

Hospital sostenible (parte I). Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas

J A Ortega García, J Ferris i Tortajada*, N Molini Menchón, J A López Andreu**, J García I Castell***, C A Cánovas Conesea****, J Aliaga Vera, J J Alcón Sáez, A Ortí Martín, B Beseler Soto***** y E Andreu Alapont*****

* Departamento de Pediatría. Unidad de Oncología Pediátrica. ** Sección de Neumología Pediátrica. *** Hospital Infantil Universitario «La Fe». Valencia. **** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. ***** Facultad de Ciencias Químicas. Universidad de Valencia. ***** Servicio de Pediatría. Hospital La Marina Alta. Denia. Valencia. ***** Centro de Salud de Quart de Poblet. Valencia. Miembros del Grupo de Trabajo de Salud Ambiental Pediátrica de la Sociedad Valenciana de Pediatría.

PALABRAS CLAVE: Hospital sostenible. Cloruro de polivinilo. Ftalatos. Prevención pediátrica. Salud medioambiental.

INTRODUCCIÓN

Aspectos técnicos

Cloruro de polivinilo¹⁻³

El cloruro de polivinilo (PVC) es un polímero sintético que se elabora mediante la adición repetida del cloruro de vinilo monomérico, de fórmula $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$ (fig. 1). 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 por radicales libres del cloruro de vinilo. El cloro representa el 57% de su peso.

El PVC es un polímero termoplástico, o sea, que puede ser moldeado de forma reversible sin perder sus propiedades químicas, físicas y mecánicas. Otros polímeros

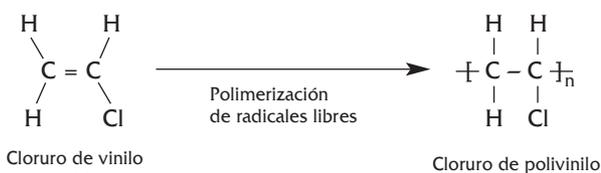


FIG. 1.— Formación de PVC.

empleados como plásticos son los siguientes: polietileno, polipropileno, poliestireno, poliésteres, policarbonato, nylon y poli (metacrilato de metilo).

El PVC es útil por su impermeabilidad al agua y por su resistencia parcial al fuego. Debido a su resistencia al agua, se utiliza para la impermeabilización de conducciones y vías en medicina. 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.

Plastificantes. Ftalatos³⁻⁷

Los productos de PVC se dividen en rígidos y flexibles. Un plastificante es una sustancia que, incorporada al plástico, incrementa su flexibilidad, manejabilidad y

Correspondencia:

Josep Ferris i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario «La Fe». Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. E-mail: saludmedioambiental@hotmail.com. ferris jos@gva.es.

Fecha de envío: 4 de junio de 2002.

Tabla 1. Tipos de ftalatos⁵

Nombre	Abreviatura	Metabolito principal	Utilidades
Dietil ftalato	DEP	Mono-etilftalato	Perfumes, colonias, champú, lociones dermatológicas.
Dibutil ftalato	DBP	Mono-butilftalato	Cosméticos, tintes, insecticidas, plásticos adhesivos...
Benzilbutil ftalato	BzBP	Mono-bencilftalato	Cinturones, productos adhesivos, productos del automóvil.
Diciclohexil ftalato	DCHP	Mono-ciclohexilftalato	En laboratorios de investigación.
Di-2-etilhexil ftalato	DEHP	Mono-2-etilhexilftalato (MEHP)	Juguetes de niños, envoltura de alimentos, productos de uso médico (bolsas, tubos...).
Diocil ftalato	DOP	Mono-n-octilftalato	Suelos de plástico, cubierta de libros.
Di-isononil ftalato	DINP	Mono-isononilftalato	Mangueras de agua, suelas de zapatos, juguetes, materiales de construcción.

elasticidad, disminuyendo la dureza y rigidez. Los plastificantes de tipo ftalato son los que mejor se adaptan al PVC y son los que más se emplean a nivel industrial (un 70% del consumo total de plastificantes). En la tabla 1 aparecen los distintos tipos de ftalatos, sus abreviaturas, metabolitos y las aplicaciones más importantes.

Los plastificantes no se unen químicamente al PVC, se mueven en la matriz del polímero e imparten la flexibilidad y las restantes características descritas anteriormente que se consiguen modificando el tipo y cantidad del plastificante.

Uso del PVC y ftalatos en medicina

El PVC es el polímero más utilizado en los productos plásticos de uso médico debido a sus importantes propiedades específicas como flexibilidad, fuerza, idoneidad para su uso en un amplio límite de temperaturas donde se incluyen todos los tipos de esterilización, resistencia a enroscarse, soldabilidad, centrifugabilidad, adherencia, impermeabilidad, claridad óptica y bajo coste. En la tabla 2 están descritos los productos de PVC hospitalarios.

Tabla 2. Principales productos hospitalarios con PVC⁴¹

Productos hospitalarios con PVC	
<p>Productos sanitarios desechables</p> <p><i>Productos sanguíneos y transfusiones</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Circuitos de aféresis. • Bolsas de sangre y tubuladuras. • Circuitos de oxigenación por membrana extracorpórea. <p><i>Fluidos corporales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diálisis peritoneal: bolsas de drenaje. • Bolsas de drenaje urinario, catéteres urológicos y dispositivos de irrigación. • Sistemas de drenaje de heridas: tubos y bolsas. <p><i>Productos de alimentación parenteral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolsas y tubos. • Sondas nasogástricas. • Tubuladuras de las bombas de extracción de leche materna. <p><i>Guantes de examen</i></p> <p><i>Productos de terapia iv.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Catéteres • Bolsas. • Tubos. <p><i>Dispositivos para terapia de trastornos renales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis: tubos y catéteres. • Diálisis peritoneal: bolsas de diálisis y tubos de repleción y drenaje. <p><i>Sistemas de embalaje de productos médicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Películas envoltentes. • Bolsas de aislamiento de utensilios médicos. <p><i>Material para pacientes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plataformas de calentamiento, mantas de frío-calor. • Tablillas inflables y utensilios de apoyo de heridas. • Tarjetas de identificación de pacientes y brazaletes. • Dispositivos de compresión secuencial. 	<p>Productos sanitarios desechables</p> <p><i>Productos de terapia respiratoria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Máscaras de oxígeno y aerosolterapia, carpas de oxígeno y tubos. • Tubos endotraqueales y de traqueotomía. • Humidificadores, bolsas de agua estéril. • Cánulas nasales y catéteres. • Bolsas de reanimación. • Tubos de aspiración. <p>Elementos de oficina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tapas de cuadernos. • Divisores plásticos (archivadores). <p>Productos médicos permanentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Equipos de diagnóstico, incluido instrumental. <p>Mobiliario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruedecillas de las camas, raíces y ruedas. • Cubiertas de los suelos. • Acolchados, tapicerías. • Colchones inflables y forros. • Fundas de almohadas. • Cortinas de ducha. • Mantas térmicas. • Empapelados. • Persianas y visillos. <p>Productos de construcción</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puertas. • Cubiertas del cableado eléctrico. • Tuberías de agua y ventilación. • Cubiertas de tejado. • Ventanas.

Tiene una gran variedad de usos diferentes en medicina por la adición de rellenos estabilizadores, lubricantes, plastificantes, pigmentos y pirorretardantes. Comparado con otros polímeros, contiene un alto porcentaje de plastificantes, sobre todo ftalatos. El plomo y el cadmio también se utilizan como estabilizadores del PVC con importantes aplicaciones en la construcción y en los cables de electricidad^{4,8}.

El PVC consume aproximadamente el 90% de los plastificantes producidos a escala mundial. El uso masivo de PVC está generando dos problemas muy graves en la salud humana:

1. La incineración supone una importante fuente de emisión de dioxinas, furanos, plastificantes, plomo, cadmio, etc., al medio ambiente⁹.

2. La presencia de di-etilhexil ftalato (DEHP) como plastificante en los PVC utilizados en los hospitales y centros de asistencia sanitaria.

Existen unos 25 ésteres de ftalato diferentes, pero el DEHP representa la mayor parte de la producción global. El DEHP es un producto incoloro, ligeramente lipofílico, y generalmente inodoro; es el ftalato más importante en la producción de dispositivos médicos y es el plastificante estándar internacional del PVC. Además, en la farmacopea europea el DEHP es el único ftalato plastificante reconocido para el uso médico del PVC¹⁰.

Los numerosos trabajos aparecidos en las últimas décadas sobre la toxicidad del DEHP han posibilitado la disminución progresiva del consumo de ftalatos mediante legislaciones restrictivas en juguetes, chupetes y tetinas de recién nacidos, pero paradójicamente, las aplicaciones médicas representan un mercado creciente¹¹. El consumo de PVC ha aumentado en los últimos 30 años, constituyendo más del 25% de todo el plástico usado en productos médicos¹².

Los mayoría de los utensilios sanitarios de PVC contienen entre 20-40% de su peso en DEHP¹³⁻¹⁵, pero a veces supera el 80%^{16,17}. Las UCIN constituyen una de las unidades de mayor consumo de PVC con ftalatos (bolsas de soluciones IV, alimentación enteral y productos sanguíneos; tubos para la nutrición parenteral, enteral, ventilación, etc.).

EXPOSICIÓN HUMANA A DEHP

La exposición humana ocurre a través de los cuidados médicos y del medio ambiente. Las exposiciones durante las actividades médicas, y especialmente pediátricas, preocupan por estar presentes en muchos procedimientos y por afectar a prematuros, neonatos y niños con en-

fermedades crónicas que son muy vulnerables al efecto de estos compuestos químicos. Por su mayor importancia dedicaremos mayor extensión a la exposición médica.

Exposición médica

Uno de los problemas inherentes al uso de PVC con DEHP en utensilios médicos es la liberación de este último compuesto y su introducción involuntaria en el organismo humano, especialmente durante la época neonatal y pediátrica. Como el DEHP no se une químicamente al PVC, puede liberarse directamente o cuando algunos productos (sangre, fluidos IV, etc.) difunden en la matriz del PVC, disolviendo el plastificante¹⁸⁻²⁰. La liberación de DEHP del material médico es muy variable, dependiendo de multitud de factores, entre los que destacan:^{18,19,21,22}

Cantidad de ftalato en el producto

Las concentraciones más elevadas generan mayor riesgo potencial de exposición.

Características del producto envasado

El DEHP se libera en muchos productos/soluciones IV y enterales, incluyendo la sangre entera, plasma, nutrición parenteral y enteral, y otras soluciones que contienen solventes como el Polysorbate 80. El DEHP es lipofílico y migra más fácilmente a las soluciones que contienen lípidos; por ello la sangre y fórmulas alimenticias contienen mayores concentraciones que otras soluciones de aminoácido, glucosa y fisiológico.

Numerosos estudios han evidenciado que la agitación de soluciones salinas y glucosadas en bolsas de PVC aumenta considerablemente la liberación de DEHP formando emulsiones²³.

Condiciones de almacenaje-infusión

La migración depende también de las condiciones de almacenaje (temperatura del fluido que se pone en contacto con el dispositivo, la cantidad de líquido, el tiempo de contacto, el grado de agitación o el tiempo de infusión). En general, los procedimientos médicos que requieren horas o días, como la hemodiálisis, las transfusiones de sangre, la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), la nutrición parenteral o la alimentación enteral con tubos de gastrostomía, causan mayor exposición a DEHP que otro tipo de procedimientos más breves. Cuando la madre gestante precisa determinados

Tabla 3. Fuentes potenciales de exposición a DEHP durante el embarazo.

Fuente	Exposición diaria (mg/kg/día)	Exposición diaria (mg/día)	Contenido	Referencia bibliográfica
Aire, polvo doméstico	No comunicado	No comunicado	190-4.580 mg/kg de polvo	47
Aire, en vehículos a 25 °C	< 0,01	<0,07	<10.000 ng/mm ³	12
Aire en habitaciones con suelos de PVC	0,014-0,086	1-6	50.000-300.000 ng/mm ³	12
Aire urbano	0,000006-0,000225	0,0005-0,016	22-790 ng/mm ³	12
Agua de mesa	< 0,001	<0,006	<30.000 ng/l	12
Alimentos	0,0038-0,030	0,27-2,0	No comunicado	12
Caso especial: mujeres embarazadas sometidas a diálisis	0,01-7,2	0,004-3,1	No comunicado	12

tratamientos médicos, el feto, por vía transplacentaria, puede acumular suficiente cantidad de ftalato para aumentar el riesgo de distrés respiratorio, colestasis y alteraciones hepáticas^{10,24,25}. En la tabla 3 aparecen las fuentes potenciales de exposición durante el embarazo.

La liberación de DEHP también aumenta durante la esterilización y la irradiación. La migración de ftalatos de un producto de PVC-DEHP es la siguiente: pérdida volátil (4,5% del total de DEHP), pérdida en agua (0,01%) y pérdida en solventes (44%)¹⁸. Los niveles de migración también varían dependiendo del medio de contacto: 1%, en agua jabonosa, 19% en algunos aceites y 0,98% en ambientes de alta humedad²⁶. En niños prematuros se ha encontrado entre el 6-12% de migración de DEHP en los tubos endotraqueales²⁷. Los cambios de flexibilidad y color en los tubos de PVC indican pérdida de plastificante.

Interacciones con fármacos²⁸⁻³¹

Algunos medicamentos pueden incrementar la migración de DEHP de las bolsas IV de PVC a las distintas soluciones. La liberación aumenta fundamentalmente dependiendo de la concentración del fármaco y del tiempo de almacenaje. En la tabla 4 están descritos los fármacos que incrementan la liberación de DEHP. En la tabla 5 aparecen las dosis de DEHP recibidas por neonatos con distintos fármacos. En algunos casos, el DEHP puede interferir la actividad de ciertas drogas. Estas interacciones pueden tener implicaciones importantes para los pacientes y han sido poco estudiadas. Se ha visto que el DEHP

Tabla 4. Drogas IV que incrementan la liberación de DEHP del PCV³⁰.

Quimioterapia	Etopósido, paclitaxel, tenipósido.
Ansiolíticos	Clordiazepóxido.
Antifúngicos	Miconazol, fluconazol.
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrólimus.
Nutricional	Fórmulas lipídicas de NPT, vitamina A.
Otros	Ciprofloxacino, metronidazol, cimetidina, cefoperazone.

compite con el dicumarol y algunos barbitúricos (fenobarbital), desplazándolos de las proteínas transportadoras y aumentando su actividad. Se ha descrito que la concentración de diacepam 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 diacepam.

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. Es importante instruir al personal sanitario, pues las necesidades de un fármaco pueden variar inexplicablemente si no se tienen en cuenta estos aspectos. Algunos fabricantes recomiendan que sus productos sean preparados en bolsas o contenedores y canalizados en tubos sin PVC (como tacrolimus), y en otros casos en bolsas con bajo contenido en DEHP (fluconazol, cefoperazone, ciprofloxacino, cimetidina, metronidazol).

Enfermedades subyacentes^{18,19,21,22,32,33}

En general, los procedimientos médicos prolongados (hemodiálisis) o intensivos como la ECMO, causan exposiciones más altas a DEHP que los breves (transfusión simple o recibir unas medicaciones IV). Los tratamientos crónicos como la hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica o las transfusiones múltiples en niños con cáncer, a largo plazo pueden causar exposiciones acumulativas altas. Procedimientos intensivos como exanguinotransfusiones en neonatos pueden causar exposiciones sumamente altas^{32,33} a DEHP (límites 1,7-4,2 mg/kg por tratamiento). Dos estudios^{34,35} estimaron exposiciones neonatales de ECMO entre 4 a 140 mg/kg/día; superando en más de 20 veces la dosis tolerable estimada por la *Food and Drug Administration (FDA)*. Sin embargo, cuando se utilizaron tubos heparinizados no se liberó tan fácilmente, disminuyendo mucho la migración de DEHP³⁶.

Tabla 5. Dosis de DHEP recibida por neonatos sometidos a farmacoterapia iv³¹.

Fármaco	Tiempo de perfusión	Concentración de DEHP tras la perfusión (µg/ml)	Cantidad en ml	Cantidad total de DEHP (microgramos)	Dosis total de DEHP (mg/kg/día) para un neonato de 4 kg
Imipenem	0,5	0,78	8	6,26	0,0015
Midazolam	24	1,13	24	26,4	0,007
Fentanilo	24	4,59	29	132,5	0,033
Propofol	24	656	10	6.561	1,64

Tabla 6. Exposición humana al DEHP después de ser tratado con productos hospitalarios de PVC¹².

Tratamiento	Exposición total (mg)	Índice de exposición mg/kg peso corporal	Tiempo
Hemodiálisis	0,5-360	0,01-7,2	Sesión de diálisis
Transfusiones sangre adultos	14-600	0,2-8,0	Tratamiento
Oxigenación extracorporea en niños		42,0-140,0	P. tratamiento
Bypass cardiopulmonar	2,3-168	0,03-2,4	Tratamiento día
Ventilación artificial prematuros		0,001-4,2	Una hora
Transfusiones en niños		0,8-4,2	Tratamiento

La nutrición parenteral total (NPT)^{37,38} supone uno de los riesgos más grandes de exposición a DEHP, pues su contenido en lípidos aumenta la extracción de DEHP de las bolsas de PVC. En ausencia de lípidos apenas se apre-

cia una cantidad de DEHP. En la tabla 6 aparecen los datos de exposición de algunos tratamientos.

Tabla 7. Productos plastificados con DEHP en las unidades de cuidados intensivos neonatales⁴¹.

Productos para alimentación
Tubos para la administración de leche materna.
Bolsas de alimentación enteral.
Fórmulas artificiales.
Tubos para la administración de lípidos.
Sondas nasogástricas.
Tubuladuras de las bombas de extracción de leche.
Productos de terapia respiratoria
Cánulas nasales.
Tubos endotraqueales y de traqueostomía.
Tubuladuras de humidificadores.
Bolsas de agua estéril de humidificadores.
Máscaras de oxígeno.
Bolsas de reanimación y reservorio de oxígeno.
Sondas de aspiración.
Tubuladuras de ventiladores.
ECMO
Tubuladuras.
Productos intravenosos
Tubos.
Bolsas de plasma fresco congelado.
Bolsas de concentrado de hematíes.
Exposición cutánea
Guantes de examen.
Brazaletes de identificación de pacientes.
Otros productos con PVC
Bolsas de tubos de drenaje.
Suelos.
Forros de colchones.
Bolsas de ostomía.
Biombos plásticos.
Catéteres de vasos umbilicales.
Empapelados.

Unidades de cuidados intensivos neonatales^{31,36,39-42}

Los neonatos en las UCIN constituyen el grupo más expuesto y vulnerable debido al empleo regular de muchos productos de PVC con cantidades importantes de DEHP. En la tabla 7 aparece un listado de los productos utilizados en UCIN con DEHP.

Los neonatos críticamente enfermos acumulan múltiples exposiciones a través de las transfusiones repetidas de sangre, alimentación parenteral, medicaciones, y fluidos IV. Sumando todas las exposiciones la carga fácilmente puede alcanzar 10 mg DEHP/kg/día³¹.

En algunas terapias médicas (NPT, alimentación enteral, exanguinotransfusiones, y ECMO) y exposiciones múltiples sobrepasan hasta 50 veces los niveles tolerables de exposición recomendados por la FDA³⁶.

Los trabajos sobre la exposición a DEHP en las UCIN aparecen resumidos en la tabla 8. A continuación vamos a resaltar los datos obtenidos por un comité de expertos, que son los siguientes:

- Los neonatos/lactantes que reciben rutinariamente transfusiones de sangre están expuestos a dosis de DEHP y de sus metabolitos hasta dos veces superiores a las exposiciones demográficas generales.
- Los niveles de DEHP en tejidos de las autopsias (corazón y gastrointestinal) de neonatos prematuros tratados con numerosas transfusiones de hemoderivados

Tabla 8. Exposición potencial a DEHP derivada de procedimientos médicos y de nutrición en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Fuentes de exposición a DEHP	Exposición (mg DEHP/kg de peso)	Unidad	Exposición total o concentración en el producto	Referencia bibliográfica	Dosis tolerable/dosis*
Ventilación asistida en prematuros (tubos de PVC, no de polietileno)	No comunicado	Hora (inhalación)	0,001-4,2 mg (exposición total estimada)	49	
Transfusión de neonatos, a corto plazo, aguda	0,30 (0,14-0,72)	Período de tratamiento	No comunicado	43	2
Transfusión en neonatos, volumen doble, a corto plazo, aguda	1,8 (0,8-3,3)	Período de tratamiento	No comunicado	43	0,3
Concentrado de plaquetas en neonatos	19	Tratamiento	No comunicado	10	0,3
Oxigenación extracorporea nacidos	14-140	Tratamiento	No comunicado	44	0,04-0,004
Oxigenación extracorporea en niños	4,7-34,9	Tratamiento	No comunicado	45	0,12-0,02
Corrección de cardiopatía congénita (neonatos)		1-4 horas	0,3-4,7 mg/ml/h (cambio en el nivel en sangre total durante el procedimiento)	46	
Solución IV de cristaloides	0,03	(Tubuladuras)	No comunicado	31	20
Fórmula de nutrición parenteral total (NPT), con lípidos	2,5	No comunicado	3,1 ug/ml (concentración en la fórmula de NPT), mayor concentración derivada de los tubos	31, 37	0,2
NPT/tubos IV	5	Día	10 mg/recién nacido de 2 kg/día	31	0,12
Múltiples fuentes IV: concentrado de hematíes, plasma rico en plaquetas, plasma fresco congelado y medicaciones	5	Día	10 mg/recién nacido de 2 kg/día	31	0,12
Leche materna	0,0015-0,0165	Día	0,01-0,11 mg/kg (concentración en la leche materna)	47	27-2,4
Fórmula artificial	0,015	Día	0,004-0,06 mg/kg	48	2,6

* Dosis tolerable/dosis: basado en los índices de la FDA: 0,6 mg/kg/día para exposiciones parenterales y 0,04 mg/kg/día para exposiciones enterales; tasas dosis tolerable/dosis inferiores a 1 indican que se ha excedido la dosis tolerable para dicha fuente de exposición.

contenían mayores concentraciones que los no transfundidos.

- Los neonatos/lactantes pequeños que precisan cuidados intensivos están potencialmente expuestos a dosis tres veces por encima de la exposición general. En comparación, los adolescentes y adultos que reciben la hemodiálisis sólo reciben dosis dos veces superiores a la exposición media a DEHP.

- Los niños gravemente enfermos expuestos a procedimientos parenterales con DEHP exceden significativamente a las exposiciones demográficas habituales.

- Las exposiciones simultáneas médicas en el mismo paciente no han sido cuantificadas. Las dosis recibidas lógicamente superan las documentadas en los procedimientos aislados.

- La gama de exposición en la población general (3-30 µg/kg/d) aumenta hasta dos o tres veces en los niños que precisan cuidados terapéuticos intensivos.

Alimentación del lactante y DEHP^{47,53-56}

Una de las formas de exposición que parece haber sido pasada por alto a DEHP es la transferencia de DEHP durante la lactancia materna. Los estudios sobre los niveles de DEHP en la leche materna han estimado que la entrada media diaria por esta vía son de 0,021 mg/kg/día para lactantes de 0-3 meses y 0,008 mg/kg/día para los de 3-12 meses. Sin embargo, no contamos con datos claros sobre los niveles de DEHP en la leche materna de madres que han recibido o reciben tratamientos crónicos como la hemodiálisis. Es en estos casos donde los estudios sugieren que la transferencia de DEHP pueda alcanzar niveles preocupantes, estimando que la dosis de DEHP recibida por estas madres vía hemodiálisis podría superar los 90 mg/kg/día.

Las bolsas para almacenar leche materna y las bombas de extracción están hechas de polietileno o nilón cubier-

to del polietileno. Además, la leche materna no entra en contacto con los componentes de PVC flexibles de la bomba de extracción. Por consiguiente, los lactantes no están expuestos a DEHP por estas vías.

Exposición medioambiental⁵⁷⁻⁶⁰

Por su ubicuidad y potencial toxicidad, la lucha contra el DEHP construye una de las prioridades en las políticas medioambientales de los gobiernos en los países desarrollados. El DEHP puede penetrar en el organismo humano por el aire, agua o alimentos. La exposición ambiental a este aditivo es de 0,27 mg por día, los alimentos contribuyen con 0,25 mg por día, a través del agua (0,02 mg/día) y por el aire (0,4 ug por día. En esta cifra no está incluida la exposición en los lugares de trabajo, ni las exposiciones a los materiales de construcción dentro de los hogares, que podrían fácilmente incrementar dicha cantidad).

La ruta primaria de exposición en las personas es a través del alimento. El DEHP se encuentra en productos alimenticios como la carne, pescado, leche y derivados. En los niños pequeños, la ingestión de DEHP también ocurre por la masticación o chupeteo de productos de PVC, especialmente juguetes. Esto ha motivado las normativas reguladores que limitan la utilización de DEHP en estos productos.

ABSORCIÓN Y METABOLISMO

Absorción⁶¹

Las dos rutas más importantes de absorción son la vía digestiva y la intravenosa.

Tras su ingesta oral la mayor parte del DEHP por la acción de las lipasas gastrointestinales se transforma en mono-etilhexil-ftalato (MEHP), previo a su absorción y paso a la circulación general. El grado de biotransformación de DEHP a MEHP es importante, ya que el MEHP presenta mayor toxicidad testicular. La actividad de la lipasa intestinal en los lactantes es mayor que en edades posteriores de la vida para favorecer la digestión de los lípidos lácteos⁶². La actividad máxima de la lipasa intestinal se alcanza entre las 28-33 semanas de vida, asociándose una mayor capacidad de biotransformación a MEHP⁶³. Otros dos factores típicos de la infancia y que agravan la exposición potencial a DEHP y MEHP son la mayor permeabilidad de la membrana gastrointestinal y

de la barrera hemato-testicular respecto a niños mayores y adultos⁶⁴⁻⁶⁷.

Por vía intravenosa la fracción de conversión de DEHP a MEHP es menor que tras la exposición oral⁶⁸. No obstante, en los estudios de pacientes, incluyendo a lactantes, que recibieron hemodiálisis o exanguinotransfusiones se apreciaron unos niveles significativamente altos de MEHP en sangre después de la exposición parenteral, por la presencia de la lipasa en hígado, riñones, pulmones, páncreas y plasma³³.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que precisan tratamiento con hemodiálisis de mantenimiento, las concentraciones de MEHP superan hasta 6 veces los niveles de DEHP⁶⁹. También se ha demostrado que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP tras largos períodos después de la exposición intravenosa a DEHP.

Metabolismo

Las personas excretan la mayor parte del monoéster a través del proceso de glucuroconjugación⁷⁰, que es muy inmaduro durante los primeros tres meses de vida⁷¹. Así pues, la eliminación en neonatos y niños pequeños es muy lenta, aumentando notablemente el tiempo de exposición.

El MEHP interfiere con la conjugación de la bilirrubina⁷², 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 observadas en algunos niños que han recibido altas dosis de exposición médica a ftalatos.

Toxicidad

La toxicidad más importante del DEHP es mediada a través del MEHP, aunque no sea el único metabolito derivado de su metabolismo. Los efectos tóxicos testiculares se incrementan por los déficits de vitamina E y zinc que con frecuencia se observan en los niños prematuros^{73,74}.

El DEHP puede contribuir al desarrollo de enfermedad de membrana hialina en niños que precisan ventilación mecánica. Por el carácter lipofílico del surfactante⁴⁹, puede inhibir su formación o promover su degradación. También se le atribuye un papel etiológico para el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos.

El DEHP pertenece a una familia de sustancias químicas llamadas proliferadores del peroxisoma. Los peroxi-

somas son orgánulos de las membranas celulares que contienen enzimas responsables de la oxidación de los ácidos grasos, la síntesis de colesterol y otros procesos bioquímicos.

VULNERABILIDAD DE LA INFANCIA^{65-67,75-78}

Una de las prioridades en los programas de salud ambiental es identificar y evaluar los peligros para la salud en grupos especialmente vulnerables para los contaminantes medioambientales. Hay varios factores que condicionan la mayor sensibilidad de los niños al DEHP comparado con adultos, incluso después de la exposición IV. Los niños que precisan determinados procedimientos médicos constituyen una población especialmente vulnerable para los efectos de DEHP por las siguientes razones:

1. Los niños tras el mismo procedimiento médico reciben una dosis de DEHP por kilogramo de peso mayor que los adultos.
2. La inmadurez anatomofisiológica infantil origina diferencias negativas como una mayor absorción, mayor conversión de DEHP a MEHP y menor excreción.
3. Los niños pueden ser farmacodinámicamente más sensibles a los efectos adversos del DEHP que los adultos.

EFFECTOS ADVERSOS

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 no son extrapolables a la especie humana.

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...) ⁷⁹⁻⁸⁶. Atraviesa la placenta ocasionando efectos fetotóxicos y teratogénicos (malformaciones urogenitales, cardíacas y hepáticas; abortos; defectos del cierre del

tubo neural...) ⁸⁷⁻⁹⁰ que se potencian con sustancias químicas medioambientales, y especialmente con la cafeína ⁹¹. Produce toxicidad renal con lesiones morfológicas y alteraciones funcionales (degeneración glomerular y tubular; quistes y fibrosis subcortical; hiperplasia tubular, insuficiencia renal...) ⁹²⁻⁹⁷. También afecta al hígado, principal órgano de acumulación y transformación metabólica del DEHP, alterando su estructura y función (fibrosis, degeneración vacuolar, colestasis; disminución y desregulación de la síntesis de proteínas, lipídica y de los carbohidratos; hepatocarcinomas especialmente en roedores) ^{31,32,34,35,98-104}. En dosis elevadas desarrolla toxicidad pulmonar (distrés respiratorio, edema agudo de pulmón e insuficiencia respiratoria mortal) ^{27,59,49,105,106} y cardiológica (tromboembolismo coronario, fibrosis miocárdica...) ^{32,107,108}.

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. Los datos obtenidos en animales de experimentación demuestran una amplia gama de efectos tóxicos ante dosis equivalentes a exposiciones humanas por actuaciones médicas. Existen pocos estudios que documenten la toxicidad del DEHP en humanos o de estudios epidemiológicos que determinen si la exposición al DEHP está asociada a resultados adversos en las personas ^{27,34,35,49,106,109-117}. La carencia de estudios epidemiológicos se explica en parte por:

1. La dificultad del seguimiento de los grupos de alto riesgo, como los niños prematuros, debido a los largos períodos de latencia entre la exposición y los posibles efectos.
2. Los efectos del DEHP a veces son sutiles y difíciles de determinar (pérdida parcial de la producción de esperma).
3. La considerable variabilidad en los niveles de exposición humana y la dificultad de medir dichas exposiciones adecuadamente.
4. La omnipresencia de los ftalatos en el medio ambiente, lo que quiere decir que el ser humano entra en contacto con el DEHP a través de rutas diferentes, haciendo difícil distinguir las vías de entrada.

En la especie humana, al disponer de menos estudios por las limitaciones epidemiológicas anteriormente comentadas, debemos ser más cautos en la interpretación de los resultados, pero hay suficientes resultados que avalan sus efectos tóxicos en los siguientes órganos y sistemas corporales:

1. Sistema reproductor ^{39,118}. Recientemente, tras revisar toda la bibliografía disponible, un comité de exper-

tos en ftalatos del Centro Nacional de Toxicología de los EEUU evaluó los riesgos en la reproducción humana con las siguientes recomendaciones:

- 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 excederán los niveles que producen toxicidad testicular en animales de experimentación.
- También preocupan los efectos a medio 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 críticos 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.
- Finalmente aconsejan la sustitución de los aparatos médicos con DEHP por alternativas seguras.

2. Algunos estudios limitados han sugerido toxicidad pulmonar, cardiovascular, renal, esclerosis peritoneal, hematológicos (hemólisis) y alteraciones de la función secretora biliar, pero son necesarios estudios epidemiológicos más exhaustivos para confirmar o descartar otros efectos adversos en la población pediátrica y adulta expuesta.

ELIMINACIÓN DE PVC-DEHP EN CENTROS SANITARIOS^{3,5,8,41,118-124}

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, y especialmente en los hospitales^{3,5,8}.

Para conseguir la máxima operatividad es necesario instaurar y coordinar un plan para inicialmente reducir y finalmente eliminar los productos con PVC-DEHP en todos los centros sanitarios. Debe constar de las siguientes fases: 1. Ordenanzas políticas y empresariales; 2. Identificación de materiales con PVC-DEHP; 3. Estudio de alternativas sin PVC-DEHP.

Ordenanzas políticas/empresariales^{118,123}

La existencia de una política sanitaria para reducir y eliminar el PVC-ftalato refleja la voluntad decidida y el

apoyo de los órganos de dirección en mejorar la calidad asistencial. Además de educar a todos los estamentos profesionales estimula a los proveedores (fabricantes, distribuidores y vendedores) a la necesidad de un mercado libre de PVC-DEHP. El contenido educativo, talleres, cursos, conferencias, dirigidos a los profesionales sanitarios y no sanitarios debe concienciar y motivar sobre los efectos adversos y tóxicos del PVC-DEHP.

Se ha demostrado que la correcta planificación y la inversión temporal en educación del personal sanitario son pilares básicos en el éxito de reducir y eliminar los PVC-DEHP. Además, conviene 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, destina más recursos económicos para el desarrollo y avance de alternativas libres de PVC-DEHP.

Identificación de materiales sanitarios con PVC-DEHP^{41,119,121,122}

Es conveniente realizar un inventario completo y exhaustivo de todos los dispositivos y materiales de uso sanitario y equipos complementarios (administrativos, eléctricos, fontanería, etc.) que contengan PVC-DEHP.

En las tablas 2 y 7 están descritos la mayoría de materiales de uso médico que contienen PVC-DEHP⁴¹. En casos de duda se debe consultar con los proveedores y fabricantes para que aporten los documentos oficiales pertinentes. Al mismo tiempo hay que pedirles los catálogos de productos libres de PVC-DEHP para futuras adquisiciones.

Estudio de alternativas sin PVC-ftalato^{8,41,118-124}

En este apartado comentamos en primer lugar las prioridades en el plan de reducción, y en segundo lugar las alternativas propiamente dichas. En las tablas 9 y 10, aparecen algunos ejemplos de alternativas a diversos productos de uso médico⁴¹.

Prioridades del Plan de reducción^{8,41,119,120,122-124}

Las prioridades de reducción deberían estar basadas en:

Tabla 9. Alternativas al PVC en los productos médicos con un potencial importante de exposición a DEHP⁴¹.

Productos	Fabricantes	Página web	Material ¹	Comentarios
Bolsas para sangre ²	Baxter Healthcare, Fenwal Division	www.baxter.com	Polyolefin	bolsas para plaquetas, plasma fresco congelado...
Diálisis peritoneal	B. Braun McGaw	www.braunusa.com	PP/PE comonomérico	Contenedores rígidos de diálisis peritoneal
	Fresenius Medical Care	www.fmc-ag.com	Biofine laminate (incluidos PP)	Sólo disponible en Europa
Bolsa de alimentación enteral	CORPAK MedSystems	Corpakmedsystems.com	Nylon, EVA, PE laminate	Bolsas de alimentación enteral
Soluciones IV	B. Braun McGaw	www.braunusa.com	PP/PE copolimérico, poliéster elastomer laminate	No puede soportar la esterilización
	CharterMedical	www.chartermed.com	EVA, EVOH, EVA laminate	
	Cryovac Sealed Air Corp	www.sealedair.com	Poliéster/PP copolimérico y PE laminate	
Productos para terapia respiratoria	Baxter Healthcare	www.baxter.com	PE	Circuitos del ventilador
	DHD Healthcare	www.dhd.com	Silicona	Máscaras de aerosol
	R η sch	www.ruschinc.com	Caucho negro	Circuitos del ventilador reutilizables
	SIMS Portex	www.portexusa.com	Caucho rojo o silicona	Tubos endotraqueales
	VacuMed	www.vacumed.com	PE	Máscaras y tubos: anestesia y aerosolterapia
			EVA	Circuitos del ventilador
		Poliéster elastómero	Circuitos del ventilador reutilizable	

De esta tabla se han excluido los productos que incluyen en su composición látex y cloro. ¹ Abreviaciones de materiales: EVA = etilen vinil acetato; EVOH = etilen vinil alcohol; PE = polietileno; y pp = polipropileno. ² Habitualmente no disponibles bolsas de PVC sin DEHP para sangre entera o concentrado de hematíes. Baxter dispone en el mercado de bolsas de PVC sin DEHP para las bolsas de hematíes: el plastificante es el citrato.

1. El potencial para la exposición de pacientes a DEHP.
2. El potencial de que el producto de PVC sea incinerado.
3. El volumen de empleo de PVC.

4. La disponibilidad de productos alternativos.
- Considerando todos estos elementos, quedaría establecido un plan de prioridades escalonadas y sucesivas de la siguiente forma:

Tabla 10. Alternativas al PVC de los productos médicos con bajo potencial de exposición a DEHP⁴¹.

Productos	Fabricantes	Página web	Material	Comentarios
Productos ambulatorios	First Step International		Acero	Producto: Chariot Ambulator
	Merry Walker Corp.		Acero	Andadores: Merry Walker
Ropa para camas	Precisión Dynamics Corp.	www.pdcorp.com	Polietileno	Colchones y cubiertas de almohada...
Guantes	Best Manufacturing Co.	www.bestglove.com	Nitrilo	Guantes de examen y esterilizados
	ECI Medical Technologies	www.ecimedical.com	Estireno butadieno	Guantes de examen
	Safeskin Corporation	www.safeskin.com	Nitrilo	Guantes de examen
	SmartCare Inc.	www.smartcare.com	Nitrilo	Guantes de examen
	Smartpractice		SEBS ¹	Guantes de examen
	Tillotson Healthcare Corp.	www.thcnet.com	Nitrilo	Guantes de examen y quirúrgicos
Libretas, encuadernaciones	En cualquier papelería cerca del domicilio		Polietileno, cartón	
Brazaletes ID pacientes	Precision Dynamics Corp.	www.pdcorp.com	Tyvek ^R	Apropiado para cortas estancias
	Wristband & Medical Specialty Products		Tyvek ^R	Apropiado para cortas estancias
Cortinas de duchas	Brookstone	www.brookstone.com	Tyvek ^R	
	Varios fabricantes		Nylon	

De esta tabla se han excluido los productos que incluyen en su composición látex y cloro. ¹SEBS = estireno etileno butadieno estireno.

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

2. Retirar progresivamente la compra de utensilios de oficina de PVC.

3. Realizar la compra de mobiliario sin PVC, renovando departamentos existentes, o llevar a cabo la construcción de alas nuevas o edificios sin PVC.

4. Comprar los nuevos productos duraderos médicos sin PVC.

Los productos de asistencia médica de PVC deberían ser la primera prioridad en la reducción y eliminación debido a la exposición potencialmente significativa a DEHP de los pacientes y por su probable incineración al acabar su uso. 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, sobre todo materno infantiles, pueden asumir perfectamente su eliminación para proteger a estos pacientes vulnerables.

Los productos de asistencia médica de PVC disponibles se agrupan en cinco amplias categorías: bolsas, tubos, guantes, bandejas o kits, y 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 médica⁸. A continuación describimos las más importantes:

a) *Bolsas de PVC.* Las alternativas de bolsas libres de PVC están en el mercado a un coste competitivo para multitud de productos IV, plasma, plaquetas, fórmulas enterales y parenterales... Para bolsas de concentrado de hematíes, sin embargo, 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 un conservante de la sangre. La vida de los hematíes en las bolsas con citrato como plastificante es muy similar a las que utilizan DEHP. Aunque disponibles, los precios de bolsas libres de DEHP pueden ser 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 el producto, al ser más frágil, se rompa o raje. Por estos motivos la mayoría de catéteres umbilicales y tubos de gastrostomía 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 tubo¹⁹, dato que permitió su sustitución por tubos de poliuretano.

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 competitivo²⁰.

c) *Guantes de PVC.* El PVC se usa principalmente en la fabricación de guantes de examen y tiene poca cuota 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. En esta línea han aparecido productos libres de látex y PVC, aunque su coste de entrada puede ser ligeramente más alto.

Los utensilios de oficina y el mobiliario general constituyen otra prioridad para la eliminación de PVC porque muchos de estos productos acabarán incinerados, y además, las alternativas son competitivas, por lo que los hospitales pueden sustituirlo con un coste relativamente bajo.

Los materiales de la construcción con PVC deberían ser eliminados en las nuevas compras, aprovechando las reformas, y por supuesto en la construcción de nuevos edificios sanitarios como el futuro Hospital La Fe de Malilla (Valencia). Existen para la mayor parte de estos productos alternativas libres de PVC a unos costes muy competitivos.

Los productos duraderos 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 las bolsas IV) y causan poca ex-

posición 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.

Alternativas sin PVC-ftalato^{8,41,121-124}

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 trimellitates. 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 trimellitates, aunque algunos trabajos indican que el trimellitate se libera menos que el DEHP^{121,122}. La utilización de estas alternativas solamente es un paso intermedio, pues persiste el impacto negativo medioambiental asociado a la eliminación del PVC.

CONCLUSIONES

1. La exposición pediátrica sanitaria a PVC-DEHP genera efectos adversos en el sistema reproductor y posiblemente toxicidad pulmonar, cardiovascular, renal, hematológica y hepática.
2. Los efectos tóxicos están relacionados con el DEHP y fundamentalmente, a su metabolito MEHP.
3. La población pediátrica, y especialmente neonatal que precisa tratamientos médicos intensivos (ECMO, *bypass* cardiopulmonar, exanguinotransfusiones, terapia endovenosa y la administración repetidas de drogas lipí-

dicas, NTP), está expuesta a dosis potencialmente muy tóxicas de DEHP.

4. También existe preocupación por las dosis totales acumuladas de DEHP en toda la población infanto-juvenil sometida a múltiples transfusiones de hemoderivados, hemodiálisis, técnicas de ventilación asistida, así como la exposición fetal por patologías crónicas maternas que precisan terapias de soporte invasivas.

5. Existen medidas alternativas que deben emplearse sobre todo en los grupos pediátricos, descritas en los puntos 3 y 4.

6. Los médicos en general, y los pediatras en particular, tenemos el deber y la obligación de proteger la salud de nuestros pacientes y niños, especialmente de los segmentos etarios más vulnerables, de las exposiciones a sustancias potencialmente tóxicas derivadas de la praxis profesional.

7. El Grupo de Trabajo de Salud Medioambiental de la SVP 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 PVC-DEHP en los centros sanitarios.

8. La comunidad científica debe esforzarse en realizar más estudios epidemiológicos, toxicológicos y clínicos para conocer con mayor evidencia científica los efectos adversos a largo plazo de la exposición humana, especialmente durante la época pediátrica, al PVC-DEHP.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a las siguientes personas: Gema Martínez Martínez, bibliotecaria del Hospital Infantil Universitario «La Fe», por su ayuda bibliográfica; Ana Muñoz y Francisco Morcillo Sopena, Jefes Clínicos del Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Universitario «La Fe», por sus sugerencias y estímulos para la realización de este trabajo; Juan Antonio Martínez Pedreño, y a todos los vecinos de La Aljorra que defienden un medio ambiente sano y sostenible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burke J. Connections. Boston: Uttie, Brown & Co, 1978.
2. Fenichell S. Plastic: The Making of a Synthetic Century. New York: Harper Collins, 1996.
3. Swoboda-Coolberg NG. Chemical Contamination of the Environment: Sources, Types, and Fate of Synthetic Organic Chemicals. En: Young LY, Cerniglia CE, eds. Microbial Transformation and Degradation of Toxic Organic Chemicals. New York: Wiley-Liss, 1995.
4. European Commission. Green Paper on Environmental Issues of PVC. Brussels: European Commission, 2000.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, March 2001.
6. Blount BC, Milgram KE, Silva M, et al. Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Anal Chem* 2000;72:4127-34.

7. Thomas JA, Thomas MJ. Biological effects of diethylhexyl phthalate and other phthalic acid esters. *Crit Rev Toxicol* 1984;13:283-317.
8. Schlechter M. *Plastics for Medical Devices: What's Ahead?* Norwalk, CT: Business Communications Company Inc, 1996.
9. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). Office of Research and Development (ORD). National Center for Environmental Assessment (NCEA). Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds. Report: EPA/600/P-00/001Ab. Washington, DC, March 2000.
10. Lichtman B. Flexible PVC faces stiff competition. *European Medical Device Manufacturer*. Brussels, March/April 2000.
11. Stanford Research Associates (SRI) International. *Plasticizers*. Chemical Economics Handbook. Palo Alto, CA: Stanford Research Associate, 1996.
12. Huber WW, Grasl-Kraupp B, Schulte-Hermann R. Hepatocarcinogenic potential of DEHP in rodents and its implications on human risk. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:365-481.
13. Gesler RM. Toxicology of di-2-ethylhexyl phthalate and other phthalic acid ester plasticizers. *Environ Health Perspect* 1973;3:73-9.
14. Daniel JW, Bratt H. The absorption, metabolism and tissue distribution of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicology* 1974;2:51-65.
15. Rubin RJ, Schiffer CA. Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion* 1976;16:330-5.
16. Rossi M. *Neonatal Exposure to DEHP and Opportunities for Prevention*. Falls Church, VA: Health Care Without Harm, 2000.
17. Lambert BJ, Tang FW, Rogers WJ. *Polymers in Medical Applications*. Rapra Review Reports. Shropshire: Vol 11, No. 7, Report 127, 2001.
18. Nass L. *Encyclopedia of PVC*. New York: Marcel Decker, 1977.
19. Lundburg G, Nilsson C. *Phthalic Acid Esters Used as Plastic Additives*. Swedish National Chemical Inspectorate (KEMI), Report No 12/94. Solna, 1994.
20. Rock G, Labow R, Tocchi M. Distribution of di(2-ethylhexyl) phthalate and products in blood and blood components. *Environ Health Perspect* 1986;65:309-16.
21. Ganning A, Brunk U, Dallner G. Phthalate Esters and Their Effect on the Liver. *Hepatology* 1984;4:541-7.
22. Kevy S, Jacobson M. Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer leached from polyvinyl chloride blood bags following transfusion. *Environ Health Perspect* 1982;45:57-64.
23. Smistad G, Waaler T, Roksvaag PO. Migration of plastic additives from soft polyvinyl chloride bags into normal saline and glucose infusions. *Acta Pharm Nord* 1989;1:287-90.
24. Doull J, Cattley R, Elcombe C, et al. A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate: application of the new U.S. EPA risk assessment guidelines. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999;29:327-57.
25. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *A J Kidney Dis* 1998;31:766-73.
26. CP Hall Inc Brochure: *Plasthall, and Platinol Plasticizers*. Chicago: CP Hall Company, 1996.
27. Latini G, Avery G. Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 1999;88:1174-5.
28. Petersen R. *Toxicology of Plastic Devices Having Contact with Blood*. Final Report. Contract NIH-NHLI-73-2098-B. National Technical Information Service. Washington, DC, 1975.
29. Mahomed K, Nyamurera T, Tarumbwa A. PC bags considerably reduce availability of diazepam. *Centr Afr J Med* 1998;44:171-3.
30. Trissel L. *Handbook on Injectable Drugs*. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists, 1998.
31. Loff S, Kabs F, Witt K, et al. Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surgery* 2000;35:1775-81.
32. Plonait SL, Nau H, Maier RF, et al. Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl) phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion* 1993;33:598-605.
33. Sjöberg PO, Bondesson UG, Sedin EG, et al. Exposure of newborn infants to plasticizers. Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 1985;25:424-8.
34. Schneider B, Schena J, Truog R, et al. A prospective analysis of cholestasis in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:285-9.
35. Karle V, Short B, Martin G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med* 1997;25:696-703.
36. Mejak BL, Stammers A, Rauch E, Vang S, Viessman T. A retrospective study on perfusion incidents and safety devices. *Perfusion* 2000;15:51-61.
37. Mazur HI, Stennett DJ, Egging PK. Extraction of diethylhexylphthalate from total nutrient solution-containing polyvinyl chloride bags. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:59-62.
38. Kambia K, Dine B, Gressier AF, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of di(2-ethylhexyl) phthalate in total parenteral nutrition and in plasma. *J Chromatog B Biomed Sci Appl* 2001;755:297-303.
39. National Toxicology Program. US. Department of Health and Human Services. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR). Expert Panel Report on Di(2-ethylhexyl)phthalate. Alexandria, VA: NTP-CERHR, October 2000.
40. Hillman LS, Goodwin SL, Sherman WR. Identification and measurement of plasticizer in neonatal tissues after umbilical catheters and blood products. *New Engl J Med* 1975;292:381.
41. Tickner J, Hunt P, Rossi M, et al. The use of di-2-ethylhexyl phthalate in PVC medical devices: exposure, toxicity, and alternatives. Lowell, MA: University of Massachusetts Lowell, Lowell Center for Sustainable Production. 1999.

42. Arcadi RA, Costa CE, Imperatore C, et al. Oral toxicity of DEHP during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 1998;36:963-70.
43. 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* 1985;25:424-8.
44. Schneider B, Schena J, Troug R, et al. Exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate in infants receiving extracorporeal membrane oxygenation. *New Engl J Med* 1989;320:1563.
45. Karle VA, Short BI, Martin GR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, DEHP. *Crit Care Med* 1997;25:696-703.
46. Barry YA, Labow RS, Keon, WJ, et al. Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:900-5.
47. Pfordt J, Bruns-Weller E. Die Phthalsäureester als eine Gruppe von Umweltchemikalien mit endokrinen Potential. Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten. Berlin, 1999.
48. Petersen JH, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food, and infant formulae. *Food Addit Contam* 2000; 17:133-41.
49. Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *Eur J Pediatr* 1988;147:41-6.
50. Plonait SL, Nau H, Maier RF, et al. Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl)phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion* 1993;33:598-605.
51. Shintani H. Determination of phthalic acid, mono-(2-ethylhexyl) phthalate and di-(2-ethylhexyl) phthalate in human plasma and in blood products. *J Chromatogr* 1985;337: 279-90.
52. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, et al. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998;101:194-200.
53. Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. Transfer of di(2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary gland. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;91:315-25.
54. Begg EJ, Atkinson HC. Modelling of the passage of drugs into milk. *Pharmacol Ther* 1993;59:301-10.
55. Pollack GM, Buchanan JF, Slaughter RL, 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* 1985;79:257-67.
56. Pfordt J, Bruns-Weller E. Die Phthalsäureester als eine Gruppe von Umweltchemikalien mit endokrinen Potential. Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten. Berlin, 1999.
57. Wams TJ. Diethylhexylphthalate as an environmental contaminant - A review. *Sci Total Environ* 1987;66:1-16.
58. Stringer RL, Labounskaia I, Santillo D, et al. Determination of the composition and quantity of phthalate ester additive in PVC children's toys. *Environ Sci Pollut Res* 2000;7: 27-36.
59. Oie L, Hersoug L, Madsen J. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect* 1997;105:964-71.
60. Doull J, Cattley R, Elcombe C, et al. A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the new U.S. EPA risk assessment guidelines. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999;29:327-57.
61. 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* 1985;79:246-56.
62. Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol* 1996; 23:191-209.
63. Lee PC, Borysewicz R, Struve M, et al. Development of lipolytic activity in gastric aspirates from premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:291-7.
64. Furuya S, Kumamoto Y, Sugiyama S. Fine structure and development of Sertoli junctions in human testis. *Arch Androl* 1978;1:211-9.
65. Gray TJB, Butterworth KR. Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch Toxicol* 1980;4:452-5.
66. Dostal LA, Chapin RE, Stefanski SA, et al. Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;95:104-21.
67. Sjöberg P, Bondesson U, Kjellen L, et al. Kinetics of di-(2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985;56:30-7.
68. 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* 1976;16:330-5.
69. 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* 1985;79:257-67.
70. Albro P, Corbett J, Schroeder J, et al. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect* 1982;45: 19-25.
71. Creistel T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998;15: 45-51.
72. Sjoberg P, Egestad B, Klasson-Wehler E, et al. Glucuronidation of mono(2-ethylhexyl)phthalate. Some enzyme characteristics and inhibition by bilirubin. *Biochem Pharmacol* 1991;41:1493-6.
73. Obladen M, Loui A, Kampmann W, et al. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87: 685-91.
74. Chan DK, Lim MS, Choo SH, et al. Vitamin E status of infants at birth. *J Perinat Med* 1999;27:395-8.
75. Sjoberg P, Linquist NG, Montin G, et al. Effects of repeated intravenous infusions of the plasticizer di-(2-ethylhexyl) phthalate in young male rats. *Arch Toxicol* 1985;58: 78-83.
76. Advanced Medical Technology Association (AdvaMed). 21-Day repeat dose male reproductive tract study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) administered either intrave-

- nously or orally to rats starting at neonatal age 3-5 days, with satellite recovery group through 90 days of age. Study number 11947. Washington, DC: 2001.
77. Fink SM, Bockman DE, Howell CG, et al. Bypass circuits as the source of thromboemboli during extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1989;115:621-4.
 78. Sjoberg P, Bondesson U, Sedin G, et al. Dispositions of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions. *Eur J Clin Invest* 1985; 15:430-6.
 79. Foster P. Assessing the effects of chemicals on male reproduction: lessons learned from Di-n-Butyl phthalate. Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) Activities. Research Triangle Park, NC, Sept 1997.
 80. Li L, Jester W, Orth J. Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;152:258-65.
 81. Gray TJB, Gangolli SD. Aspects of the testicular toxicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect* 1986;65:229-35.
 82. Oishi S. Reversibility of testicular atrophy induced by DEHP in rats. *Environ Res* 1985;36:160-9.
 83. Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128:216-23.
 84. Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, et al. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;88:255-69.
 85. 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 sulpionate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the rat. *Toxicol Ind Health* 1999; 14:94-118.
 86. Poon R, Lecavalier P, Mueller R, et al. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and DEHP in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997;35:225-39.
 87. Tomita I, Nakamura Y, Yagi Y, Tutikawa K. Fetotoxic effects of mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) in mice. *Environ Health Perspect* 1986;65:249-54.
 88. Peters JM, Taubeneck MW, Keen CL, et al. DEHP induces a functional zinc deficiency during pregnancy and teratogenesis that is independent of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Teratology* 1997;56:311-6.
 89. Oishi S, Hiraga K. Testicular atrophy induced by DEHP: effect of zinc supplement. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 70:43-8.
 90. Narotsky MG, Weller EA, Chinchilli VM, et al. Nonadditive developmental toxicity in mixtures of trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate and heptachlor in a 5x5x5 design. *Fundam Appl Toxicol* 1995;27:203-16.
 91. Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM. Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 1987;35:41-6.
 92. Onda S. Effects of phthalate esters on living organisms: Teratogenicity in Mice. *Japan J Hyg* 1974. p. 29-177.
 93. Crocker J, Safe S, Acott P. Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *J Toxicol Environ Health* 1988; 23:433-44.
 94. Ward JM, Peters JM, Perella CM, et al. Receptor and non-receptor mediated organspecific toxicity of DEHP in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice. *Toxicol Pathol* 1998;26:240-6.
 95. Rothenbacher KP, Kimmel R, Hildenbrand S, et al. Nephrotoxic effects of di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) hydrolysis products on cultured kidney epithelial cells. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:336-42.
 96. Overturf ML, Druilhet RE, Liehr JG, et al. Phthalate esters in normal and pathological human kidneys. *Bull Environ Contam Toxicol* 1979;22:536-42.
 97. Swedish National Chemicals Inspectorate. Risk Assessment for bis(2-ethylhexyl) phthalate. EINECS-NO: 204-211-0. KEMI. Solna: Draft Document, Sept, 1998.
 98. United States Consumer Product Safety Commission (US CPSC). Chronic Hazard Advisory Panel on Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). Report to the United States Consumer Product Safety Commission. Washington, DC, 1985.
 99. Melnick RL, Kohn MC. Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1996;104:123-35.
 100. United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl)phthalate. Update. United States Department of Health and Human Services. Atlanta, GA, TP-92/05, 1993.
 101. Kluwe WM, Haseman JK Huff JE. The carcinogenicity of DEHP in perspective. *J Toxicol Environ Health* 1983;12: 159-69.
 102. Schulz CO. Assessing human health risks from exposure to Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and related phthalates: Scientific issues. *Drug Metab Rev* 1989;21:111-20.
 103. Swedish National Chemicals Inspectorate. Risk Assessment - bis(2-ethylhexyl) phthalate (CAS-No.: 117-81-7). KEMI: Solna, 2000.
 104. Ganning AE, Brunk U, Edlund C, Elhammer A, Dallner G. Effects of Prolonged Administration of Phthalate Ester on the Liver. *Environ Health Perspect* 1987;73:251-8.
 105. Syracuse Research Corporation. Information Profiles on Potential Occupational Hazards Phthalates. Prepared for National Institutes for Occupational Safety and Health. Syracuse, NY, 1982.
 106. Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, et al. Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 1999;89:188-92.
 107. Autian J. Toxicity and Health Threats of Phthalate Esters: Review of the Literature. *Environ Health Perspect* 1973; 4:3-26.
 108. Jaeger RJ, Rubin RJ. Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. *New Engl J Med* 1972;287:1114-8.
 109. Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics* 1998;102: 1401-6.

110. Clawson CC, Boros SJ. Surface morphology of polyvinyl chloride and silicone elastomer umbilical artery catheters by scanning electron microscopy. *Pediatrics* 1978;62:702-5.
111. Galvis AG, Heller RM, Haller JA Jr. Custom-made tracheostomy tube to relieve lower tracheal obstruction in infants and young children. *Pediatrics* 1977;59:40-4.
112. Boros SJ, Thompson TR, Reynolds JW, Jarvis CW, Williams HJ. Reduced thrombus formation with silicone elastomere (silastic) umbilical artery catheters. *Pediatrics* 1975;56:981-6.
113. Pfammatter JP, Paul T, Kallfelz HC. Recurrent ventricular tachycardia in asymptomatic young children with an apparently normal heart. *Eur J Pediatr* 1995;154:513-7.
114. Southard SC, Arena JM. A comprehensive protocol for evaluating the safety of toys for preschool children. *Clin Pediatr* 1976;15:1107-9.
115. Fink SM, Bockman DE, Howell CG, Falls DG, Kanto WP Jr. Bypass circuits as the source of thromboemboli during extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1989;115:621-4.
116. Jackson JC, Truog WE, Watchko JF, et al. Efficacy of thromboresistant umbilical artery catheters in reducing aortic thrombosis and related complications. *J Pediatr* 1987;110:102-5.
117. Gottschalk SK, Schuth CR, Quinby GE, Jr. A complication of tracheal intubation: distal kinking of the tube. *J Pediatr* 1978;92:161-2.
118. US Food and Drug Administration (US FDA). Safety assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. Rockville, MD, Sept 2001.
119. Federation Swedish County Councils. PVC in the Swedish Healthcare System. Stockholm, 2000.
120. Aida M. Chemical Economics Handbook: Polyvinyl Chloride (PVC) Resins, Palo Alto, CA: SRI International, 1997.
121. Christensson A, Ljunggren L, Nilsson-Thorell C, et al. In vivo comparative evaluation of hemodialysis tubing plasticized with DEHP and TEHTM. *Int J Artif Organs* 1991;14:407-10.
122. Quinn MA, Clyne JH, Wolf MM, et al. Storage of platelet concentrates-an in vitro study of four types of plastic packs. *Pathology* 1986;18:331-5.
123. Fuchs VR. The Future of Health Policy. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1993.
124. Wagner K. Environmental Management in Healthcare Facilities. Philadelphia: WB Saunders, 1998.