

EL USO DEL DEHP (di(2-etilhexil)ftalato) EN LOS PRODUCTOS HOSPITALARIOS DE PVC: EXPOSICIÓN, TOXICIDAD Y ALTERNATIVAS

Resumen del informe elaborado por Health Care Without Harm.

Junio 1999

El di(2-etilhexil)ftalato o DEHP es un éster ftalato que se utiliza como plastificante para la fabricación de una amplia gama de artículos hospitalarios de PVC blando (bolsas de líquidos intravenosos, bolsas de sangre, tubos,...).

1. Exposición al DEHP.

La exposición del ser humano al DEHP puede ocurrir en su medio ambiente, y también dentro de las instalaciones de los hospitales. En estos últimos, el contacto con este ftalato es especialmente preocupante; en primer lugar, por los niveles significativos de exposición y en segundo lugar, por las particulares características inherentes de los pacientes, en especial niños, recién nacidos o adultos con enfermedades crónicas, que los hace mucho más vulnerables a los efectos tóxicos de estas sustancias químicas.

1.1. Exposición en los hospitales.

En los productos hospitalarios de PVC, como las bolsas de sangre y de líquidos intravenosos, un 30-40% del peso del producto corresponde al DEHP; en el caso de los tubos sanitarios, esta cifra puede elevarse hasta un 80%.

El DEHP no está unido químicamente al polímero de PVC, por lo que se puede liberar del producto cuando éste se calienta o cuando entra en contacto con la sangre, drogas, soluciones salinas o agua. Los principales factores que determinan el grado de migración del DEHP son:

- ✓ la temperatura,
- ✓ la cantidad de este aditivo presente en el producto
- ✓ la agitación del envase en contacto con soluciones farmacéuticas
- ✓ el tiempo que el producto de PVC está en contacto con dichas soluciones
- ✓ el tipo de medicamento envasado

Los niveles de migración varían en función de estos factores; por ejemplo, se ha detectado una migración del 6-12% de DEHP en tubos endotraqueales.

Hasta ahora, se han llevado a cabo dos tipos de estudios con el objetivo de cuantificar la exposición del ser humano al plastificante DEHP dentro de los hospitales. El primero de ellos, evalúa la cantidad de DEHP que se libera de los artículos hospitalarios de vinilo (bolsas de plasma y tubos) y pasa a los medios

fisiológicos que contienen (sangre o soluciones salinas). El segundo tipo, mide la cantidad de DEHP o de metabolitos encontrados en la sangre, orina o en los tejidos del paciente expuesto al PVC.

Numerosos estudios han detectado la migración de este ftalato desde los productos hospitalarios. Se han encontrado concentraciones de 4 a 650 mg/l en sangre, plasma y concentrados de glóbulos rojos, contenidos todos ellos en artículos de vinilo. En el caso de soluciones con drogas las concentraciones se sitúan entre 3.1 y 237 mg/l y 5 mg/l en agua estéril o en soluciones basadas en azúcar/sal.

En algunos casos, el DEHP puede interferir en la actividad de ciertas drogas. Por esta razón, fabricantes farmacéuticos recomiendan en las etiquetas de sus productos, no utilizar PVC con plastificante DEHP para administrar dichos medicamentos.

Desde 1970, se han publicado estudios que detectan y miden el aditivo DEHP y sus metabolitos en los tejidos y en el suero de los seres humanos. También identifican como sector más expuesto a los pacientes sometidos a diálisis, transfusiones de sangre y ventilación artificial. Existe una preocupación especial con los niños prematuros que necesiten recibir transfusiones de sangre, terapias de oxigenación de la membrana extracorporeal (ECMO) o terapias respiratorias. Estos niños, que tienen un desarrollo y metabolismo limitado, son los que van a recibir unas mayores dosis de DEHP procedente de los artículos médicos. Además, esta sustancia puede atravesar la barrera placentaria, por lo que el feto podría haber acumulado ya el aditivo químico si la madre ha sido sometida a tratamiento médico; aunque no se ha cuantificado todavía la exposición prenatal.

Algunos estudios muestran que pacientes que han estado en contacto con el DEHP, han experimentado afecciones respiratorias y disfunciones histológicas del hígado. Los investigadores relacionan los efectos observados con la exposición al DEHP.

Exposición del ser humano al DEHP después de ser tratado con productos hospitalarios de PVC.

Tratamiento	Exposición total (mg)	Índice de exposición	
		mg/kg peso corporal	Tiempo
<i>Hemodiálisis</i>	0.5-360	0.01-7.2	<i>Sesión de diálisis</i>
<i>Transfusiones sangre adultos</i>	14-600	0.2-8.0	<i>Tratamiento</i>
<i>Oxigenación extracorporeal en niños</i>		42.0-140.0	<i>P. tratamiento</i>
<i>Bypass cardiopulmonar</i>	2.3-168	0.03-2.4	<i>Tratamiento día</i>
<i>Ventilación artificial prematuros</i>		0.001-4.2	<i>Una hora</i>
<i>Transfusiones en niños</i>		0.8-4.2	<i>Tratamiento</i>

La estimación de la exposición al DEHP en todos estos estudios varía significativamente, sin que se conozcan las razones exactas de esta variabilidad. Las diferencias de los diseños y condiciones de estas investigaciones, el contenido de DEHP en los productos, y el tiempo de almacenamiento de la sangre, podrían jugar un papel importante en dichas diferencias.

1.2 Exposición en el medio ambiente

El ser humano puede entrar en contacto con el DEHP también a través de la inhalación de aire procedente de ambientes poco ventilados donde haya productos de PVC, como revestimientos de suelos; al beber agua contaminada por DEHP (las fuentes pueden ser emisiones de fábricas) o a través de alimentos contaminados con esta sustancia, ya sea por la migración de los envases o por su acumulación en el ganado y en las aves de corral. Se estima que en EE.UU. existe una exposición a este aditivo en el medio ambiente 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: 0.4ug 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).

Debido a que el DEHP es una sustancia que está muy extendida en el medio ambiente, es importante tener en cuenta las exposiciones en el medio ambiente, añadiéndolas a las de los productos hospitalarios a la hora de realizar valoraciones de riesgo del DEHP en la salud pública.

2. Metabolismo y toxicidad del DEHP

Cuando el DEHP entra en el organismo del ser humano, se metaboliza en varias sustancias que se eliminan fácilmente. Se ha identificado a uno de sus metabolitos más importantes, el mono etil-hexil ftalato (MEHP), como responsable de la toxicidad del DEHP. Las enzimas que rompen este aditivo químico en su metabolito MEHP se han encontrado fundamentalmente en el intestino, aunque también están presentes en el hígado, riñones, pulmones, páncreas y en el plasma. El hecho de que la metabolización 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 adultas, además de 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. El metabolismo inicial del DEHP es cualitativamente similar en las 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 que 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.

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 pequeñas cohortes, 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 de lo que pudiera ocurrir). No está claro si existe un umbral (nivel de exposición por debajo del cual no ocurrirían efectos adversos) para estas sustancias químicas. En la siguiente página se expone una tabla que sintetiza los efectos negativos clave asociados al DEHP.

El ftalato DEHP pertenece a una familia de sustancias químicas llamada “proliferadores del peroxisoma”. Los peroxisomas son orgánulos de las membranas celulares que contienen enzimas responsables de la oxidación de los ácidos grasos, la síntesis del colesterol y otras rutas bioquímicas. Se piensa que la proliferación de los peroxisomas está asociada con el cáncer de hígado en animales, aunque el mecanismo de actuación no se conoce bien actualmente. Dicha proliferación ocurre en menor medida en los humanos que en los roedores y por esta razón algunos investigadores han cuestionado la importancia de la extrapolación de los estudios del DEHP en animales para el caso del hombre.

Toxicidad observada del DEHP sobre los sistemas y órganos

Organo	Efecto	Especie	Dosis	Duración	Referencia
Testículo	Atrofia testicular y degeneración	Rata	0.9 y 1.9 g/kg/día en ayunas	90 días	Shaffer, et.al., 1945
	Daño histológico en las crías	Rata	Aprox. 3.0-3.5 mg/kg/día en agua	Día 1 de gestación a día 21 después de entrega.	Arcadi, et. al., 1998
	Atrofia testicular y epidemial y agénesis; hipospadias	Rata	750 mg/kg/día en ayunas	Día 14 de gestación a día 3 de nursing	Gray, et. al., 1999
Células testiculares en cultivo	Células sertoli/no diferenciación de los gonocitos	Rata (neonatal)	27 µg/l, concentración MEHP en cultura media	48 horas	Li, et. al., 1999

Organo	Efecto	Especie	Dosis	Duración	Referencia
Ovarios	Supresión o retraso de la ovulación, supresión de la producción de estradiol, ovarios policísticos	Rata	2g/kg/día en alimentación	3 a 12 días	Davis, et. al., 1994
Pulmones	Dolores pulmonares, cambios patológicos análogos a enfermedad de la membrana hialina	Human neonate	0.001-4.2 mg/hora a través de ventilación artificial	12 a 30 días	Roth, et. al., 1988
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	Rock, et. al., 1987
Riñones	Reducción de la creatinine clearance (medida de la función del riñón); cambios cystic	Rata	2 mg/kg, 3 veces a la semana en ayunas	1 año	Crocker, et. al., 1988
Feto / embrión	Muerte fetal, exencephaly, open neural tubes, reduced pup size	Ratón	1000mg/kg/día en ayunas	2 días	Peters, et. al., 1997
Hígado	Anormalidades en la histología, reducción en la función del hígado	Mono Rhesus (inmaduro)	No directamente medido – administración intravenoso. De la sangre de las bolsas de PVC a MIMIC exposición humana, dosis total estimada 87.5-290.0 mg.	1 año	Kevy y Jacobson, 1982
	Hepatocellular adenoma	Rata	146.6 mg/Kg/día en ayunas	104 semanas	Moore, 1996

Todavía existen incertidumbres importantes de los mecanismos exactos de cómo el DEHP puede causar daños en los diversos órganos de los animales de experimentación. Estos mecanismos de toxicidad son probablemente múltiples y variables, dependiendo del estado de salud, el órgano y las especies estudiadas. Pruebas científicas recientes sobre ratones expuestos al DEHP muestran toxicidad en el feto, teratogénesis, lesiones en los testículos, y quiste en los riñones, aunque no lesiones en el hígado; todos los ejemplares analizados se criaron sin el receptor necesario para mediar la actividad enzimática de los peroxisomas (PPAR alfa, un receptor presente también en los seres humanos). Por tanto, ratones que se habían criado careciendo de los receptores necesarios para el desarrollo del peroxisoma, en respuesta a la exposición a los proliferadores de peroxisomas, todavía exhibían los efectos tóxicos del DEHP. Estos estudios refuerzan las conclusiones de que gran parte de la toxicidad no hepática del DEHP es, al menos en parte, independiente de la proliferación de los peroxisomas.

Considerando los efectos tóxicos causados por la actuación de la proliferación de los peroxisomas, es importante que se investigue la incidencia y desarrollo de estas alteraciones en el ser humano. Por ejemplo, se podría tener en cuenta la variabilidad entre individuos en el fenómeno de la proliferación del peroxisoma a partir de la exposición de sustancias químicas, como el DEHP. Como resultado, es prudente asumir que al menos parte de la población podría estar afectada por la proliferación del peroxisoma, tal como ocurre en animales de experimentación, sobre los que se ha realizado la mayor parte de los estudios de toxicidad del DEHP. Además, todavía no está claro que dicha proliferación sea la única responsable de los efectos dañinos arriba mencionados. Es posible que otros mecanismos, como la genotoxicidad, pudieran contribuir a los riesgos de contraer cáncer. Por estas razones la actividad carcinogénica del DEHP en animales de laboratorio podría ser relevante en el ser humano. A estas mismas conclusiones llegó la Oficina californiana de Valoración de Riesgos Sanitarios y Medioambientales (California Office of Environmental Health Hazard Assessment, OEHHA) con relación a la carcinogenicidad del DEHP. Así declaran: *“en esta cuestión...OEHHA no encuentra que esta nueva evidencia (la proliferación del peroxisoma) apunte a que la exposición humana a cualquier dosis de DEHP esté exenta de riesgos carcinogénicos. Más bien, la literatura presenta datos que dejan la puerta abierta a la posibilidad de la sensibilidad del ser humano a los efectos cancerígenos del DEHP”*.

Existe una carencia general de 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. Todo ello a pesar de la elevada producción de esta sustancia química, de la exposición documentada en humanos y las alteraciones documentadas en animales. 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 periodos de latencia entre la exposición y los posibles efectos;
2. Los impactos del DEHP podrían ser sutiles (tales como una 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 presencia 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.

3. Materiales alternativos

Dados los problemas potenciales para la salud humana del DEHP, sería prudente investigar materiales alternativos para su uso en los centros hospitalarios. A la hora de elegir productos alternativos, hay que tener en cuenta ciertos aspectos sanitarios y medioambientales, también relacionados con el PVC. Dichos aspectos incluirían: riesgos potenciales para la salud asociados a otros plastificantes que se liberan (el PVC siempre necesitará este tipo de sustancias); peligros de la producción y posterior eliminación del vinilo, como son la generación de dioxinas y otras sustancias tóxicas. De esta forma se deberían identificar materiales que ofrezcan las características requeridas para estos productos, que generen una menor contaminación a través de su ciclo de vida y eviten la exposición innecesaria a sustancias químicas potencialmente tóxicas.

La revisión de la literatura, junto con la información de suministradores, sugiere que ya está disponibles las alternativas al PVC en la mayoría de los productos hospitalarios, incluso a precios competitivos. Varios fabricantes de artículos sanitarios europeos y estadounidenses ya han desarrollado alternativas libres de PVC para bolsas de líquidos intravenosos, tubos y depósitos para plaquetas. El desarrollo de nuevos polímeros de poliolefinas de metaloceno en los próximos años conducirá probablemente a la creación de productos alternativos adicionales. También son necesarios los esfuerzos dirigidos a la innovación en el almacenamiento de los glóbulos rojos y tubos sanitarios. Se debería sustituir el PVC conteniendo el ftalato DEHP en aquellos productos para los que existan materiales alternativos que cumplan los requerimientos exigidos y se ofrezcan a precios razonables.

4. Conclusiones

A la luz de la revisión de más de un centenar de estudios publicados, informes y análisis se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. El hombre está expuesto a niveles significativos de DEHP a través de los artículos hospitalarios. Parte de la población, como los hemofílicos, los pacientes que necesitan someterse a diálisis de riñón y recién nacidos están expuestos a dosis significativas.
2. La casi total ausencia de estudios rigurosos de exposición de las poblaciones humanas al DEHP quiere decir que las conclusiones de los riesgos de esta sustancia deben estar basadas necesariamente en investigaciones sobre animales de experimentación.

3. Los estudios sobre animales de laboratorio, apoyados por datos sesgados en el ser humano, sugieren que los mamíferos en contacto con el DEHP están sometidos a una amplia gama de efectos tóxicos. No es acertada la conclusión de que los mecanismos tóxicos detectados no son extrapolables en las personas.
4. Existen considerables incertidumbres acerca de muchos aspectos de los peligros sanitarios del DEHP. En estos momentos no se puede establecer con seguridad la estimación cuantitativa de los riesgos sobre el ser humano en las diferentes etapas de su vida o de los niveles de exposición seguros.
5. Existen materiales alternativos al PVC que se están utilizando ya en los productos hospitalarios. Estos materiales son alternativas más seguras en potencia que los artículos que contienen DEHP.