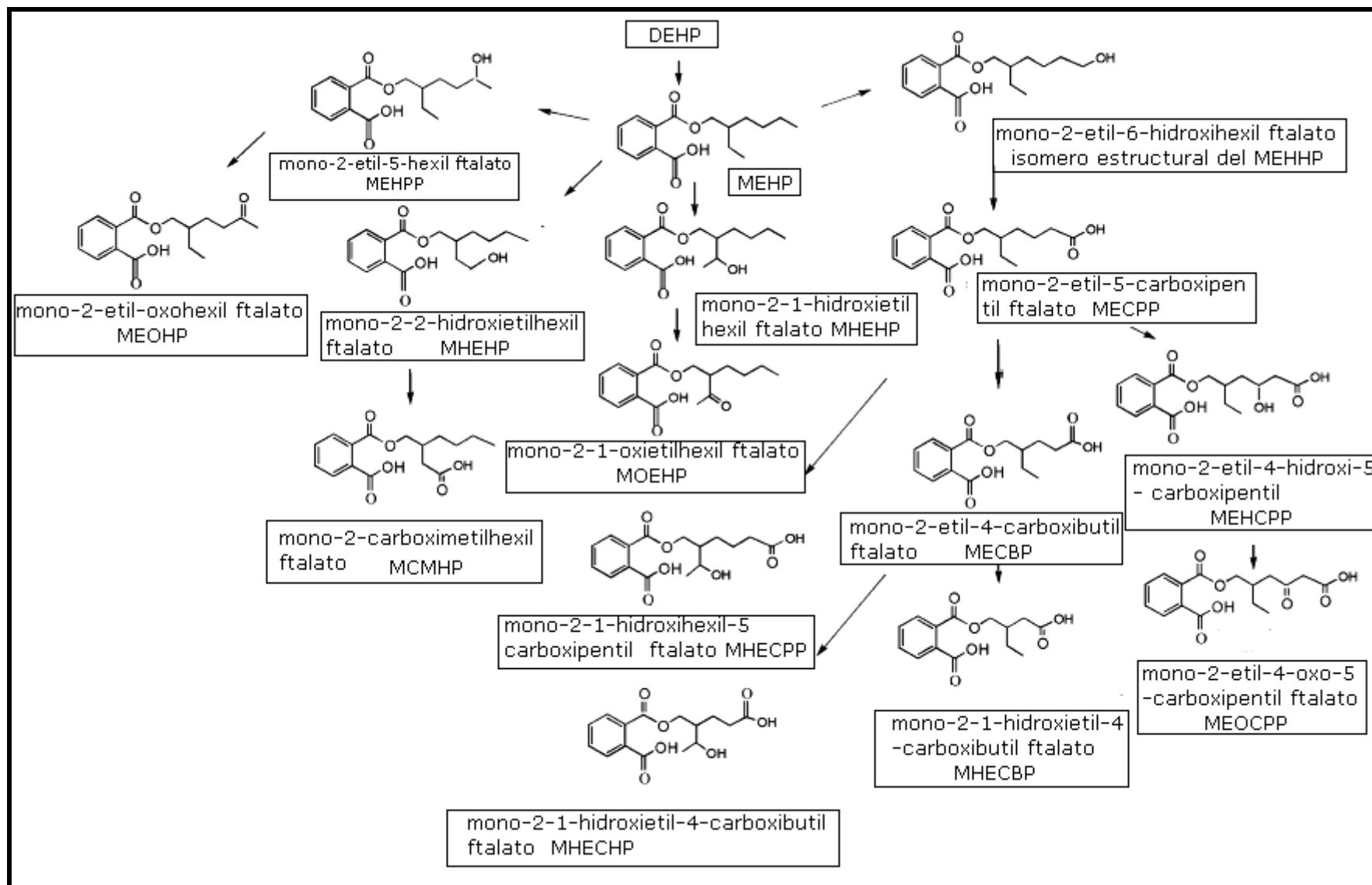


Fig. 3 Mecanismo sugerido del metabolismo del DEHP en humanos (Tomado de Manori, et al., 2005)

4.1.5 Excreción.

Generalmente después de la administración de DEHP, la sustancia es biotransformada y excretada rápidamente en orina y en heces, sin embargo, hay evidencia de retención en órganos y tejidos (European Union Risk Assessment Report, 2008).

Después de un pretratamiento en ratas, perros y cerdos con ^{14}C – DEHP, se observó que la eliminación es más rápida en perros que en cerdos y que la excreción en las tres especies es completa en el plazo de 4 días. La eliminación fecal es predominante en ratas y perros (53 y el 75%, respectivamente) mientras que la excreción urinaria es predominante en cerdos con un 79%.

También se han encontrado trazas de DEHP no biotransformado en orina de las tres especies. El cociente entre la radioactividad en orina y las heces después de la exposición oral de 2.9 mg/kg fue cerca de 40% en orina y el 60% en heces; pero a exposiciones repetidas se invierten los porcentajes.

Además el DEHP y sus metabolitos también han sido encontrados en leche materna de humanos, lo que implica una excreción indirecta por esta vía. Diversos estudios estiman que el promedio diario de DEHP en infantes de 0-3 meses de edad es de 21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (Yanagisawa, et al., 2008).

Solo existe un estudio en humanos, el cual proyectó que de un 10 a 15% de la dosis única administrada por vía oral fue eliminada en la orina en dos voluntarios expuestos a 30 mg de DEHP, mientras que el 31% de la dosis fue recolectada en metabolitos del DEHP en un plazo de 47 horas después de la administración intravenosa. Más del 53% de la dosis recolectada se elimina las primeras 4 horas después de la exposición y el 90% en el plazo de 24 horas.

A exposiciones repetidas, el 15 y el 25% de la dosis administrada fue eliminada en la orina de los voluntarios, la excreción de metabolitos mostró fluctuaciones diarias, las cuales están asociadas a la dieta. Cabe mencionar que la variabilidad de los resultados depende de cada metabolismo. La excreción de DEHP en humanos aún es en gran parte desconocida (European Union Risk Assessment Report, 2008).

La excreción urinaria de DEHP ocurre en las primeras 24 horas, el tiempo de vida media en orina fue estimada en 12 horas. Este periodo corto de eliminación sugiere que la acumulación de DEHP en el organismo es imposible de ocurrir.

En otro estudio de administración oral, la eliminación mediante orina fue considerada bifásica; porque inicialmente tenía un tiempo de vida media de eliminación de 10 horas y posteriormente durante la fase terminal del estudio se calculó en 22 horas.

Muchos estudios no han obtenido recuperaciones completas de DEHP y sus metabolitos, lo que sugiere que existe excreción biliar y/o la retención.

Dado que diversos estudios revelan que no se encontró ninguna retención significativa en órganos y tejidos, la excreción biliar puede ser considerada como una ruta importante de la eliminación.

En la literatura se divulga que la ruta preferida de la excreción para las sustancias que presentaron conjugaciones durante la glucuronidación depende del peso molecular, es decir, si el peso molecular es de 350 UMA la ruta de excreción será la bilis, mientras que la ruta preferida de la eliminación para sustancias con un peso molecular debajo de 250 UMA será la orina.

Todo parece indicar que la excreción por el hígado, bilis y heces son las rutas principales de eliminación en ratones. Los índices y el grado de la excreción urinaria y fecal varían extensamente entre monos, y los datos sobre voluntarios revelan una gran variabilidad interindividual entre seres humanos (European Union Risk Assessment Report, 2008).

Cerca del 5 al 10% de la dosis en ratas Wistar fue recuperado en bilis después de 24 horas de la administración oral con DEHP, mientras que sólo el 24% por la administración intravenosa.

En cuanto al uso de marcadores con ^{14}C , la administración intravenosa de MEHP presenta una radioactividad en bilis del 40%, que es el nivel de exposición más alto a

concentraciones de 35 mg/kg comparado con el 52% proveniente del nivel más bajo (3.5 mg/kg) obtenido de la exposición oral (European Union Risk Assessment Report, 2008).

4.2 TOXODINAMIA DEL DEHP.

4.2.1 Toxicidad Testicular y Ovárica.

La toxicidad más importante del DEHP es mediada a través del MEHP, aunque no sea el único metabolito derivado de su metabolismo. Reportes han afirmado que dosis altas de ftalatos y de sus metabolitos produjeron disrupción sexual en varios sitios del aparato reproductor masculino y con diferentes grados de severidad.

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 National Toxicology Program en 1991. Los estudios que se llevaron a cabo en animales, indican de manera general que los animales más jóvenes exhiben efectos testiculares adversos en dosis sustancialmente más bajas, presentando menor reversibilidad en comparación con los adultos. En dosis orales de 750 mg DEHP/kg por día administrados a partir de los 3 hasta los 14 días de gestación, dio lugar a una amplia gama de efectos nocivos en la zona reproductiva masculina, la cual incluye numerosas anormalidades reproductoras, como malformaciones del tracto reproductor, epididimitis, malformaciones del pene, disminución del descenso testicular, pobre desarrollo de la próstata y de la vesícula seminal.

Dichas transformaciones sugirieron que la etapa prenatal es el blanco de la toxicidad del ftalato aunque algunas otras fueron observadas posteriormente; la disminución de la fertilidad, decremento de la producción de esperma y degeneración testicular.

Se ha encontrado además toxicidad testicular del DEHP en ratas en desarrollo, los testículos de estos animales sufrieron un marcado cambio destructor en sus células germinales (Tickner, 2001).

Aún se sostiene la hipótesis de que la exposición durante la gestación y la lactancia, más que en cualquier otra etapa de la vida, es suficiente para inducir todas las anomalías en el desarrollo reproductor de las ratas macho, es decir, que los periodos prenatal y neonatal son los más sensibles para la inducción de cambios irreversibles sobre el sistema reproductor de estos animales (Howdeshell, et al., 2008).

Los estudios bioquímicos indican que el ftalato en cuestión y sus metabolitos interactúan con el proceso de maduración de los testículos y algunos reportes indican que una sola dosis es capaz de producir estas alteraciones (Guo, et al., 2009).

En un estudio *in vitro* donde se cultivaron células de Sertolli/gonocitos, se encontró que en concentraciones mínimas de 0.028 µg DEHP/mL había separación de las células Sertolli de los gonocitos en tanto que la proliferación también fue alterada. Este efecto fue observado en todos niveles de exposición de MEHP sin que haya ocasionado ninguna citotoxicidad aparente en dichas células.

Otras investigaciones sugieren que las células Sertolli y las células germinales inmaduras pueden ser más sensibles al efecto tóxico del MEHP que las células maduras.

En humanos, las células Sertolli proliferan al comenzar la infancia y posteriormente al iniciar la pubertad, es en ésta última etapa que la diferenciación ocurre. Como las células inmaduras son más susceptibles al MEHP que las células completamente diferenciadas, el periodo de mayor vulnerabilidad en el ser humano es la pubertad.

La exposición a DEHP por sonda en ratas hembra durante 12 días consecutivos en una dosis de 2 g/kg, dieron como resultado ciclos menstruales irregulares y prolongados, ovulación retrasada y en otros casos suprimida, además producción nula de estradiol.

En ratones hembras alimentadas con 0.3% DEHP en su dieta, se encontró un decremento significativo en el peso de sus órganos reproductivos e infertilidad (Tickner, 2001).

Por otra parte, las ratas hembras expuestas a DEHP, presentaron a largo plazo hipoestrogénesis, ciclos sin ovulación y ovarios poliquísticos (Latini, 2005).

En resumen, entre los efectos más importantes, por sus repercusiones reproductoras negativas, destaca la afectación gonadal en ambos sexos, con alteraciones morfológicas

y funcionales hipo y atrofia testicular y ovárica, oligo, asteno y azoospermia; dismenorrea y amenorrea; neoplasias testiculares (Takashima, et al., 2008).

Además, se han observado efectos reproductivos directos sobre mujeres embarazadas, manifestados como complicaciones del embarazo entre ellos preeclampsia e hiperemesis, principalmente, y disminución de la función pulmonar (Hoppin, et al., 2004).

4.2.2 Disrupción endocrina y función reproductiva.

Se ha observado que el DEHP también se comporta como disruptor hormonal, es decir, como cualquier compuesto químico contaminante del medio ambiente que una vez incorporado al organismo afecta el equilibrio hormonal no solo en el humano si no en diversas especies, actúa modificando la biosíntesis, el transporte y el metabolismo de los esteroides sexuales y como agonistas o antagonistas androgénicos o estrogénicos por interacción con sus respectivos receptores, alterando en consecuencia el equilibrio fisiológico hormonal en ambos sexos induciendo fenómenos patológicos (Rastogi, 2009).

En estudios realizados en 61 países, el DEHP está involucrado en la disminución del volumen espermático. Entre 1949 y 1990 dicho volumen disminuyó de 3.4 mL a 2.75 mL en el eyaculado y en este mismo periodo la concentración espermática disminuyó de 113 a 66 millones de espermatozoides por mililitro.

Otros datos experimentales de roedores en los últimos 10 años han demostrado que, cuando se administran en periodos críticos del desarrollo del tracto reproductivo, alteran los mecanismos de las vías de biosíntesis de andrógenos (Hanser, 2009).

La valoración de infantes a los 12 meses de nacidos demostró una menor edad gestacional al nacimiento y menor distancia anogenital.

A los 3 años se observó reducido tamaño del pene y descenso testicular incompleto, aumento de la Globulina Fijadora de las Hormonas Sexuales (SHBG), Hormona Luteinizante (LH) y de la relación LH/libre y alteraciones respiratorias (Swann, 2008).

También se estudiaron los efectos del DEHP sobre el eje hipotálamo-pituitariogonadal, la esteroideogénesis en las células de la granulosa y la secreción de LH por los gonadotropos en ratas hembras en edad de desarrollo. La exposición de éstas a los 20 días de edad durante 10 días a 500 mg de DEHP por sonda oral redujo los niveles de progesterona y estradiol mientras los niveles de LH aumentaban. Por otra parte, los cultivos primarios de las células granulosas aisladas exhibieron una capacidad atenuada para producir progesterona en respuesta a la estimulación por LH y por la Hormona Folículo Estimulante (FSH), así como un menor grado de transporte de colesterol endógeno a la mitocondria. Además, la LH en respuesta a la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) estuvo significativamente aumentada en células pituitarias aisladas en cultivo.

Esta disrupción hormonal ha sido reportada en fetos, demostrando que el DEHP tiene efectos sobre etapas de desarrollo de las células de Leydig siendo que la producción de testosterona se ve seriamente afectada (Guo, et al., 2009).

En suma, el ácido 2-etilhexanoico, un metabolito de DEHP, potenció la producción de LH a través del estímulo con GnRH. Se observó que el DEHP ejerce un efecto dual, estimulando la función hormonal de la hipófisis y al mismo tiempo inhibiendo la esteroideogénesis por las células de la granulosa.

Si bien se están realizando investigaciones en mujeres y niñas sobre posibles efectos de los ftalatos sobre el eje reproductivo todavía no existen resultados categóricos al respecto (Scaglia, et al., 2009).

En particular se observó que el MEHP es el metabolito responsable de actuar como receptor/mediador de la señalización del estradiol, alterando la producción de óvulos (Latini, 2005).

4.2.3 Fetotoxicidad y Teratogénesis.

Otros efectos en animales de laboratorio han sido retardo en el crecimiento y malformaciones en los embriones de pollo o muerte de los embriones en caso de utilizar los ésteres sin dilución; se ha observado toxicidad en ratas recién nacidas cuando varios ésteres de ftalatos fueron administrados a ratas en gestación, durante varios días y a dosis más altas de 1000 mg/kg/día (Bustamante, et al., 2001).

En otros estudios, el DEHP fue directamente embriotóxico; en roedores disminuyó el crecimiento y desarrollo de los embriones a concentraciones mayores de 0.5%, lo que sugiere que por sí mismo es capaz de alterar el crecimiento normal y el desarrollo del embrión.

El DEHP indujo en ratones una deficiencia funcional del zinc durante el embarazo y produjo teratogénesis independiente de la activación de peroxisomas (Bustamante, et al., 2001).

Atraviesa la placenta ocasionando efectos fetotóxicos y teratogénicos (malformaciones urogenitales, cardíacas y hepáticas, abortos y defectos del cierre del tubo neural) que se potencian con sustancias químicas medioambientales, y especialmente con la cafeína (Takashima, et al., 2008).

4.2.4 Toxicidad pulmonar.

En dosis elevadas y por administración intravenosa en ratas, provoca toxicidad pulmonar (distrés respiratorio, edema agudo de pulmón e insuficiencia respiratoria mortal) en dosis de 200 a 300 mg DEHP/kg (Tickner, et al., 2001).

El DEHP inhalado tiene una penetración alta dentro de la región pulmonar, afecta la inducción de prostaglandinas y de tromboxanos en los pulmones por lo que incrementa el riesgo de inflamación de las vías aéreas superiores como sucede en el asma (Hoppin, et al., 2004)

En un estudio se cuantificó la cantidad de DEHP inspirado en niños prematuros que fueron mecánicamente ventilados y que estuvieron expuestos a dosis de 1 a 4,200 μg DEHP/h provenientes del tubo respiratorio. Después de la mejoría debida a la terapia respiratoria, los tres niños presentaron cambios patológicos en pulmones muy similares a los encontrados en enfermedades de la membrana hialina. Uno de ellos murió de neumotorax inmediatamente después de que fue ventilado, y a los otros dos, se les reemplazaron los tubos de PVC por tubos de acetato de vinil etileno. Este es el único estudio que existe de exposición de DEHP por dispositivos clínicos en humanos.

Algunas otras concentraciones de DEHP por exposiciones inhalatorias son estimadas por trampas de agua durante la terapia respiratoria (Tickner, 2001).

4.2.5 Nefrototoxicidad y Hepatotoxicidad.

Los ftalatos como el DEHP producen inhibición del metabolismo de los ácidos grasos en ratas, como resultado de la eliminación de la cadena respiratoria en las mitocondrias hepáticas, lo que representa un primer paso en el conocimiento del mecanismo de proliferación de peroxisomas hepáticos. El DEHP es hepatocarcinogénico en ratas y ratones y considerado como “proliferador de peroxisomas”. En los primates, la respuesta a estos proliferadores es mucho más baja que en los roedores, lo que indica que la carcinogenicidad del DEHP se puede esperar que sea baja en los humanos.

Por otro lado, en ratas el DEHP produce toxicidad subcrónica cuando se les administra por vía oral durante varias semanas, manifestándose hepatomegalia y cambios bioquímicos como incremento de la albúmina sérica y modificaciones de la razón albúmina/globulina, así como decremento del colesterol en ratas hembra.

Produce toxicidad renal con lesiones morfológicas y alteraciones funcionales como degeneración glomerular y tubular; quistes y fibrosis subcortical; hiperplasia tubular e insuficiencia renal. También afecta al hígado, principal órgano de acumulación y transformación metabólica del DEHP, alterando su estructura y función como fibrosis, degeneración vacuolar, colestasis; disminución e irregularidad en la síntesis de proteínas, lípidos y carbohidratos; hepatocarcinomas especialmente en roedores (Takashima, et al., 2008).

4.2.6 Cardiotoxicidad.

Se han encontrado efectos cardiacos agudos al incrementar las dosis de MEHP en cinco ratas que fueron inyectadas en la arteria femoral. Las ratas presentaron una disminuci3n constante y significativa en el ritmo cardiaco despu3s de una dosis total de 20-30 mg y un decremento en la presi3n arterial a dosis de 40-50 mg de MEHP lo que condujo a un paro cardiaco.

La cardiotoxicidad de DEHP ha sido confirmada por experimentos *in vitro* involucrando preparaciones de perfusiones de coraz3n y pulm3n de rata (Tickner, 2001).

Otros estudios han encontrado afecciones cardiol3gicas como tromboembolismo coronario y fibrosis mioc3rdica (Bustamante, et al., 2001).

4.2.7 Carcinogenicidad.

El DEHP causa tumores hepatocelulares en ratas y ratones de ambos sexos, que son dependientes al aumentar la dosis. El DEHP origina adenomas hepatocelulares en ratones machos en un intervalo de 98.5-1226 mg/kg por d3a, y presenta una incidencia creciente en ratas, en dosis de 146-789 mg/kg.

La agencia de los Estados Unidos de Norteam3rica para las sustancias t3xicas y el registro de enfermedades ha determinado que el DEHP de acuerdo con los datos obtenidos a partir de animales "Puede ser clasificado como carcin3geno de una forma relativamente anticipada".

Con base en los mecanismos de acción del DEHP, la Agencia Internacional contra el Cáncer, recientemente ha reclasificado al DEHP a la “Clase C” como no clasificable por su carcinogenicidad en humanos; mientras que otras autoridades han quitado al DEHP de la lista de carcinógenos humanos, debido a que las proyecciones en humanos no son contundentes.

Aunque aún existe debate en cuanto si el mecanismo por el cual el DEHP causa cáncer de hígado en animales puede ser proyectado a humanos.

En 1996 se encontró un incremento de células mononucleadas que originan leucemia en ratas en dosis de 146.6 mg/kg por día, durante 104 semanas (Tickner, et al., 2001).

De manera general se puede decir, que cuantificar la magnitud de riesgo humano a la exposición a DEHP es muy difícil por la variabilidad de respuestas entre los distintos tejidos, la susceptibilidad individual y las sensibilidades distintas relacionadas con la edad. Cómo se puede observar en la Tabla XI, los datos obtenidos en animales de experimentación demuestran una amplia gama de efectos tóxicos (Ortega, et al., 2002).

Tabla XI. Efecto toxicológico del DEHP sobre sistemas y órganos

Órgano	Efecto	Especie	Dosis	Duración
Ovarios	Supresión o retraso de la ovulación, supresión de la producción de estradiol, ovarios poliquísticos.	Rata	2g/kg/día en alimentación.	3 a 12 días
Pulmones	Dolores pulmonares, cambios patológicos análogos a enfermedad de la membrana hialina.	Neonatos	0.001-4.2 mg/hora a través de ventilación artificial.	12 a 30 días
Corazón	Disminución del ritmo cardíaco y la presión sanguínea.	Rata	Dosis total arterial: 20 mg MEHP (índice corazón); 75 mg MEHP (presión sanguínea).	Corto plazo - dosis cada minuto
Riñones	Reducción de la creatinina (medida de la función del riñón); cambios císticos.	Rata	2 mg/kg, 3 veces a la semana en ayunas.	1 año
Feto/embrión	Muerte fetal, encefalia, abertura de los tubos neurales.	Ratón	1000mg/kg/día en ayunas.	2 días

Continuación **Tabla XI.**

Órgano	Efecto	Especie	Dosis	Duración
Hígado	Anormalidades en la histología, reducción en la función del hígado Hepatocelular Adenoma.	Mono Rhesus (inmaduro) Rata	No directamente medido: administración intravenoso. De la sangre de las bolsas de PVC a exposición humana, dosis total estimada 87.5-290.0 mg. 146.6mg/Kg/día en ayunas.	1 año 1 04 semanas
Testículo	Atrofia testicular y degeneración Daño histológico en las crías. Atrofia testicular y epidemial y agénesis, hipospadias.	Rata Rata	0.9 y 1.9g/kg/día en ayunas. Aprox. 3,0-3.5 mg/kg/día en agua 750 mg/kg/día en ayunas.	90 días Día 1 de gestación a 21 después de entrega Día 14 de gestación a día 3 de nacimiento
Células testiculares en cultivo	Células de Sertolli /no diferenciación de los gonocitos.	Rata (neonatal)	27 µg/L concentración de MEHP en cultura media.	48 horas

(Tomado de Health Withouth Harm, 2000)

CAPÍTULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Actualmente tiende a reconocerse que algunos ftalatos como el DEHP tienen poca actividad como carcinógeno, y aunque cuentan con la aprobación de la FDA, la EPA, la Farmacopea Europea y comités científicos de Europa, algunos organismos internacionales han solicitado su cambio de categoría a una de menor riesgo (Plastivida, 2000).

Sin embargo, dado que la concentración de DEHP presente en envases farmacéuticos y dispositivos clínicos depende en gran medida de la velocidad con la que éste compuesto se desprende de los productos plásticos, del tipo del solvente y de la interacción con el medicamento, hay que continuar otros estudios que evalúen los efectos de estas sustancias y sus metabolitos en virtud de que, como se mencionó anteriormente, se han encontrado efectos sobre los procesos reproductivos a través de mecanismos de disrupción endocrina en varias etapas críticas del desarrollo sexual masculino en animales, al comportarse los ftalatos como sustancias antiandrogénicas (National Toxicology Program, 2001).

La toxicidad del DEHP y sus metabolitos ha sido exhaustivamente investigada en animales de experimentación, pero sólo parcialmente en la especie humana. La magnitud e importancia de los resultados encontrados en diversas especies animales

especialmente durante la fase gestacional y primeras épocas de vida, ha generado inquietud y preocupación en la comunidad científica, a pesar de que, obviamente, los hallazgos tóxicos aun no pueden considerarse extrapolables a los humanos.

La exposición por procedimientos médicos se debe principalmente a la fabricación con PVC de accesorios o equipo médico que son empleados regularmente en todo el mundo. Dentro de estos se pueden considerar desde los vendoteles hasta los equipos de transfusión y diálisis, implantes, tubos nasogástricos y otros en los cuales hasta el 40 % del peso total de los materiales que constituyen estas partes o equipos contienen ftalatos, generalmente el DEHP. En vista de que los ftalatos se desprenden de la superficie del PVC, los pacientes pueden exponerse a éstos a través, por ejemplo, de los fluidos biológicos; siendo este último la exposición más común (Bustamante, et al., 2001).

Por lo anterior, se sugiere limitar la exposición de DEHP en aparatos médicos para reducir riesgos en la salud; también sería recomendable que se restringiera el uso de DEHP en dispositivos médicos empleados a largo plazo; debido a que la migración de DEHP se encuentra en mayor proporción provocando que ciertos grupos de pacientes experimenten un riesgo de desórdenes de desarrollo y reproductivos para sí mismos o su descendientes, siendo los casos de mujeres embarazadas y neonatos (Health Harm Without Harm, 2002).

Hoy en día la industria de los dispositivos médicos está buscando la manera de sustituir al DEHP como plastificante; aunque los niveles de éstos pueden ser reducidos fácilmente de la superficie para evitar la migración del PVC mediante un pretratamiento: el cual consiste en favorecer la migración a ciertas temperaturas con cierto tipo de disolventes antes de que los envases o dispositivos clínicos sean empleados en la industria farmacéutica o en los dispositivos clínicos; lo cuál implicaría evitar el cambio del tipo de plastificante (Ito, et al., 2005).

En la actualidad existen además de ésta última, un sin fin de soluciones técnicas para algunos de los problemas que presenta el DEHP y otros plastificantes, tales como: la evaporación o degradación de ellos debido a su volatilidad o susceptibilidad a la radiación ultravioleta (UV), el filtrado de los plastificantes a un medio líquido polar y no polar, la migración (cualquier método por el cual el componente sale del material a una fase gaseosa, líquida o sólida) de los plastificantes a otras sustancias poliméricas y circundantes, la lubricación insuficiente a temperaturas por debajo de cero y sus efectos carcinogénicos sobre un numeroso grupo de organismos vivos (Rahman, et al.,2004).

Las principales soluciones técnicas se han centrado en las diversas aplicaciones de los materiales, tales como:

1) Reducir la migración de los plastificantes. Se han desarrollado diferentes estrategias para reducir el filtrado de los plastificantes en fluidos fisiológicos, así como en diferentes disolventes orgánicos e inorgánicos y en medios sólidos o gaseosos.

Estas técnicas varían respecto a su nivel de complejidad y costo. Algunos de estos métodos han reducido de manera satisfactoria la migración:

a) Modificación superficial:

- Ya sea transformando el polímero para que presente un mayor entrecruzamiento de la superficie, cambiando la naturaleza de la superficie hidrofílica/lipofílica o utilizar un recubrimiento en la superficie.
- Emplear plastificantes poliméricos y oligoméricos. Los plastificantes poliméricos son productos de poliéster que resultan de la reacción de poliácidos y polioles o alcoholes polihídricos, tienen una gran ventaja debido a su baja volatilidad intrínseca por lo que son estudiados como candidatos para reemplazar a los plastificantes tradicionales. Los plastificantes poliméricos pueden diseñarse para ser altamente compatibles con el polímero huésped, sin embargo, suelen ser caros y tienen una baja eficiencia de plasticidad comparada con los plastificantes tradicionales (Krauskopf, 2003).

- Uso de plastificantes alternativos. Se han desarrollado plastificantes que ofrecen una mejor compatibilidad con los polímeros, otros muestran una disminución en la migración. Sin embargo, la información toxicológica de muchos de estos plastificantes es todavía desconocida, la mayoría son caros y las propiedades mecánicas que proporcionan son diferentes a las ofrecidas por los plastificantes tradicionales.
- Manejar polímeros alternativos. Entre ellos las poliolefinas, las cuales necesitan de una pequeña cantidad de aditivos (debido a su flexibilidad) y EVA (acetato de etilen vinilo) que no necesita de plastificantes. En los plásticos de uso médico, las alternativas son los poliésteres, el poliuretano y la silicona.

2) Curado térmico y evaporación de los plastificantes. Las investigaciones actuales están enfocadas en el análisis de los mecanismos de evaporación de los plastificantes para encontrar nuevos plastificantes estables a altas temperaturas.

3) Reducción de la exposición. Muchos de los estudios recientes sobre la reducción del filtrado están enfocados en los extractos orgánicos. La modificación superficial de PVC con polietilenglicol (PEG) reduce de manera satisfactoria el filtrado de DEHP en tres disolventes orgánicos diferentes.

También se ha encontrado que los recubrimientos con parafina y complexon podían mejorar la biocompatibilidad del PVC. De la misma forma, los plastificantes poliméricos ofrecen una buena resistencia a la migración en un gran número de disolventes, por lo que reducen la posibilidad de la exposición ambiental (CIMTAN, 2008).

4) Reducir la inflamabilidad. Se han desarrollado plastificantes nuevos y modificados para proporcionar propiedades no inflamables a los polímeros.

5) Mejorar la estabilidad ultravioleta.

6) Plastificantes para polímeros biodegradables. Los citratos, polialcoholes, glicerina, y el trietilenglicol son algunas alternativas, pero actualmente se encuentran bajo estudio, también están bajo investigación los plastificantes estables a alta temperatura para proporcionar materiales que reúnan las condiciones de trabajo demandadas. Con el gran desarrollo en el mercado de los polímeros biodegradables, la investigación de los plastificantes se ha centrado en materiales pertenecientes a la lista de materiales considerados como seguros por la FDA y que sean capaces de proporcionar flexibilidad a los polímeros (FDA, 2001).

7) Plastificantes biodegradables. Con el fin de hallar una toxicidad más baja de los plastificantes, se ha desarrollado uno nuevo derivado del aceite de soya modificado

consiguiendo que sea compatible con el PVC, además ofrece mas facilidad para estirarse en comparación con sus homólogos derivados del petróleo.

El nuevo plastificante es capaz de proporcionar una elevada estabilidad térmica a diferencia de muchos plastificantes sintéticos como el DEHP. También se ha desarrollado un nuevo plastificante benzoato, BenzoflexR 2888, como alternativa a los ftalatos (Special Chem, 2003).

Se han buscado estas alternativas porque el mercado de los plásticos derivados del petróleo podría estar limitado en el futuro debido al inevitable crecimiento del precio del crudo y a la contaminación provocada por la no degradación (Mo, et al.,2000).

Es por esto, que las investigaciones se han centrado en plásticos biodegradables a partir de fuentes renovables, como la celulosa, proteínas aisladas de la soya (SPI) y almidón (Zhang, et al., 2000).

El SPI termoplástico ha llamado la atención, debido a que sus técnicas de proceso termomecánico son simples y efectivas para preparar materiales biodegradables (Wu, et al., 2001).

Las condiciones de procesamiento del SPI termoplástico incluyen temperatura, presión y tiempo de calentamiento. De la misma forma, se han estudiado plastificantes como el agua/glicerina y mezclas con almidón (Otaigbe, et al., 2000).

Para mejorar la resistencia al agua de la proteína termoplástica, se ha investigado la mezcla SPI con refuerzos de polifosfato.

En otro trabajo realizado por el departamento de Química de la Universidad de Wuhan (China) se prepararon una serie de hojas termoplásticas a partir de una proteína aislada de soya con varios contenidos de etilenglicol (EG).

Se estudiaron los efectos del contenido del plastificante EG y el proceso termoplástico sobre la estructura, morfología, propiedades mecánicas y resistencia al agua.

En dicho estudio, se llegó a la conclusión de que las hojas de SPI con EG como plastificante se moldean por compresión de manera satisfactoria, bajo una presión de 15MPa a 150°C durante 1 min., la hojas transparentes resultantes presentaban una buena resistencia a la tensión, elongación, resistencia al agua y termoestabilidad. Por tanto, el SPI en películas u hojas se puede emplear como material para el envasado de alimentos y en el campo médico (Wu, et al., 2001).

Existen otros estudios en donde se comparan los plastificantes sin ftalatos con los ftalatos tradicionales (DEHP por ejemplo). La investigación determina los criterios requeridos para que el plastificante sea incluido como alternativa. Los resultados establecen que ninguno de los plastificantes con ftalato examinados parece cumplir los requisitos.

En esta misma investigación se pone de manifiesto el uso de los citratos en PVC para aplicaciones médicas y alimenticias, puesto que el ácido cítrico es un producto natural. El grupo hidroxilo sencillo sobre el ácido cítrico está esterificado con un ácido orgánico y los tres grupos ácido están esterificados con alcoholes de alta masa molecular, empleados comúnmente como plastificantes (Krauskopf, et al., 2003).

Entre los plastificantes estudiados para polímeros biodegradables se encuentran:

- Citratos (clasificados como ésteres biodegradables). Han llamado mucho la atención como plastificantes de biopolímeros, entre ellos se encuentran; trietil, tributil, acetiltriethyl, acetiltributil citrato.

- Polioles
 - Glicerina o trietilenglicol (TEG): son apropiados para la industria alimenticia, aunque presentan una elevada permeabilidad al vapor de agua.

 - Plastificante a base de aminas: empleado para el envasado de comida.

 - Anhídrido 2-octenil succínico: el cuál también puede ser empleado en las industrias química y papelera como inhibidor de la corrosión de la fase oleosa.

Finalmente, existen estudios donde se detallan nuevos procesos para fabricar de manera continua películas a partir de una proteína contenida en la leche, éstas podrían emplearse en recubrimientos comestibles, pues es resistente al agua sobre varios productos.

De manera adicional, esta proteína también podría aprovecharse como componente funcional en productos no alimenticios, que incluyen adhesivos, materiales de acabado para papel, textiles y pinturas (Core, et al., 2005).

Actualmente existen algunas patentes que manejan composiciones biodegradables. Una de ellas, proviene de la empresa japonesa AICA KOGYO Co. LTD.: JP2005103783-A publicada el 21 de abril de 2005. La innovación es que los componentes contienen una capa adhesiva formada por una resina biodegradable, cuyo uso potencial es en el envasado de alimentos, contenedores y etiquetas de bebidas.

La ventaja que presenta, es que los componentes que recubren el papel son biodegradables y ecológicos, sin la presencia de plastificantes como el ftalato de dibutilo o el DEHP (Aica Kogyo Co. LTD., 2005).

Otra patente interesante en lo que respecta a composiciones poliméricas biodegradables, es JP2002155264-A, publicada por la empresa japonesa DAINIPPON INK & CHEM INC. el 28 de mayo de 2002, donde se hace uso de una dispersión acuosa tipo sellante que carece de ftalatos y podría ser empleada en lugar de envolturas de PVC para alimentos.

La composición adhesiva es sensible a la presión, motivo por el cual puede ser aprovechada en el etiquetado, está constituida por una resina termoplástica, una sellante, un plastificante sólido y un agente dispersante.

La ventaja de esta patente es que la composición adhesiva no contiene ftalato de dicitohexilo o DEHP y presenta buenas propiedades como recubrimiento aunque existe pérdida de sus propiedades elásticas (Dainippon Ink & Chem INC., 2002).

Una patente más es la WO2005063585-A1, de la empresa ARBE SRL., publicada el 14 de julio de 2005. En ella se describe una caja contenedora y dosificadora de alimentos, como especias.

La caja consta de una lámina de cartón recubierta con una película protectora de material vegetal apropiado para el contacto con alimentos, con orificios para la dosificación de los mismos.

Dicha caja es completamente biodegradable ya que está elaborada a base de material tipo celulosa y además no contiene ningún componente polimérico.

La caja permite preservar la fragancia original de los productos envasados durante largo tiempo, su concepción es sencilla de uso fiable y versátil y relativamente barata, no expone sus productos a la luz, por lo que no se altera la calidad del alimento. La caja es impermeable al escape de los constituyentes aromáticos y de las especias contenidas en ella (ARBE SRL., 2005).

Nuevas patentes que caben destacar son las que utilizan polioles como alternativa al uso de ftalatos. Una de ellas es: EP1226934-A publicada el 31 de julio de 2002 por la empresa MITSUI TAKEDA CHEM INC., que consiste en una lamina adhesiva que contiene poli(isocianato) y poliol/poliéster. El poliol/poliéster contiene ácido naftaleno dicarboxílico y éster alquílico como componente ácido.

El adhesivo se utiliza para la manufactura de material de envasado de alimentos, bebidas y productos farmacéuticos, inclusive es útil en aplicaciones industriales; como en componentes electrónicos como discos duros (Mitsui Takeda Chemicals INC., 2002).

La patente EP1253134-A de MITSUBISHI GAS CHEM CO. INC., publicada el 30 de Octubre de 2002, emplea un nuevo monómero para la producción de polímeros, el cuál puede ser útil en la manufactura de materiales médicos y recubrimientos de

hospitales. Presenta grupos funcionales vinil-polimerizables y grupos hidroxilos terciarios.

El polímero se utiliza como componente principal en envases para comida, materiales médicos incluidos lentes de contacto, vasos sanguíneos artificiales, catéteres, membranas para materiales dentales, entre otros.

La ventaja es que al contener un grupo hidroxilo terciario, el polímero funcional presenta simultáneamente una reactividad moderada y carácter hidrófilo. Además, el contenido en agua del hidrogel puede ser regulado como se desee mediante el contenido del grupo terciario hidroxilo. El polímero es útil para aplicaciones en materiales médicos gracias a la hidrofiliidad de su superficie (Mitsubishi Gas Chem Co. Inc., 2002).

En lo que respecta a las diversas regulaciones con relación al empleo de DEHP en dispositivos clínicos y envases farmacéuticos, podemos afirmar que mientras la FDA sugiere tomar precauciones para limitar la exposición a DEHP en humanos en desarrollo (fetos y neonatos); indicando utilizar dispositivos elaborados con otros materiales, la Unión Europea no limita el uso de DEHP en dispositivos médicos hasta que exista información documentada en cultivos de células humanas.

En contraste con nuestro país, en donde no existe una decisión contundente con respecto a su uso.

Las opiniones de la Unión Europea y de los Estados Unidos de Norteamérica son contradictorias, ya que por una parte no sólo hay evidencias que indiquen efectos adversos en humanos luego de la exposición a DEHP en dispositivos médicos y en envases farmacéuticos, sino que, gracias a estos dispositivos médicos que contienen DEHP se logran salvar muchas vidas cada día, sobre todo a nivel intrahospitalario.

Por otra parte, como la seguridad y/o eficacia de un producto farmacéutico se ve alterada cuando el DEHP migra del envase de PVC al fármaco y por todos los efectos adversos en la salud humana es de vital importancia eliminar el uso de materiales que contengan PVC-DEHP en los centros de salud (Ortega, et al., 2002).

Además de las opciones técnicas que permitirán emplear otro tipo de plastificantes o de polímeros como alternativa al PVC plastificado con DEHP; los responsables de la manufactura de medicamentos o dispositivos clínicos podrían llevar a cabo planes estratégicos; los cuáles se sugieren a continuación:

Este diseño consiste principalmente en establecer una prueba del fármaco con el sistema contenedor/cierre en el que se evalúe la cantidad de DEHP migrado, con la finalidad de fabricar envases que cumplan con los prerrequisitos establecidos y no lleguen alterar la composición del fármaco o el contenido del dispositivo clínico. Aunque podría resultar difícil, puesto que el universo de productos farmacéuticos es extenso y las condiciones del contacto del material/producto varían, a grandes

rasgos se han establecido esquemas de planeación que contengan los siguientes puntos:

1. Producción y composición. Se trata que el solicitante (aquél que manufactura el producto farmacéutico o el dispositivo clínico) especifique la composición de los materiales del producto a envasar, así como las relaciones del material a incluir durante el proceso de fabricación, esto es para evitar el contacto de productos farmacéuticos y materiales los cuales pueden ser potencialmente contaminantes químicos.
2. Conformidad. Pretende realizar pruebas que involucren el contacto de los materiales especificados, investigando si se encuentran aprobados por los compendios del país correspondiente y que cumplan con los requisitos establecidos en la farmacopea.
3. Estudios de extracción. Se espera que el solicitante proporcione el total de sustancias que pueden extraerse y que son permisibles al contacto con los materiales.
4. Estudios de migración. El fabricante facilitará el total de sustancias finales presentes en el producto farmacéutico y los niveles de sustancias permisibles acumuladas después de las condiciones de tratamiento del producto. Estas especificaciones se encuentran en manuales, en caso contrario, es decir,

cuando el solicitante no cumpla con estos requisitos, tiene la obligación de justificarlos mediante las condiciones bajo las cuales el estudio de la migración fue realizado.

5. Interpretación de los datos del estudio de la migración y/o de la extracción (ensayo toxicológico). Pretende que el solicitante interprete la migración y/o la extracción y estudie el total de sustancias lixiviadas (presentes en el producto farmacéutico) en términos del impacto toxicológico y de acuerdo a las concentraciones halladas, puede dictaminar cómo se va a emplear el producto farmacéutico.
6. Información auxiliar. Realización de guías para proporcionar la información adicional (por ejemplo, ensayos toxicológicos y/o biológicos) datos que pueden apoyar los fundamentos químicos o toxicológicos (Jenke, 2006).

Otra opción consiste en instaurar y coordinar un plan para inicialmente reducir y finalmente eliminar los productos con PVC-DEHP en todos los centros sanitarios. El cual debe constar de las siguientes fases:

1. Identificación de materiales sanitarios que contengan DEHP/PVC.

Es conveniente realizar un inventario completo y exhaustivo de todos los dispositivos y materiales de uso sanitario y equipos complementarios que contengan PVC-DEHP (Ortega, et al., 2002).

En la tabla V se describieron la mayoría de productos de uso médico que contienen PVC y por ende DEHP. En casos de duda se debe consultar con los proveedores y fabricantes para que aporten los documentos oficiales pertinentes.

Al mismo tiempo se debe solicitar los catálogos de productos libres de PVC plastificados con DEHP para futuras adquisiciones (Federation Swedish County Councils, 2000).

2. Contemplar alternativas al PVC que no contenga DEHP

Las prioridades de reducción deberían estar basadas en:

- a) El potencial para la exposición de pacientes a DEHP.
- b) El potencial de que el producto de PVC sea incinerado.
- c) El volumen de empleo de PVC.
- d) La disponibilidad de productos alternativos.

Considerando todos estos elementos, quedaría establecido un plan de prioridades de la siguiente forma:

- I. En primer lugar, sustituir todos los productos de asistencia médica de PVC que cuenten con alternativas, sobre todo dentro de unidades de cuidados intensivos, hospitales o secciones de maternidad, y de pediatría.

Esto es debido a que, la exposición a DEHP sobre todo durante la etapa fetal, neonatal e infantil, es preocupante, ya que suelen exponerse a niveles incluso superiores a los que causan daño en animales. Aunque algunas alternativas al PVC-DEHP pueden ser más caras, los hospitales, pueden asumir perfectamente su eliminación para proteger a estos pacientes vulnerables (FDA, 2001).

II. Retirar progresivamente la compra de utensilios que contengan PVC.

Los productos de asistencia médica de PVC deberían ser la primera prioridad en la reducción y eliminación debido a la exposición potencialmente significativa al DEHP de los pacientes y por su probable incineración al acabar su uso.

III. Comprar nuevos productos médicos sin PVC.

Los productos de asistencia médica de PVC disponibles se agrupan en cinco amplias categorías:

- ❖ bolsas,
- ❖ tubos,
- ❖ guantes,
- ❖ bandejas o kits,
- ❖ catéteres.

Las bolsas (el 42,5%), tubos (el 43,0%), y guantes (el 12,5%) suponen el 98% del PVC disponible en los productos de asistencia médica (Schlechter, 2000).

A continuación se describen los más importantes:

a) *Bolsas de PVC*. Las alternativas de bolsas libres de PVC están en el mercado a un costo competitivo para multitud de productos i.v. (catéteres, bolsas y tubos), plasma, plaquetas, fórmulas enterales y parenterales.

Para bolsas de concentrado de hematíes hay sólo una alternativa disponible.

Una consecuencia no planeada de DEHP liberado en las bolsas de PVC es que éste prolonga la vida media de los hematíes almacenados.

La FDA no regula el DEHP como un aditivo para los hematíes. La alternativa como plastificante usada en las bolsas de concentrado de hematíes es un citrato. Los citratos, de hecho, tienen una larga historia de empleo como conservador de la sangre.

La vida de los hematíes en las bolsas con citrato como plastificante es muy similar a las que utilizan DEHP. Aunque la desventaja consiste en que los precios de

bolsas libres de DEHP son ligeramente más altos.

b) Tubos de PVC. Los tubos y catéteres son los elementos que más tiempo están en contacto durante los tratamientos (de 3 a 7 días). El paciente está expuesto no solo a la liberación de DEHP, sino también a la posibilidad de que se rompan. Por estos motivos la mayoría de catéteres umbilicales y tubos nasogástricos están fabricados en PVC. Investigaciones recientes sugieren que niveles significativos de DEHP pueden migrar incluso dentro de las primeras 24 horas en los tubos nasogástricos. Se ha demostrado que la porción intragástrica presentaba la mitad de plastificante que el resto del tubo, dato que permitió su sustitución por tubos de poliuretano (Health Care System, 2000).

Las alternativas libres de PVC más usadas contienen alguno de los siguientes polímeros: silicona, polietileno, polipropileno y poliuretano. Son buenos competidores desde el punto de vista técnico y funcional, pero aún son más caros que los productos con PVC. La industria del plástico está haciendo importantes esfuerzos para conseguir polietilenos y polipropilenos a costo competitivo (Federation Swedish County Councils, 2000).

c) Guantes de PVC. El PVC se usa principalmente en la fabricación de guantes para exámenes de exploración y tiene poca demanda de mercado como guante quirúrgico. En las alternativas, el látex es el material dominante en la fabricación de guantes de examen. Sin embargo, las preocupaciones por las alergias a látex han

conducido a hospitales y fabricantes a considerar la posibilidad de utilizar materiales diferentes. Mientras que los guantes de nitrilo son más caros que los de látex y PVC, si las compras son grandes el costo es competitivo.

Los productos médicos plantean el desafío más grande a la reducción debido a la carencia de conocimiento de su contenido en PVC y de la disponibilidad de alternativas claras.

El primer uso que se ha dado al PVC en productos duraderos médicos es como plástico que recubre aparatos y pruebas diagnósticas. Como estos productos duraderos médicos tienen una vida de empleo más larga que el resto de productos médicos de PVC desechables como los productos i.v. (catéteres, bolsas, tubos) y causan poca exposición a DEHP, constituyen en el plan de reducción un objetivo secundario.

Una primera intervención en este grupo será reducir el empleo de productos que para su fabricación o conservación utilicen estos plásticos (Tabla XII).

Alternativas sin DEHP

- ✓ Productos sin PVC. Los principales productos incluidos en este grupo son la silicona, el polietileno y el polipropileno.

Estos productos tampoco contienen cloro y en caso de ser incinerados no generan dioxinas ni furanos. Además, no contienen plastificantes y se evitan los riesgos de su liberación.

- ✓ Productos sin DEHP. Las alternativas de plastificantes son los citratos y trimelitados.

Ambos pueden liberarse del PVC aunque en porcentajes diferentes, según la naturaleza de la solución de la bolsa. Los citratos son menos peligrosos que el DEHP, ya que incluso se utilizan como aditivos alimentarios. Hacen falta más estudios sobre la seguridad/peligro del trimelítico, aunque algunos trabajos indican que el anhídrido trimelítico se libera menos que el DEHP.

Los trimelitados se producen por la esterificación de un tipo de alcohol con anhídrido trimelítico (TMA) el cual tiene una estructura similar a los anhídridos ftálicos, con la excepción de que contiene un tercer grupo funcional en el anillo aromático

El empleo de estas alternativas solamente es un paso intermedio, pues persiste el impacto negativo medioambiental asociado a la eliminación del PVC, debido a que al ser incinerado libera HCl al ambiente, así como dioxinas y furanos (Ortega, et al., 2002).

3. Establecer una reglamentación política y empresarial.

Se debe crear una política sanitaria para reducir y eliminar el ftalato contenido en el PVC lo que reflejaría la voluntad decidida y el apoyo de los órganos de dirección de salud en mejorar la calidad.

Se ha demostrado que la correcta planificación y la inversión temporal en educación del personal sanitario es un paso fundamental para reducir y eliminar el DEHP del PVC, mismo que sugiere educar a todos los niveles profesionales implicando a los proveedores (fabricantes, distribuidores y vendedores) a la necesidad de un mercado libre de DEHP, para ello se puede recurrir a la organización de talleres, cursos y conferencias dirigidos a los profesionales sanitarios, lo que ayudaría a concientizar sobre los efectos adversos y tóxicos del DEHP en el PVC (Centers for Diseases Control and Prevention, 2001).

Además convendría empezar por un hospital concreto y convertirlo en modelo a imitar en los restantes centros sanitarios.

La industria sanitaria, ante la coherencia de las administraciones políticas y/o empresariales en el respeto a la salud medioambiental, debe destinar más recursos económicos para el desarrollo y avance de alternativas libres de DEHP (FDA, 2001).

Tabla XII. Alternativas para sustituir productos fabricados con PVC.

Productos	Fabricantes	Página web	Material	Comentarios
Bolsas para sangre	Baxter Healthcare Fenwal Division	www.baxter.com	Polyolefin.	Bolsas para plaquetas, plasma fresco, congelado.
Diálisis peritoneal	B. Braun McGaw	www.braunusa.com	Polipropileno (PP)/ Polietileno (PE) comonomérico.	Contenedores rígidos de diálisis peritoneal.
	Fresenius Medical care	www.fmc-ag.com	Biofine laminate (incluye polipropileno).	Sólo disponible en Europa.
Bolsas de alimentación enteral	CORPAK MedSystems	Corpakmedsystems.com	Nylon, Etilen Vinil Acetato (EVA). Polietileno laminate.	Bolsas de alimentación enteral.
Soluciones i.v.	B. Braun McGaw	www.braunusa.com	PP/ PE copolimérico, poliéster elastomer laminate.	No puede soportar la esterilización.
	CharterMedical	www.chartermed.com	EVA, Alcohol de Etilen Vinilo (EVOH), EVA laminate.	
	Cryovac Seated Air Corp	www.sealedair.com	Poliéster/PP copolimérico y PE laminate.	
Productos para terapia respiratoria	Baxter Healthcare	www.baxter.com	PE.	Circuitos del ventilador (CV).
	DHD Healthcare	www.dhd.com	Silicona.	Mascaras de aerosol.
	Ruschinc	www.ruschinc.com	Caucho negro.	Circuitos del ventilador reutilizables (CVR).
	SIMS Portex	www.portexuse.com	Caucho rojo o silicona.	Tubos endotraqueales.
	VacuMed	www.vacumed.com	PE EVA Poliéster elastómero	Máscaras y tubos, anestesia y aerosol terapia. CV CVR

(Tomada y modificada de Ortega, et al., 2002).

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

La exposición a PVC-DEHP genera efectos adversos en el sistema reproductor masculino y toxicidad pulmonar, cardiovascular, renal, hematológica, hepática, entre algunas otras que también son de consideración, tal como la exposición fetal por patologías crónicas maternas (teratogénesis).

Dichos efectos están relacionados fundamentalmente a su metabolito MEHP y en menor grado al DEHP.

Quienes están expuestos a dosis potencialmente tóxicas es aquella población que precisa tratamientos médicos intensivos (ECMO, hemodiálisis, técnicas de ventilación asistida, bypass cardiopulmonar, transfusiones sanguíneas, terapia endovenosa y la administración repetida de fármacos lipídicos, y NPT).

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª Edición establece que los envases primarios empleados en la industria farmacéutica y en los dispositivos clínicos deben de estar diseñados de tal manera que el contenido pueda extraerse apropiadamente, según el uso del producto; proteja el contenido de cualquier pérdida o cambio y no ejerza alguna interacción física y/o química que pueda alterar la calidad del mismo, el cuál a su vez, no debe ser tóxico, es precisamente por éste último motivo, que el DEHP contenido en dichos envases debe ser reemplazado pertinentemente.

La toxicidad que ocasiona el DEHP se puede evitar mediante la reducción o eliminación del mismo; a través de varias alternativas, que van desde la sustitución del DEHP como plastificante; o el reemplazo del PVC por siliconas, polietilenos, polipropilenos y poliuretanos, hasta planes estratégicos para la reducción y eliminación del DEHP.

En cuanto a la regulación sanitaria en los Estados Unidos Mexicanos se refiere, se recomienda a las autoridades sanitarias competentes y a todas las asociaciones profesionales médicas que adopten las medidas necesarias para la rápida reducción y/o eliminación del DEHP presente en envases y dispositivos clínicos que contienen DEHP-PVC. En caso contrario, se incita a establecer normas y/o estatutos que establezcan los límites permitidos para el uso de DEHP como plastificante en la fabricación de envases y dispositivos clínicos.

El Químico Farmacéutico Biólogo como profesional que colabora con el equipo para la preservación y recuperación de la salud tiene la obligación de proteger a todo paciente, especialmente a los segmentos más vulnerables de las exposiciones de sustancias potencialmente tóxicas derivadas de la *praxis* profesional; promoviendo las medidas alternativas que puedan emplearse; así como, realizando más estudios epidemiológicos, toxicológicos y clínicos para conocer con mayor evidencia científica los efectos adversos en la exposición humana del DEHP a largo plazo.

CAPITULO VII. BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Aica Kogyo Co. LTD., Paper coated components such as packing material, has adhesive layer containing biodegradable resin composition. 2005; (JP2005-103783A).
- ❖ ANIQ. Asociación Nacional de la Industria Química. Estudio Estratégico “Ciclo de Vida del PVC”, Diciembre 2006.
- ❖ ARBE SRL. Box for containment and dosed distribution of e.g. spices, comprises cardboard sheet coated with protective film of vegetable material on inside turn and hole that is closed in hermetic way to assure integrity of packaged product. 2005; (WO2005063585-A1).
- ❖ Bustamante Montes, Lilia Patricia; Lizama Soberanis Beatriz; Vázquez Moreno, Flavio; García Fábila, Ma. Magdalena; Corea Téllez, Kira Susana; Olaiz Fernández Gustavo; Borja Aburto Víctor Hugo; “Exposición infantil a plastificantes potencialmente tóxicos en productos de uso oral”. Salud Pública de México. Vol. 46, No. 6, 2004.
- ❖ Bustamante, Olaiz Fernandez, Gustavo y Vázquez Moreno Flavio. Ftalatos y efectos en la salud. Rev, Int. Contam. Ambient. Vol. 17 No. 4, 205-215, 2001.
- ❖ Center for Devices And Radiological Health. U.S. Food And Drug Administration. Safety Assessment of Di (2- ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical Devices, 2008
- ❖ Centers for Diseases Control and Prevention. National Center for Enviromental Health. National Report on Human Exposure to Enviromental Chemicals, Atlanta, March, 2001.

- ❖ CIMTAN. Círculo de Innovación en materiales, tecnología aeroespacial y nanotecnología. Parque científico de la Universidad Carlos III de Madrid, Leganés Tecnológico. “Alternativas a los ftalatos en adhesivos y tintas” Informe de Vigilancia tecnológica, Junio 2008.
- ❖ Core J. Edible. Water-resistant film from milk protein. Agricultural Research. Vol. 53 No. 11, 2005.
- ❖ CSTE. Comité Científico de Toxicidad, Ecotoxicidad y Medio Ambiente de la Comisión Europea, 2001
- ❖ Dainippon Ink & Chem INC. Heat-sensitive delayed tack type aqueous dispersion pressuresensitive adhesive composition for labels comprises thermoplastic resin, tackifier resin, solid plasticizer, and dispersant for it. 2002; (JP2002-155264).
- ❖ Environmental Protection Agency (EPA) Reproductive Toxicity Risk Assessment Guidelines. Disponible en el World Wide Web en <http://www.epa.gov/incea/raf/pdfs/repro51.pdf>
- ❖ European Union Risk Assessment Report. Institute Health and Consumer Protection “European chemicals bureau for bis(ethylhexyl) phthalate”, Vol. 80, 2008.
- ❖ Federation Swedish County Councils, PVC in the Swedish Healthcare System. Stockholm, 2000.
- ❖ FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9a. Edición, 2009.
- ❖ FDA. Food and Drug Administration Safety Assessment of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Rockville, MD, Sept. 2001

- ❖ Guo Xin Hu; Qing-Quan Lian; Ren Shan Ge; Dianne O. Hardy; Dianne O. Hardy; y Xiao-Kun L. Phthalate- induced testicular dysgenesis syndrome: Leydig cell influence. Trends Endocrinal Metab. Vol.20, No.3, 2009.
- ❖ Hauser R.; Meeker JD; Park S; Silva MJ; Calafat A.M. Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. Environ Health Perspect Vol.112, 2004.
- ❖ Hanser R. Enviromental Organochlorides and semen quality: results of a pilot study. EHP 110, 2009
- ❖ Health Care Without Harm. Resumen del informe: El uso del DEHP (di(2-etilhexil)ftalato) en los productos hospitalarios de PVC: Exposición, Toxicidad y alternativas, 2002.
- ❖ Health Care Without Harm. Campaign for Environmentally Responsible Health Care. Riesgos Sanitarios, 2004.
- ❖ Hoppin J.A.; Utmer R.; London SI.; Phthalate exposure and pulmonary function, Environ Health Perspect. 2004. Disponible en la Worl Wide Web en: <http://ehp.niehs.nih.gov/docs/2004/6564/abstract.html>.
- ❖ Howdeshell L. Kembra; Vickie S. Wilson; Johnathan Furr; Christy R. Lambright; Cynthia V. Rider; Chad R. Blystone; Andrew K. Hotchkiss; y Leon Earl Gray, Jr. A mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner. Toxicological Sciences Vol.105 No. 1, 2008.

- ❖ Ito, Rie; Fumie Seshimo; Yuji Haishima; Chie Hasegawa; Kazuo Isama; Takeshi Yagami; Keisuke Nakahashi; Haruko Yamazaki; Koichi Inoue; Yoshihiro Yoshimura; Koichi Saito; Toshie Tsuchiya e Hiroyuki Nakazawa. Reducing the migration of di-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices, International Journal of Pharmaceutics. Vol. 303, 2005.
- ❖ Jenke R. Dennis; James Story; Rukhsana Lalani. Extractables/leachables from plastic tubing used in product manufacturing. International Journal of Pharmaceutics Vol. 315, 2006.
- ❖ Jung Koo Hyun; Byung Mu Lee; Toxicokinetic Relationship Between Di (2-ethylhexyl Phthalate (DEHP) and Mono (2-ethylhexyl) Phtalate in rats. Journal of Toxicology and Enviromental Health, Part A. Vol. 70, 2007.
- ❖ Kato, K., Silva; M. J., Reidy; J.A., Hurtz; D., Malek; N.A. Needhman; L.L., Nakazawa, H.; Barr. D. B.; Calafat, A.M. Mono(2-ethyl-5-hexyl)phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. Environ Health Perspect Vol. 112, 2004.
- ❖ Koch, H.M. Bolt y H.M. Angerer, J. Di -2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium- labeled DEHP. Arch. Toxicol. Vol. 78, 2004.
- ❖ Krauskopf LG. How about alternatives to phthalate plasticizers? Journal of Vinyl & Additive Technology. Vol. 9, No. 4, 2003.
- ❖ Latini Giuseppe. Monitoring phthalate exposure in humans. Clinica chimica. Acta 361, 2005

- ❖ Manori J. Silva; Ella Samandar; James L. Preau Jr.; Larry L. Needham, Antonia; M. Calafat. Urinary Oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans. *Toxicology* Vol. 219 . 2005.
- ❖ Mo X.; Sun XS.; Wang Y. Effects of molding temperature and pressure on properties of soy protein polymers. *Journal of Applied Polymer Science*. Vol. 73 No.13, 2000.
- ❖ Monografías del IARC sobre la evaluación de los riesgos carcinogénicos para los humanos de algunas sustancias químicas industriales. Vol. 77, 2000.
- ❖ Mitsubishi Gas Chem Co Inc. New monomer used to produce polymers used in e.g. medical materials and coatings, has vinyl-polymerizable functional group and tertiary hydroxyl group. 2002; (EP1253134-A).
- ❖ Mitsui Takeda Chemicals, INC. Laminate Adhesive. 2002; (EP 1 226 934 A1).
- ❖ National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction; ntp-cerhr Expert Panel Report. Di(2-ethylhexyl) phthalates ntp-cerhr-dehp-00. Research Triangle Park (NC), 2001. Disponible en el World Wide Web <http://cerhr.niehs.nih.gov/news/DEHP> final. pdf, 2001
- ❖ National Toxicology Program (NTO) Carcinogenesis bioassay of di(2ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study) Tech. Rep. Ser. 217, 2004.
- ❖ Ortega García, A.; Ferris I Tortajada; N. Molini, Menchón; López Andreu, A.; García I. Castell; Cánovas Conesea, C.A.; Aliaga Vera; Alcón Sáez; A Ortí Martín; Beseler Soto; Andreu Alapont E. Hospital sostenible (parte I) Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. *Rev. Esp. Pediatr.* Vol. 58, No. 4, 2002.

- ❖ Otaigbe J.U.; Goel H; Babcock T; Jane J.; Processability and properties of biodegradable plastics made from agricultural biopolymers. *Journal of Elastomers and Plastics*. Vol. 31 No. 1, 2000.
- ❖ Plastivida. Boletín Técnico Informativo No. 14. Ésteres de Ftalatos: su relación con el PVC y sus diferentes aplicaciones, Argentina, 2000.
- ❖ Preuss, R.; Koch H.M.; Angerer, J. Biological monitoring of the five major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography– tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr.* Vol. 816, No. 28, 2005.
- ❖ Rahman M. y Brazel C.S. The Plasticizer Market: An Assessment of Traditional Plasticizers and Research Trends to Meet New Challenges. *Progress in Polymer Science*. Vol. 29 No.1223, 2004.
- ❖ Rastogi, S.K.; Kesavachandran, C; Farzana Mahdi; Amit Pandey. Phthalate exposure and health outcomes, *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, Vol. 10, No. 3, 111-115, 2009.
- ❖ Real Farmacopea Española, RFE., 3ra. Edición, 2002.
- ❖ Repetto Jiménez, Manuel y Guillermo Repetto Kuhn. *Toxicología Fundamental*. Editorial Díaz de Santos, 4ta. Edición, España, 2009. pp. 587.
- ❖ Salud Canadá. Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices, 2002.
- ❖ Scaglia Hugo; Chichizola Carlos; Franconi Cecilia; Ludueña Beatriz; Mastandrea Carlos; Scaglia Javier. Disruptores endocrinos. Composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductivo. *Revista Reproducción*. Vol. 24, No. 2, 2009

- ❖ Schlechter. *Plastics for Medical Devices. Whats Ahead?* Norwalk. CT. Bussiness Comunications Company Inc, 2000.
- ❖ Special Chem Newsletter. Benzoato plasticizer for flexible PVC injection moulded toy applications *Plastics Additive and Compounding*. 2003.
- ❖ Swan S.S. Enviromental phthalate exposure in relation to reproductive outcomen and other health endpoints in human. *Enviromental Research* Vol. 108, 2008.
- ❖ Tickner, Joel A; Ted Schettler, Mph; Tee Guidotti; Michael Mccally y Mark Rossi. Health Risks Posed by Use of Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) in PVC medical Devices: A Critical Review. *American Journal of Industrial Medicine* Vol. 39, 2001.
- ❖ Wu Q. y Zhang L. Properties and structure of soy protein isolate-ethylene glycol sheets obtained by compression molding. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2001.
- ❖ Yanagisawa Rie; Hirohisa Takano; Ken-ichiro Inoue; Eiko Koike; Kaori Sadakane y Takamichi Ichinose. Effects of Maternal Exposure to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 116, No. 9, 2008.
- ❖ Zhang L y Zhou Q. Solubility of cellulose in NaOH/Urea aqueous solution. *Polymer Journal*. 2000.