

Exposición a DEHP durante la atención médica de niños. Causa de preocupación

Preparado por
Ted Schettler MD, MPH
Science and Environmental
Health Network

¿Qué es el DEHP (di (2-etil hexil) ftalato)?

El DEHP es una sustancia química perteneciente a la familia de los ftalatos y se utiliza como plastificante del policloruro de vinilo (PVC) en los dispositivos médicos. Los plastificantes proveen al PVC flexibilidad, resistencia y adaptabilidad. La mayoría de los dispositivos médicos compuestos por PVC contienen entre 20 - 40 % en peso de DEHP, pero los tubos de PVC pueden contener por encima del 80 % de DEHP.^{1,2} Los productos de PVC plastificados con estos ftalatos se encuentran con frecuencia en las unidades de terapia intensiva neonatal (UTINs). Los fabricantes utilizan DEHP en las bolsas que contienen: soluciones EV, fórmula enteral y productos de la sangre y en los tubos que transportan estos fluidos; así como también para nutrición parenteral total (NPT) y oxígeno. Los productos médicos de PVC que contienen DEHP han sido usados por aproximadamente 40 años. A mediados de la década del '70, la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA) fue autorizada a regular los dispositivos médicos. Los productos elaborados con materiales (fórmulas) que habían sido usados hasta entonces no se sometieron a las mismas pruebas que los productos nuevos que se introdujeron al mercado luego de mayo de 1976. Cualquier cambio en los productos viejos o nuevos, elaborados con el mismo material, debe basarse en la conclusión desarrollada por la FDA que indica que su uso representa un riesgo de daño, en vez de exigirle al productor que demuestre la seguridad del producto.

¿Cómo se exponen los pacientes?

El DEHP no está unido químicamente al PVC. Por lo tanto, el DEHP puede lixiviar (migrar) desde el PVC plastificado cuando un dispositivo médico entra en contacto con fluidos, lípidos y/o calor. El DEHP es lipofílico, por lo tanto, migra preferentemente hacia soluciones lipídicas. La proporción de DEHP que migra también depende de las condiciones de almacenamiento (por ejemplo: temperatura, tiempo de contacto, agitación).

En general, los procedimientos médicos que requieren horas o días, como hemodiálisis, transfusión sanguínea, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), nutrición total parental (NTP) o alimentación enteral resultan en una exposición mayor al DEHP que los tratamientos breves. Debido a su peso corporal, los neonatos que se encuentran en la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN) se cuentan posiblemente, entre los pacientes con mayor exposición al DEHP por el uso continuo en estas unidades de diversos productos de PVC que contienen DEHP.

¿Cuáles son los efectos sobre la salud del DEHP?

El DEHP es tóxico para el desarrollo y la reproducción en animales de laboratorio. El MEHP (mono etil hexil o ftalato), metabolito monoéster del DEHP, es tóxico para las células de

Sertoli de los testículos, causando anomalías celulares y alterando la proliferación. En roedores, la exposición al DEHP durante el desarrollo provoca efectos generales adversos sobre la estructura y función del tracto reproductor masculino.³ Los efectos sobre el desarrollo del tracto reproductor masculino ocurren a dosis mucho más bajas que las determinadas como tóxicas para animales adultos.^{4,5,6} La toxicidad testicular del DEHP no ha sido evaluada en primates inmaduros, prepuberales o en humanos. Basada en estudios en animales en desarrollo, la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA) y el Programa del Centro Nacional de Toxicología para la Evaluación de Riesgos a la Reproducción Humana de EEUU, concluyen que algunos procedimientos médicos resultan en exposiciones a DEHP que exceden el umbral por debajo del cual no se observan efectos adversos (NOAEL) en el tracto reproductor masculino en desarrollo (NOAEL por la vía oral de exposición ~ 3,7 - 14 mg/kg/día) y exceden la ingesta tolerable (IT) estimada por la FDA por debajo de la cual no se esperan efectos adversos.^{7,8}

Además de los efectos sobre el tracto reproductor masculino en desarrollo, han surgido otras preguntas acerca de los efectos del DEHP en el hígado y los pulmones. Un estudio prospectivo encontró colestasis en niños sometidos a ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorporea).⁹ La hipótesis de los autores sostiene que la hemólisis durante ECMO produce una gran carga de bilirrubina, la excreción de la misma es inhibida por la bilis espesa y/o DEHP. Otro estudio, sin embargo, no encontró colestasis después de ECMO,¹⁰ pero las concentraciones del DEHP en plasma fueron sustancialmente más bajas que en el primer estudio (niveles estimados de exposición 4,7 - 35 mg/kg versus 42 - 140 mg/kg).

Recientemente, ha resurgido la preocupación sobre la contribución del DEHP en la génesis de la hepatotoxicidad frecuentemente observada en niños que reciben nutrición parenteral total (NPT).¹¹

Aunque este peligro potencial no ha sido estudiado, se desprenden mayores cantidades de DEHP de los tubos de PVC por donde circula la solución de NPT, que los que se había calculado previamente. Los autores de este estudio estiman que la exposición diaria de los niños con NPT puede alcanzar 10mg/kg/día, lo que es más de una orden de magnitud por kilo que la del adulto en hemodiálisis.

Además, el DEHP lixivia desde los tubos de PVC endotraqueales mientras son utilizados. Un estudio documenta la relación directa entre el tiempo de uso del tubo endotraqueal y la lixiviación del DEHP.¹² Los autores crean una hipótesis que vincula la exposición a DEHP y el riesgo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros. Este peligro potencial nunca ha sido estudiado en niños. Sin embargo, se ha documentado el depósito de DEHP en los pulmones de niños luego de haber sido ventilados con tubos de PVC.¹³

La FDA, también destaca que el DEHP que lixivia de los materiales de PVC, promueve la agregación a plaquetas y activación del complemento, con las potenciales consecuencias clínicas adversas, que incluyen microembolias.¹⁴

Toxicocinética del DEHP

El DEHP suministrado vía el tracto gastrointestinal es convertido a su monoéster, mono-etilhexil ftalato (MEHP) por las lipasas intestinales antes de ser absorbidos por el sistema circulatorio. En los primates adultos, incluyendo humanos, una proporción más pequeña de DEHP

es hidrolizada y absorbida como monoéster (mayor que en ratas), aparentemente por una actividad menor de la lipasa en el intestino de los primates.¹⁵ El grado de biotransformación del DEHP al MEHP es importante ya que el MEHP es considerado generalmente tóxico testicular.

Cuando el DEHP es administrado de manera intravenosa, la conversión del DEHP a MEHP es menor que si la exposición es vía el tracto intestinal.¹⁶ En estudios a pacientes, incluyendo niños, sometidos a hemodiálisis o exanguíneo transfusiones se han registrado niveles significativos de MEHP en sangre después de esta exposición parenteral.¹⁷ En un estudio realizado sobre 11 pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis por falla renal, se detectaron mayores concentraciones (entre 1/3 y 6 veces mayor) del metabolito MEHP que de DEHP.¹⁸

Estos datos demuestran que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP, aún después de la exposición intravenosa al DEHP. Los humanos y los primates excretan cantidades importantes de monoéster a través del mecanismo de conjugación glucorónica, mientras que los roedores hidrolizan al MEHP en otros productos intermedios.¹⁹ En niños, la vía de glucoronización no madura hasta alcanzar los tres meses de edad.²⁰ De este modo, este importante mecanismo de excreción no está completamente disponible en neonatos y niños de temprana edad.

¿Cuáles son los niveles de exposición al DEHP en las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)?

Los informes publicados sobre exposición a DEHP provenientes de fuentes varias en las unidades de terapia intensiva neonatal se resumen en la tabla. Para neonatos con enfermedades críticas, el examinar individualmente las fuentes exposición puede llevar a subestimar la exposición total. Por ejemplo, los bebés que requieren ECMO también requieren múltiples transfusiones de sangre, alimentación parenteral, medicación y fluidos EV. La leche materna y la alimentación con fórmula enteral pueden ser suministradas a través de tubos de PVC que contienen DEHP. Loff y col. informan que los niños que reciben NTP y otras infusiones pueden fácilmente alcanzar una carga de 10 mg DEHP/kg/día.²¹ No hay estudios que hayan cuantificado la exposición a DEHP desde bolsas de alimentación enteral y tubos, tubos nasogástricos, tubos y extractores de leche materna, tubos respiratorios, tubos endotraqueales, máscaras de oxígeno, o de todas estas fuentes combinadas.

Resumen

Los neonatos y niños que reciben atención médica que requieren el uso de productos plásticos de PVC, pueden estar fácilmente expuestos a

niveles de DEHP que exceden el nivel por debajo del cual no se observan efectos adversos (NOAEL) en pruebas con animales. En algunas terapias médicas estas exposiciones también exceden el nivel marcado por la FDA como "ingesta tolerable" (IT, tolerable intake: TI). (ver tabla). La FDA ha concluido que la nutrición total parenteral, la alimentación enteral, las transfusiones intensivas y la ECMO pueden generar individualmente exposiciones a DEHP que exceden la IT entre 3 a 50 veces. Claro está que la aplicación simultánea de estos procedimientos médicos utilizando productos de PVC conteniendo DEHP, resultarán en exposiciones que excederán en mucho la IT indicada. El mayor riesgo de toxicidad del DEHP es sobre el aparato reproductor masculino en desarrollo además de sumarse la posibilidad de formación de trombos, microémbolos y los efectos sobre hígado y pulmones. Un panel de expertos citados por el Programa del Centro Nacional de Toxicología para la Evaluación de los Riesgos en la Reproducción Humana de EEUU, concluyó que:

"[para el DEHP] los datos disponibles sobre toxicidad en aparato reproductor y el desarrollo son limitados, sin embargo existe información sugerente de que la exposición de lactantes y niños bajo tratamientos intensivos puede ser cercana a dosis conocidas como tóxicas para roedores. Estos preocupa a los miembros

del Panel ya que la exposición puede afectar adversamente el desarrollo del aparato reproductor masculino."

El Panel también expresó "preocupación por la exposición ambiental oral al DEHP [primariamente proveniente de la contaminación de la dieta en general] en mujeres embarazadas o el período de lactancia que puede afectar adversamente el desarrollo de su descendencia." La exposición al DEHP derivada de terapias médicas se agrega a la exposición ambiental por dieta. La FDA caracteriza su evaluación sobre la seguridad del DEHP coincidiendo plenamente con las preocupaciones sugeridas por el Panel. En su notificación de salud pública, la FDA recomienda que se empleen dispositivos alternativos que no contengan DEHP en procedimientos que de otro modo resultarían en exposiciones excesivas en pacientes susceptibles.

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

Fuente de exposición al DEHP	Exposición (mg DEHP/kg de peso corporal)	Unidad	Exposición total o concentración en el producto	Fuente	IT/dosis*
Ventilación artificial en infantes prematuros (tubos respiratorios de PVC; no-polietileno)	NR	Horas (inhalación)	0,001 -4,2 mg (exposición total estimada)	1	
Transfusión de reemplazo de sangre en neonatos; corto plazo, aguda	0,3 (0,14 - 0,72)	Período de tratamiento	NR	2	2
Transfusión de reemplazo de sangre en neonatos; volumen doble; corto plazo, aguda	1,8 (0,84 - 3,3)	Período de tratamiento	NR	3	0,3
Concentraciones de plaquetas en recién nacidos	1,9	Tratamiento	NR	4	0,3
Oxigenación extracorpórea en infantes	14 - 140	Tratamiento	NR	5	0,04 - 0,004
Oxigenación extracorpórea en infantes	4,7-34,9	Tratamiento	NR	6	0,12-0,02
Reparación cardíaca congénita (neonatos)		1-4 horas	0,3-4,7 mg/mL/hr (cambio en el nivel en toda la sangre durante el procedimiento)	7	
Solución EV cristalóide	0,03	Por tubo	NR	8	20
Fórmula nutricional parental total (TPN), con lípidos	2,5	NR	3,1 ug/mL (concentración en la fórmula TPN); más la del tubo	9	0,2
TPN/tubo EV	5	Día	10 mg/2-kg del bebé/día	10	0,12
Fuentes EV múltiples: paquetes de células rojas sanguíneas, plaquetas ricas en plasma, plasma fresco congelado y medicaciones	5	Día	10 mg/2-kg del bebé/día	11	0,12
Leche materna	0,0015-0,0165	Día	0,01-0,11mg/kg (concentración en la leche materna)	12	27-2,4
Fórmula infantil	0,015	Día	0,004-0,06 mg/kg de peso húmedo	13	2,6
Fórmula infantil	0,0087-0,035	NR	0,33-0,98 mg/kg de peso seco	14	4,5-1,1

NR= No reportado IT/dosis* = basado en la IT de la FDA de 0,6 mg/kg/día para exposiciones parenterales y 0,04 mg/kg/día para exposiciones intestinales; proporción IT dosis < 1 implica que la IT ha sido excedida por la fuente de exposición dada,

Notas

1. NTP-CERHR expert panel report on di (2-ethylhexyl) phthalate. National Toxicology Program. US Dept of Health and Human Services; Oct, 2000.
2. DiGangi J. Phthalates in vinyl medical products. Washington DC: Greenpeace USA, 1999.
3. Gray E, Wolf C, Lambright C, et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl-and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane suphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformation in the rat. *Toxicol Ind Health* 14: 94-118, 1999.
4. Lamb J, et al. 1987. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 88:255-269.
5. Arcadi R, Costa C, Imperatore C, et al. Oral toxicity of DEHP during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 36:963-970, 1998.
6. Poon R, Lacavalier P, Mueller R, et al. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and DEHP in the rat. *Food Chem Toxicol* 35:225-239, 1997.
7. NTP-CERHR expert panel report on di (2-ethylhexyl) phthalate. National Toxicology Program. US Dept of Health and Human Services; Oct, 2000.
8. US FDA. Safety assessment of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Sept, 2001.
9. Schneider B, Schena J, Truog R, et al. A prospective analysis of cholestasis in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 13:285-89, 1991.
10. Karle V, Short B, Martin G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di (2-ethylhexyl) phthalate. *Crit Care Med* 25:696-703, 1997.
11. Loff S, Kabs F, Witt K, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surgery* 35(12):1775-1781, 2000.
12. Latini G, Avery G. Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary dysplasia. *Acta Pediatr* 88(10): 1174-5, 1999.
13. Roth B, Herkenrath P, Lehmann H, et al. di (2-ethylhexyl)-phthalate as a plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *Eur J Pediatr* 147: 41-46, 1988.
14. US FDA. Safety assessment of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Sept, 2001.
15. Pollack G, Li R, Ermer J, et al. Effects of route of administration and repetitive dosing on the disposition kinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate and its mono-de-esterified metabolite in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 79:246-256, 1985.
16. Rubin R, Schiffer C. Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion* 16:330-335, 1976.
17. Sjoberg P, Bondesson U, Sedin E, et al. Exposure of newborn infants to plasticizers: Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 25(5):424-428, 1985.
18. Pollack G, Buchanan J, Slaughter R, et al. Circulating concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate and its de-esterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis. *Toxicol Appl Pharmacol* 79:257-267, 1985.
19. Albro P, Corbett J, Schroeder J, et al. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect* 45:19-25, 1982.
20. Creistel T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 15:45-51, 1998.
21. Loff S, Kabs F, Witt K, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surgery* 35(12):1775-1781, 2000.

Fuentes de la Tabla

1. Roth B, Herkenrath P, Lehman H, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing system: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *J Pediatr* 147:41-46, 1988.
2. Sjoberg P, Bondesson U, Sedin E, et al. Exposure of newborn infants to plasticizers: Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 25(5):424-428, 1985.
3. Sjoberg, 1985.
4. Huber WW, Grasl-Kraupp B, and Schulte-Hermann R. Hepatocarcinogenic potential of DEHP in rodents and its implications on human risk, *Critical Reviews in Toxicology*, 26:365-481, 1996.
5. Schneider B, Schena J, Troug R, et al. Exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate in infants receiving extracorporeal

membrane oxygenation. *New Engl J Med* 320:1563, 1989.

6. Karle VA, Short BI, Martin GR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, DEHP. *Critical Care Medicine*, 25: 696-703, 1997.

7. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, et al. Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas Surg* 97:900-905, 1989.

8. Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Ped Surg*, 35:1775-1781, 2000.

9. Mazur HI, Stennett DJ, and Egging PK. Extraction of diethylhexylphthalate from total nutrient solution-containing polyvinyl chloride babs. *J Parenter Enter Nutr*, 13:59-62, 1989; Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers, *J Ped Surg*, 35: 1775-1781, 2000.

10. Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers, *J Ped Surg*, 35: 1775-1781, 2000.

11. Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large

amounts of toxic plasticizers, *J Ped Surg*, 35: 1775-1781, 2000.

12. Pfordt J and Bruns-Weller E. 1999. Die Phthalsäureester als eine Gruppe von Umweltchemikalien mit endokrinen Potential. *Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten*.

13. Petersen J and Breindahl T. Plasticizer in total diet samples, baby food, and infant formulae, *Food Additives and Contaminants*, 17: 133-141, 2000.

14. MAFF. Food surveillance information sheet - Phthalates in infant formulae. *Joint Food Safety and Standards Group: MAFF - UK*, 1996.

Traducido por Aamma: www.aamma.org



Salud sin Daño – América Latina
 Tamborini 2838
 1429 Ciudad de Buenos Aires
 Argentina
 Tel/fax. +54 11 4545 7204
info@saludsindanio.org
www.saludsindanio.org