

FTALATOS Y EFECTOS EN LA SALUD

Patricia BUSTAMANTE-MONTES^{1,3,4}, Beatríz LIZAMA-SOBERANIS²,
Gustavo OLAÍZ-FERNÁNDEZ^{1,4} y Flavio VÁZQUEZ-MORENO²

¹ Dirección General de Salud Ambiental, Secretaría de Salud, Mariano Escobedo 366, Col Anzures, D.F. 11590 México

² Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química, Paseo Colón esq. Paseo Tollocan, Toluca 50180 Edo. de Méx., México

³ Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina, Jesús Carranza esq. Paseo Tollocan, Toluca 50180 Edo. de Méx., México

⁴ Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad 655, Santa María Ahuacatitlán, Cuernavaca 62508 Morelos, México

(Recibido octubre 2000, aceptado agosto 2001)

Palabras clave: ftalatos, contaminación por plásticos, PCV, toxicología

RESUMEN

Los plastificantes son aditivos que se mezclan con algunos plásticos, especialmente con cloruro de polivinilo (CPV) para incrementar su elasticidad. Los plastificantes de uso más común son los derivados del ácido ftálico o ftalatos. Sin embargo, al no estar químicamente ligados a la matriz plástica, los ftalatos pueden abandonar el material y provocar daños a la salud y al ambiente. Aunque, es importante considerar que actualmente no existe evidencia clara sobre su toxicidad en seres humanos, en este artículo se presenta una revisión sobre la utilización y el riesgo en el empleo de ftalatos. Se discuten también las evidencias presentadas sobre su toxicidad y con base en lo anterior se recomienda investigar la magnitud de este problema en México, país productor de PCV plastificado.

Key words: phthalates, environmental contamination by plastics, PVC, toxicology

ABSTRACT

Plastifiers are commonly mixed with polymers, mainly with polyvinyl chloride (PVC) in order to obtain a great variety of plastics with different degrees of elasticity. More employed plastifiers are esthers of phthalic acid or phthalates. However as the plastifiers are not tied to the polymer matrix they can diffuse from the material to the environment, so their migration constitutes a potential risk of environmental contamination. Although there is no conclusive evidence of their toxicity in humans, in this paper a complete review of the potential danger in the use of phthalates is presented. The evidence of their toxicity is also discussed and the importance to develop new studies about this problem in Mexico is signaled.

INTRODUCCIÓN

El uso de los plásticos o polímeros es parte de la modernidad que ha transformado tanto los hogares como otros ambientes. La cantidad de aplicaciones de los materiales plásticos no cesa de crecer e, incluso, los polímeros han incursionado en campos tradicionalmente dominados por los metales y por el vidrio. Para obtener una gamma amplia de materiales con muy diversas propiedades y aplicaciones, diferentes clases de aditivos son introducidos en los plásticos, entre los que se pueden mencionar agentes de carga, antioxidantes, retardadores de flama y plastificantes. Estos últimos permiten incrementar la flexibilidad de ciertos plásticos rígidos como el cloruro de polivinilo (CPV), que es un polímero termoplástico utilizado en la elaboración de tubos rígidos y válvulas. Al ser mezclado con diferentes proporciones de plastificante se obtienen materiales flexibles, que son utilizados en la elaboración de juguetes y chupones. Entre los agentes de plastificación más ampliamente utilizados por la industria del plástico se encuentran algunos ésteres del ácido ftálico (ftalatos), como, por ejemplo, el ftalato de di(2-etilohexilo) (FDEH). La concentración de los ftalatos dentro de la matriz polimérica alcanza comúnmente concentraciones de alrededor de 50 % en peso. Como estos plastificantes no son polimerizados dentro de la matriz plástica, pueden

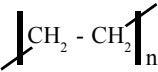
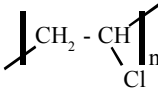
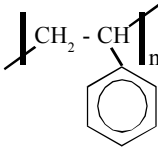
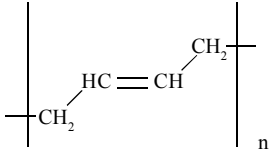
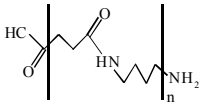
desprenderse con el tiempo y el uso y emigrar al ambiente y así ocurre la exposición a humanos. La potencialidad tóxica de los ésteres de ftalatos para los humanos fue siempre manejada como baja hasta el informe del National Toxicology Program, elaborado en 1982a, donde se describió que el FDEH causa tumores en ratas y ratones, cuando se incluye en la dieta de estos animales. A partir de entonces gran cantidad de investigaciones se han realizado principalmente en animales de laboratorio.

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de los aspectos más importantes en la búsqueda de la toxicidad de estas sustancias. Se ha dividido el documento resaltando lo que son los polímeros y plastificantes, el metabolismo de los ftalatos, las evidencias de toxicidad en animales y humanos, la medición de la exposición en humanos y finalmente se presentan las conclusiones. Otras comunicaciones paralelas reportan los estudios realizados en México.

POLÍMEROS Y PLASTIFICANTES

Los polímeros están constituidos por cadenas de miles de unidades estructurales repetidas y se forman a partir de la reacción consecutiva de moléculas más pequeñas llamadas monómeros. Actualmente existen miles de

TABLA I. ESTRUCTURAS DE ALGUNOS POLÍMEROS Y SUS APLICACIONES

Nombre	Estructura	Aplicaciones
Polietileno (PE)		Bolsas, empaques, envases
Cloruro de polivinilo (CPV)		Juguetes, tubería, botellas, chupones, etc.
Poliestireno (PS)		Vasos, envases
Polibutadieno (PB)		Adhesivos, recubrimientos, chupones
Nylon 66		Fibras

polímeros distintos y todos tienen diferentes propiedades químicas, físicas, biológicas, etcétera. Algunos de estos materiales y sus aplicaciones son mostrados en la **tabla I** (Ogawa 1994).

Los polímeros pueden ser clasificados en dos tipos de acuerdo con sus propiedades mecánicas: hules y termoplásticos. Los primeros (hule natural, poliacetato de vinilo, hules estireno-butadieno) son polímeros suaves y elásticos, utilizados en la elaboración de neumáticos, chupones, recubrimientos, empaques automotrices, etc. En cambio, los termoplásticos son plásticos rígidos (PS, CPV, polimetacrilato de metilo, etc.). Normalmente, los termoplásticos al ser calentados alcanzan un punto a partir del cual se vuelven hules. Esta temperatura es llamada temperatura de transición vítrea ("glass transition temperature", T_g). De esta manera, la T_g define el uso del material: un polímero con T_g inferior a la temperatura ambiente se utilizará como hule, mientras que uno con T_g superior a la temperatura normal de utilización tendrá aplicaciones como termoplástico. Algunos valores de T_g son mostrados en la **tabla II**.

TABLA II. TRANSICIONES VÍTREAS DE ALGUNOS POLÍMEROS

Polímero	Transición vítrea (T_g , °C)
Poliestireno (PS)	104
Polibutadieno (PB)	-65
NYLON66	45
Poliétileno (PE)	-107
Cloruro de polivinilo (CPV)	81

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

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

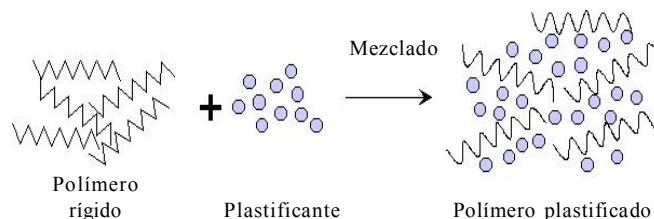


Fig. 1. Plastificación de un plástico rígido (proceso de obtención de un plástico flexible a partir de un plástico rígido)

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

Comúnmente, los plastificantes son moléculas orgánicas de bajo peso molecular y que presentan una T_g próxima a los -50 °C. Dos requisitos que debe cumplir una sustancia para ser utilizada como plastificante son baja T_g y miscibilidad completa o al menos parcial en el plástico huésped. La T_g de un polímero plastificado es una función del contenido de plastificante y de las temperaturas de transición vítrea del polímero y del plastificante. Existen diversas ecuaciones que permiten relacionar el valor de T_g con el contenido de plastificante (Allcock y Lampe 1990), una de ellas es la ecuación de Wood:

$$T_g = \frac{T_{g1}(kT_{g2} - T_{g1})W_2}{1 - (1 - k)W_2}$$

En la que: T_{g1} , temperatura de transición vítrea del polímero, (k) constante empírica ajustable

T_{g2} , temperatura de transición vítrea del plastificante, (k) constante empírica ajustable

W_2 , fracción peso del plastificante

En el caso de la plastificación de un polímero, la reducción total de la T_g por unidad de peso de plastificante es llamada eficiencia de plastificación. El problema con los plastificantes de alta eficiencia es que normalmente no son completamente solubles en la matriz y tienden a difundirse en tiempos relativamente cortos. A los plastificantes que son susceptibles de migrar se les llama de baja permanencia (Allcock y Lampe 1990). La migración del plastificante produce dos tipos de problemas: a. Problemas ambientales y a la salud y b. Pérdida de las propiedades plásticas del material.

El polímero plastificado con mayor difusión en el mercado es el policloruro de vinilo (CPV). El CPV en estado puro es un plástico bastante rígido que puede ser

procesado para obtener tubos, perfiles de ventanas, láminas y otras partes moldeadas. Este mismo plástico, al ser mezclado con plastificantes, puede ser empleado en la fabricación de mangueras flexibles, chupones y juguetes. El mezclado entre el CPV y el plastificante se efectúa a temperaturas de más de 150 °C en mezcladores tipo Brabender o en extrusoras continuas. Durante el proceso de mezclado debe añadirse un antioxidante, con el fin de evitar la degradación del CPV y el desprendimiento de ácido clorhídrico. Algunos plastificantes utilizados como aditivos del CPV son mostrados en la **tabla III**.

Estructuralmente los ésteres ftálicos consisten en pares de ésteres sobre un anillo de ciclohexatrieno (ácido benzenodicarboxílico). La configuración “orto” está implicada en el uso genérico del término “ésteres de ftalatos”. Los ésteres de ftalatos son sintetizados comercialmente por la condensación de alcoholes con anhídrido ftálico.

Los ftalatos han sido ampliamente usados en el mundo principalmente como plastificantes de diversos materiales, algunos de ellos utilizados para fabricar bolsas para sangre o hemodiálisis o empaques para comida. También se emplean como componentes de fluidos eléctricos, como ingredientes inertes en plaguicidas, como agentes de prueba en sistemas de filtración de aire, así como en la for-

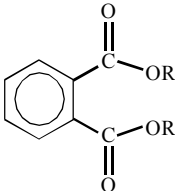
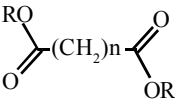
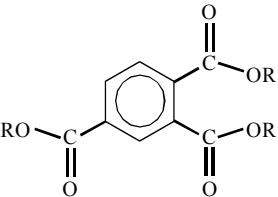
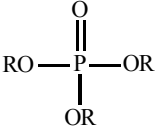
mulación de repelentes de insectos, perfumes, jabones, detergentes, tintas, lacas, aceites lubricantes, durante el proceso de manufactura del papel, plaguicidas, películas fotográficas, cables y adhesivos.

Los ftalatos son plastificantes de alta eficiencia y, por tanto, de baja permanencia en el CPV. El contenido de estos plastificantes en muestras de polímeros puede ser determinado principalmente mediante cromatografía de gases acoplada a masas y técnicas de extracción soxhlet.

METABOLISMO DE LOS FTALATOS

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

TABLA III. PLASTIFICANTES COMUNES DEL PCV

Tipo de Plastificante	Estructura química	Ejemplos
Ftalatos de dialquilo (FDA)		Ftalato de dioctilo (FDO) Ftalato de diisooctilo (FDIOP) Ftalato de di(2-etilhexilo) (FDEH)
Diéster alifático (DA)		Adipato de dioctilo (ADO)
Trimelitato de trialquilo (TTA)		Trimelitato de trioctilo (TTO)
Fosfato de trialquilo (FTA)		Fosfato de tricresilo (FTC)

tes acerca de sus efectos en la salud.

Estudios realizados en animales de laboratorio, como ratas y ratones, reportan que los metabolitos excretados de FDEH consisten principalmente en productos de oxidación terminal (diácidos, cetoácidos). En el caso de primates se han detectado metabolitos tales como el ftalato de mono-2-etilhexilo hidroxilado (FMEH), lo que muestra una diferencia importante en el metabolismo de este compuesto de acuerdo con la especie que se esté estudiando. Debido a lo anterior, es necesario entender el metabolismo de los ésteres de ftalato para evaluar los posibles efectos biológicos provocados por este tipo de sustancias.

Una vez absorbidos, tanto el FDEH como su metabolito, el ftalato de mono-2-etilhexilo, son distribuidos por el organismo sin una bioacumulación aparente.

Un primer paso obligatorio en el metabolismo del FDEH es su hidrólisis para formar FMEH más 2-etilhexanol, sucediendo posteriormente una serie de oxidaciones *in vivo*. En un segundo estado del metabolismo oxidante, se observa una introducción de grupos hidroxilo en varias posiciones del C-8 de la cadena de FMEH. Esta reacción es catalizada por una monooxigenasa dependiente de la coenzima redox nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, análoga o idéntica al citocromo P-450. Esta actividad ha sido medida tanto en hígado y riñón de rata como en pulmón de conejo.

La hidroxilación de FMEH es una competencia directa entre la hidrólisis del ácido ftálico por esterasas microsómicas, con la conjugación con el difosfato de uridina-glucuroniltransferasa. De igual manera, por acción de monooxigenasas microsómicas se da lugar a la formación de metabolitos hidroxilados, que pueden ser oxidados posteriormente a compuestos que tienen un grupo carboxilo o cetónico en su molécula. Estos compuestos posteriormente son excretados en la orina (Thomas y Northup 1982, Rhodes *et al.* 1986)

EVIDENCIAS DE EFECTOS DE LOS FTALATOS

Los ftalatos son considerados como algunas de las sustancias de más baja toxicidad utilizadas en la industria (Hygiene and Toxicology 1993-1994).

La toxicidad aguda de los ftalatos es ligera y decrece generalmente con el incremento de su peso molecular. (Encyclopedia of Occupational Health and Safety 1984).

A pesar de que el ftalato de diisononilo (FDIN) ha sido uno de los ftalatos más estudiados, las evidencias de toxicidad son escasas. Se han observado efectos biológicos en ratas, a las que se les ha administrado FDIN en su dieta durante dos años, con una disminución ligera del consumo de alimento y una pérdida pequeña de peso,

poco incremento de la mortalidad, aumento en el peso del hígado sin proliferación de peroxisomas. Se observaron además pequeñas alteraciones en los parámetros clínicos hematológicos y urinarios (Lington *et al.* 1997). Otros estudios han descrito proliferación de peroxisomas hepáticos en ratas, principalmente con este tipo de ftalato (Lin Li 1987).

Se ha observado un débil efecto carcinogénico en ratas, determinado a partir de la proliferación de peroxisomas. Los ftalatos como el FDEH producen inhibición del metabolismo de los ácidos grasos en ratas, como resultado de la eliminación de la cadena respiratoria en las mitocondrias hepáticas, lo que representa un primer paso en el conocimiento del mecanismo de proliferación de peroxisomas hepáticos (Winberg y Badr 1995). El FDEH es hepatocarcinogénico en ratas y ratones y considerado como "proliferador de peroxisomas". En los primates, la respuesta a estos proliferadores es mucho más baja que en los roedores, lo que indica que la carcinogenicidad del FDHP se puede esperar que sea baja en los humanos (Huber *et al.* 1996). Por otro lado, en ratas el FDEH produce toxicidad subcrónica cuando se les administra por vía oral durante varias semanas, manifestándose hepatomegalia y cambios bioquímicos como incremento de la albúmina sérica y modificaciones de la razón albúmina/globulina, así como decremento del colesterol en las ratas hembras (Poon *et al.* 1997).

Otros efectos en animales de laboratorio han sido retardo en el crecimiento y malformaciones en los embriones de pollo o muerte de los embriones en caso de utilizar los ésteres sin dilución (Lee *et al.* 1974); se ha observado toxicidad en ratas recién nacidas cuando varios ésteres (incluyendo el FDIN) fueron administrados a ratas en gestación, durante varios días y a la dosis más alta marcada por el protocolo, 1000 mg/kg/día (Hellwing *et al.* 1997). En otros estudios, el FDEH fue directamente embriotóxico en roedores, disminuyó el crecimiento y desarrollo de los embriones a concentraciones mayores de 0.5%, lo que sugiere que por sí mismo es capaz de alterar el crecimiento normal y el desarrollo del embrión (Hansen y Grafton 1994). El FDEH indujo en ratones una deficiencia funcional del zinc durante el embarazo y produjo teratogénesis independiente de la activación de peroxisomas. El FDEH no causó genotoxicidad en *Drosophila* (Kawai 1998). Adicionalmente, la IARC (1982), reportó que no existe información que permita determinar mutagenicidad y teratogenicidad de este compuesto en el hombre.

El FDEH inhalado tiene una penetración alta dentro de la región pulmonar, afecta la inducción de prostaglandinas y de tromboxanos en los pulmones por lo que incrementa el riesgo de inflamación de las vías aéreas superiores como sucede en el asma (Oie *et al.* 1997).

Se han observado efectos reproductores y ambientales adversos en animales, posiblemente vía disrupción

endocrina, tal como el desarrollo de imposex en moluscos, aves, lagartos, feminización o las alteraciones en la fertilidad de panteras y algunas especies marinas expuestas a estas sustancias (Harrison *et al.* 1997). Se ha encontrado además toxicidad testicular del FDEH en ratas en desarrollo, los testículos de estos animales sufrieron un marcado cambio destructor en sus células germinales. Los estudios bioquímicos indican que el ftalato en cuestión y sus metabolitos interactúan con el proceso de maduración de los testículos (Lloyd y Foster 1988, Parmar *et al.* 1995) y algunos reportes indican que una sola dosis es capaz de producir estas alteraciones (Teirlynck *et al.* 1988). Las células de Sertoli son el blanco de los efectos del FDEH. La exposición neonatal no afecta la fertilidad de las ratas en su etapa adulta, pero puede causar efectos discretos en la producción de esperma (Dostal *et al.* 1988).

Las primeras evidencias de los efectos causados por los ftalatos sobre órganos reproductores en ratas macho fueron el resultado de un estudio conducido por el National Toxicology Program en 1991. Numerosas anomalías reproductoras fueron observadas en los machos, incluyendo malformaciones del tracto reproductor, como son epididimitis, malformaciones del pene, disminución del descenso testicular, pobre desarrollo de la próstata y de la vesícula seminal. Estas alteraciones sugirieron que el período prenatal fue el blanco de la toxicidad de los ftalatos. Otras alteraciones fueron observadas posteriormente, como disminución de la fertilidad, decremento de la producción de esperma y degeneración testicular. Estudios más recientes conducidos dentro de este protocolo mostraron que algunos ftalatos como el de di-n butilo (FDnB) son tóxicos para las ratas tanto en el desarrollo embrionario como en la edad adulta. Mylchreest y Foster (1998) sostuvieron la hipótesis de que la exposición durante la gestación y la lactancia, más que en cualquier otra etapa de la vida, es suficiente para inducir todas las anomalías en el desarrollo reproductor de las ratas macho es decir, que los períodos prenatal y neonatal son los más sensibles para la inducción de cambios irreversibles sobre el sistema reproductor de estos animales. La incidencia de las alteraciones mencionadas, aunque ocurre raramente, se incrementó con dosis altas de ftalatos, lo que sugirió un efecto de dosis respuesta.

Dosis altas de ftalatos y de sus metabolitos produjeron disrupción sexual en varios sitios del aparato reproductor masculino y con diferentes grados de severidad. Los ftalatos actuaron directamente sobre la testosterona disminuyendo su producción. Sobre la sustancia de Müller, en particular en las células de Sertoli, los ftalatos actuaron provocando la disminución del descenso transabdominal de los testículos hacia el escroto. Los ftalatos, al actuar sobre las células de Leydig, provocaron alteraciones de los conductos de Wolff, lo que pudo ocasionar epididimitis, alteraciones de los vasos deferen-

tes y de las vesículas seminales. Otro efecto importante ocurrió sobre el tubérculo genital, manifestado en alteraciones de los órganos genitales externos. Sobre la diferenciación del sinus urogenital estas sustancias indujeron alteraciones en la próstata (Foster 1997, Mylchreest y Foster 1998).

En el desarrollo y en la función del aparato sexual femenino los ftalatos han mostrado poco efecto, estando la actividad estrogénica de estos compuestos en discusión. En particular el FDEH no mostró intensa actividad en ensayos *in vitro* y otros autores mencionaron que aún no se dispone de suficiente información sobre esta actividad *in vivo* (Jobling *et al.* 1995, Harris *et al.* 1997).

Actualmente no hay evidencia contundente que permita concluir sobre los cambios adversos en la salud reproductora producidos por el FDEH y otros ftalatos en humanos. Sin embargo, Noah y Godin (1994) concluyeron que los efectos carcinogénicos, hepatotóxicos, teratogénicos y, más recientemente, los cardiotoxicos, se han documentado suficientemente en animales, por lo que especialmente las mujeres embarazadas y los infantes pudieran ser el blanco de los posibles efectos nocivos en el humano.

Tavacova *et al.* (1999) mostraron evidencias directas de cambios adversos en la salud reproductora en humanos provocados por el FDEH y otros ftalatos. El estudio se realizó en Bulgaria en 93 mujeres con 24 semanas de gestación en promedio, quienes desarrollaron complicaciones en el embarazo como preeclampsia, hiperemesis y anemia. Los niveles de ftalatos fueron de 217 mg/100 ml de orina en mujeres con complicaciones en contraste con 81 mg/100 ml encontrados en mujeres sin complicaciones.

En humanos, los estudios conducidos sobre efectos de los ftalatos se han realizado básicamente en pacientes que han requerido de tratamientos de diálisis y hemodiálisis. Estos pacientes están regularmente expuestos a considerables cantidades de FMEH y otros ftalatos que se absorben a través de la membrana peritoneal o llegan directamente a través del torrente sanguíneo. Pacientes que recibieron aproximadamente 150 mg de FDEH por semana intravenosamente, aumentaron después de un año, la cantidad de peroxisomas. Los pacientes que requirieron hemodialisis sufrieron frecuentemente de prurito uretral, ya que estuvieron expuestos a gran cantidad de FDEH y sus metabolitos, pero parecieron no tener una relación directa con la ocurrencia o la intensidad del prurito (Mettang *et al.* 1996).

EXPOSICIÓN EN HUMANOS

La exposición potencial en humanos puede ocurrir ocupacionalmente de manera principal por inhalación.

Efectivamente, si durante el proceso de mezclado del PCV fundido y el plastificante, no existe una extracción adecuada de los vapores, el trabajador inhalará el ftalato. En cuanto a la población general, la exposición se da principalmente a través de la ingestión de residuos y plastificante en alimentos, agua o por inhalación de aire contaminado con ftalatos. Exposiciones especiales pueden ocurrir también a través de algunos procedimientos médicos (transfusiones y hemodiálisis) (Doull *et al.* 1999).

La mayor fuente de exposición a ftalatos es por la vía de los alimentos, debido probablemente a una alta emigración en medios orgánicos de los ftalatos contenidos en los contenedores de plástico. En general, los residuos de comida no exceden a 1 mg/kg de alimento, aunque las cantidades se elevan cuando los alimentos son grasos, como aceites, leche, quesos, carnes y pescados. La magnitud de los residuos de plastificante depende del contenido de éste dentro de los recipientes y del material plástico de envoltura para la conservación o embalaje de los alimentos, además del tiempo en que se mantengan en estas condiciones y de la temperatura. La USFDA(1999) ha establecido un límite máximo de 3 % de FDEH, el ftalato más usado en materiales para fabricar contenedores de alimentos. Se ha estimado que la ingesta total de FDEH en alimentos tiene un intervalo de 0.27 mg/d (3.8 µg/kg/día) hasta 2.0 mg/d (30 µg/kg/día) (Huber *et al.* 1996). En comparación con la comida, la posible ingesta a través de agua y aire son menores.

Page y Lacroix (1995) estudiaron 260 empaques de alimentos entre 1985 y 1989, que fueron fabricados con polímeros plastificados (incluyendo los empaques de contacto). Se analizaron además 98 muestras de alimentos. Las muestras fueron obtenidas del Canadian Health Protection Branch Total Diet Program, donde se realizaron los análisis para ftalatos y, en particular, se estudió el FDEH. Los resultados muestran que el FDEH en empaques de contacto migró a carne, mantequillas, margarinas, pescado, leche y alimentos listos para ser ingeridos y alcanzó hasta 310 µg/g en el queso. Los niveles de FDEH se incrementaron en los alimentos listos para ingerirse cuando estos fueron calentados (incremento de la velocidad de migración). Otros ftalatos detectados tanto en empaques como en alimentos fueron el ftalato de di-n-butilo, de butilbencilo y de dietilo. Por otra parte, se encontraron niveles bajos de ftalatos en bebidas embotelladas o en alimentos sellados con tapas (0.065 µg/g y 0.2 µg/g). En resumen, la mayor parte de los plastificantes hallados provinieron de los empaques.

En el caso de infantes, la exposición postnatal a ftalatos proviene de diversas fuentes como son la leche materna, la leche en fórmula, los productos plásticos de uso oral (mamilas, chupones y mordederas). Un estudio realizado recientemente por la US Consumer Product Safety

Commission (Babich 1998) muestra que durante el período neonatal y el primer año de vida, los niños son más susceptibles de masticar objetos suaves de plástico como mordederas, chupones o juguetes, que pueden desprender ftalatos. La CPSC estableció un nivel internacional de ingesta diaria de ftalatos que como medida de seguridad fue 100 veces más bajo del que no causa ningún problema en animales de laboratorio y es de 150 µg/kg/d (Babich 1998).

Existen pocos estudios sobre la exposición diaria de ftalatos, además de que no hay una investigación exhaustiva de cuánto ftalato puede liberarse de las diversas fuentes, sean éstas alimentos, agua, chupones, etc. En 1996 el Ministry of Agriculture Fisheries and Food del Reino Unido reportó la exposición diaria de ftalatos provenientes de leche en fórmula. Los resultados fueron alarmantes, ya que la estimación fue de 230 µg/kg/d, cantidad que sobrepasa los niveles de seguridad establecidos.

El estudio realizado recientemente por la CPSC se basó en la evaluación cuidadosa de las diversas investigaciones realizadas a la fecha sobre ftalatos presentes en productos para niños. El estudio identificó varias áreas de incertidumbre donde es necesaria una mayor investigación. Como medida de precaución, mientras se realizan estos análisis, la CPSC demandó a la industria juguetera retirar los ftalatos de la manufactura de esos productos. Cerca del 90 % de las industrias lo han hecho a partir de 1999. Por otro lado, las grandes cadenas de jugueterías y tiendas que venden estos productos en los EUA los han ido retirando del mercado. Un estudio canadiense encontró una exposición diaria proveniente de productos infantiles de uso oral en niños de entre 6 meses y 4 años de 19 µg/kg/d. Cabe señalar que los chupones y mamilas hechos de silicón y látex no contienen ftalatos (Babich 1998).

En México, la Secretaría de Salud (Olaiz-Fernández 1998, comunicación personal) ha recibido recomendaciones de organizaciones no gubernamentales para modificar la norma 015 relacionada con la fabricación de juguetes. Esta institución ha considerado pertinente, después de revisar con un grupo asesor en materia de ftalatos, que ante la falta de información del problema en el país, es necesario realizar investigaciones que permitan delimitar antes que nada la magnitud del problema. Es necesario conocer quienes son los usuarios de estos productos, si estos contienen ftalatos, en qué cantidad y la velocidad de migración de los mismos. Estos proyectos se encuentran actualmente en desarrollo.

El potencial de efecto tóxico en humanos depende de la cantidad de ftalatos que es liberada de los productos cuando estos son chupados o masticados, lo que depende a su vez del tiempo en que permanecen en la boca, o bien de la ingestión directa a través de los alimentos. Por otra parte, existen serias dificultades en regular cuánto ftalato deben de contener los materiales plastificados, ya que se sabe que la cantidad de ftalatos que se desprende

de productos no comestibles (como los provenientes de recipientes o empaques plásticos) no tiene una relación directa con la cantidad total de ftalatos contenidos en éstos. Debido a lo anterior, se requiere de estudios que cuantifiquen la migración de estas sustancias y los procedimientos de fabricación, además es necesario efectuar la determinación de ftalatos en alimentos, principalmente lácteos y carnes.

Las exposiciones ocupacionales pueden ser significativas durante el procesamiento de una gran variedad de materiales que requieran ser plastificados con ftalatos, la mayor parte de éstas ocurren por inhalación (Huber *et al.* 1996). El National Institute for Occupational Safety and Health de los EUA ha estimado que a principios de los años 80 cerca de 340,000 trabajadores estuvieron expuestos a FDEH y los niveles estuvieron por arriba de 4 mg/m³. El máximo permisible es de 10 mg/m³. Asumiendo que un trabajador inhala cerca de 10 m³ de aire durante un día normal de jornada, que la ingesta permitida en lugares laborales se encuentra entre 50 y 100 mg/persona/d y que en promedio un trabajador pesa 70 kg; la ingesta de un trabajador debe ser de 0.7 a 1.4 mg/kg/d. Si la jornada laboral es de 5 días a la semana, por 40 años de vida productora, el promedio diario de ingesta es de 0.28 a 0.57 mg/kg/d (Doull *et al.* 1999).

La exposición por procedimientos médicos es debida a la fabricación con CPV de accesorios o equipo médico que son empleados regularmente en todo el mundo. Dentro de estos se pueden considerar desde las banditas hasta los equipos de transfusión y diálisis, implantes, tubos nasogástricos y otros en los cuales hasta el 40 % del peso total de los materiales que constituyen estas partes o equipos contienen ftalatos, generalmente el FDEH. En vista de que los ftalatos se desprenden de la superficie del CPV, los pacientes pueden exponerse a éstos a través, por ejemplo, de los fluidos.

Jaeger y Rubin (1972) fueron los primeros investigadores en notar la difusión o migración del FDEH de las bolsas de sangre fabricadas con CPV a la sangre guardada en éstas. Sus datos sugieren una migración de 0.25 mg FDEH/100 ml/d para sangre total guardada a 4 °C. Rubin y Schiffer (1976) reportaron la difusión de FDEH dentro de plaquetas concentradas, guardadas en bolsas de sangre y cuantificados los niveles en las plaquetas guardadas. Así, se estimó que cada paciente recibía un total de 26.4 a 82.4 mg de FDEH por 5 bolsas transfundidas. Estos datos fueron mucho más altos que los observados por Rock *et al.* (1978) que encontraron una media de 14.7 mg de FDEH en paquetes de plaquetas guardadas por 72 h a 22 °C. Labow *et al.* (1986) encontraron una media de 13 mg FDEH en plaquetas provenientes de 5 diferentes bolsas de productos que estuvieron almacenadas por 5 días a 22 °C. Otros estudios han encontrado menores pero significantes cantidades de FDEH (4.45 a 10.2 mg) provenientes de tubos de CPV como resultado

de la perfusión de plasma por el tubo (Easterling *et al.* 1974).

Debido a la rápida degradación metabólica del FDEH en la sangre, la cantidad de este ftalato en la circulación general no refleja su cantidad total en el cuerpo. Así, los niveles circulantes subestiman la dosis total ingerida o administrada del ftalato cuando no se ajusta por metabolismo y tiempo. Varios estudios realizados durante procedimientos de diálisis han medido las concentraciones de entrada y de salida, obteniendo buenos resultados en la cuantificación de la dosis de ftalato administrada integrada al tiempo en que el paciente recibe una sesión de diálisis que dura de 4 ó 5 horas. Flaminio *et al.* (1988), usaron esta aproximación y encontraron una cantidad estimada de 46 mg de FDEH que migró durante una sesión de 4 horas. Los pacientes estudiados habían tenido otra diálisis previa entre 4 meses y 12 años. Pollack *et al.* (1985), condujeron un estudio en pacientes con tratamiento de diálisis por insuficiencia renal. El mayor grado de variabilidad fue encontrado en este estudio con un intervalo entre 23.8 a 360 mg de FDEH hallado después de 4 horas de diálisis, la media fue de 105 mg. Los resultados no tuvieron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición al ftalato y el tiempo en que ocurrió la diálisis anterior que varió entre 2 y 12 meses.

A partir de estudios previos, Doull *et al.* (1999) estimaron una exposición de 12 µg/persona/día para diálisis de período corto y de 6900 µg/persona/día para pacientes con tratamientos largos.

En el caso de mujeres embarazadas, solo se tiene referencia de la exposición medida por Tavacova *et al.* (1999), que encontraron diferencias en la exposición de las que vivían alrededor de una fábrica de plastificantes y mujeres que estaban lejos de esta zona. Estos resultados son importantes, ya que hasta ahora se ha considerado que la inhalación de ftalatos tiene poca importancia para la salud, toda vez que su metabolismo es llevado a cabo en el intestino a través de las lipasas pancreáticas.

La exposición de la mujer embarazada a los ftalatos puede provocar exposición en el producto *in útero*. Durante el embarazo una gran proporción de las mujeres modifica sus hábitos de alimentación, incrementando o reduciendo la cantidad de alimento ingerido y modificando los tipos de alimentos. Estos cambios deben ser necesariamente considerados en el estudio de la exposición por dos causas principales: la primera, porque se sabe que una de las principales fuentes de exposición a ftalatos en los humanos es a través de los alimentos, y la segunda, porque los estudios hasta ahora realizados muestran que aparentemente no existe bioacumulación de estas sustancias en el organismo. Así que la exposición a ftalatos durante el embarazo puede ser diferente a la cotidiana. Adicionalmente, debe considerarse que la costumbre de los estratos sociales bajos de comer en recipientes plásticos, los cuales por añadidura son fabricados por indus-

trias caseras sin ningún tipo de control y vendidos aparentemente sin restricción en mercados populares.

Los aditivos plastificantes del CPV han sido utilizados también en la industria de los juguetes, principalmente en la manufactura de muñecas y de juguetes blandos, de manera que los niños pueden estar muy expuestos a estas sustancias, asumiendo una alta migración de los plastificantes del CPV. Con el propósito de proteger a los niños, en algunos países, como los que integran la Unión Europea, se deben cumplir con los mandatos de la Organización Europea de Estándares que formula los requerimientos de seguridad sobre los juguetes producidos o distribuidos en la Unión Europea.

La Comisión Europea, en julio de 1998, invitó a sus estados miembros a revisar el nivel de migración de los ftalatos en los juguetes y artículos destinados a niños menores de tres años. Si la migración de los ftalatos excede los límites permitidos por el Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment, la Comisión recomienda a los estados miembros actuar de inmediato con el propósito de garantizar la seguridad y la salud de los niños. Dado que actualmente no se tiene un método estándar que permita medir la migración de los ftalatos, una de las recomendaciones de esta Comisión es el desarrollo de nuevas pruebas para este propósito (European Union Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicity and Environment (1998a,b)).

Algunos investigadores españoles están desarrollando actualmente métodos nuevos para la identificación y la cuantificación de los ftalatos plastificantes en los juguetes, que permitirá la aplicación de los requerimientos de seguridad. Entre estas nuevas técnicas se encuentra la extracción de fluidos supercríticos (EFS), que ha demostrado mayor eficiencia en la extracción de ftalatos que la técnica tradicional Soxhlet, la cual tiene inconvenientes tales como el tiempo que se requiere para completar el proceso y el uso de disolventes orgánicos de toxicidad alta (Marín *et al.* 1998). Mientras tanto, en marzo y abril de 1998 las autoridades de Dinamarca y España retiraron del mercado ciertos artículos para niños, después de que aseguraron haber encontrado altos niveles de migración (European Union Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicity and Environment 1998b). Basados en las pruebas recientemente efectuadas sobre la migración de ftalatos, los gobiernos de Dinamarca y Alemania tomaron acciones para evitar el riesgo potencial de los ftalatos en el grupo infantil (Stinger *et al.* 1997). Diversas industrias jugueteras y cadenas de jugueterías han detenido o detendrán la producción y la venta de productos que contienen ftalatos (European Union Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicity and Environment 1998b).

El potencial de efectos tóxicos en humanos depende de la cantidad de ftalatos que es liberado de los productos cuando estos son chupados o masticados y del tiem-

po en que estos son llevados a la boca. Por otra parte, la cantidad de ftalatos que se desprende no tiene relación directa con la cantidad total de plastificante en el material. Tampoco se ha encontrado relación entre el proceso de manufactura de los productos y la cantidad de ftalatos que se remueven. Actualmente se acepta que los métodos de laboratorio de los que se dispone no son suficientemente adecuados para medir la cantidad de ftalatos desprendidos durante pruebas de laboratorio, ya que la relación observada con los simuladores fue muy baja comparada con las pruebas en voluntarios humanos (Babich 1998).

CONCLUSIONES

Los ftalatos, sustancias potencialmente tóxicas, son encontrados regularmente en productos plásticos fabricados con CPV. Cuando se trata de productos blandos generalmente contienen cantidades considerables de estos agentes tóxicos. Por ello más importante que la cantidad total de ftalatos contenidos en estos artículos, es la velocidad con que estos ftalatos migran de los plásticos.

En el caso de los juguetes y productos infantiles de uso oral podría intentarse el reemplazo del material básico por otro polímero no plastificado (como hule natural o estireno-butadieno) o reemplazarse los plastificantes por otros de menor toxicidad. Nuevos aditivos como es el polietilenglicol de injerto (PEG), que aumenta la resistencia a la migración de los ftalatos de los productos de CPV, se están probando en artículos utilizados en el área médica, como son las bolsas de sangre o tubos de hemodiálisis. Esta aplicación puede extenderse a otros productos elaborados con CPV (Lakshmi y Jayakrishnan 1998).

El hecho de que la cantidad de ftalatos que se desprende de los productos plásticos no tenga relación con la cantidad total de éstos, dificulta la toma de decisiones sobre la regulación en materia de seguridad de artículos fabricados con CPV, así que una de las soluciones sería la cuantificación de la migración de los ftalatos.

A la luz del conocimiento actual existe incertidumbre sobre los efectos crónicos que podrían traer consecuencias a los usuarios de estos productos y, basados en la evidencia de daños a la salud en animales, es necesaria la prevención. Por ello se sugiere que se mantengan las medidas adoptadas por la Dirección General de Salud Ambiental (DGSA) de la Secretaría de Salud (SSA), como es el retiro voluntario de productos infantiles de uso oral preparados a partir de CPV y de cantidades altas de ftalatos.

Además es necesario que se desarrolle un programa de comunicación de riesgo a la población general con suficiente penetración, que aclare la situación de estas sustancias en función del conocimiento actual y explique

la razón sobre la que se basan las medidas que están aplicando las autoridades y así evitar mayor confusión.

La difusión de estas recomendaciones está basada en los riesgos potenciales que a futuro pudieran encontrarse en el empleo de los ftalatos. Actualmente, sólo se han observado sus efectos en animales de laboratorio, desconociéndose los mecanismos que llevan al desarrollo de cáncer y aún menos como estos mecanismos pudieran actuar en el hombre.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo es producto del Programa de investigación financiado por CONACyT 30892-M, UAEM 1084/99, DGSA/SSA e INSP/SSA.

REFERENCIAS

- Allcock H.R. y Lampe F.W. (1990). Contemporary polymer chemistry. Prentice Hall, Nueva Jersey, pp. 282-313.
- Babich M.A. (1998). The risk of chronic toxicity associated with exposure to disononyl phthalate (DINP) in children's products. Report of U.S. Consumer Product Safety, Washington, DC, Diciembre.
- Dostal L.A., Chapin R.E., Stefanski S.A., Harris M.W. y Schwetz B.A. (1988). Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adult. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *95*, 104-121.
- Doull J., Cattley R., Elcombe C., Lake B.G., Swenberg J., Wilkinson C., Williams G. y Van Gemert M. (1999) Cancer risk assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the New US EPA Risk Assessment Guidelines. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* *29*, 327-357.
- Easteling R.E., Johnson E. y Napier E.A. (1974). Plasma extraction of plasticizers from "medical grade" polyvinylchloride tubing. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* *147*, 572-574.
- Encyclopedia of Occupational Health and Safety (1984). Ginebra, Suiza. International Labor Office, Vols. I y II.
- European Union Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicity and Environment (1998a). Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinions expressed at the CSTEE third plenary meeting. Brussels. April 24, 1998.
- European Union Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicity and Environment (1998b). Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group. October 14, 1998.
- Flaminio L.M., Bergia R., de Angelis L., Ferraza M., Marinovich M., Galli G. y Galli C.L. (1988). The fate of leached di(2-ethylhexyl)phthalate (FDEH) in patients on chronic hemodialysis. *Int. J. Artif. Organs.* *11*, 428-435.
- Foster P.M.D. (1997). Assessing the effects of chemicals on male reproduction: lessons learned from di-n-butyl phthalate. *CIIT Activities* *17*, 1-8.
- Hansen D.K. y Granfton T.F. (1994). Evaluation of di(2-ethylhexyl) phthalate induced embryotoxicity in rodent whole-embryo culture. *J. Toxicol. Environ. Health* *43*, 361-367.
- Harris C.A., Henttu P., Parker M.G. y Sumpter J.P. (1997). The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.* *105*, 802-811.
- Harrison P.T., Holmes P. y Humfrey C.D. (1997). Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure? *Sci. Total Environ.* *205*, 97-106.
- Hansen D.K. y Grafton T.F. (1994). Evaluation of di(2-ethylhexyl)phthalate-induced embryotoxicity in rodent whole-embryo culture. *Toxicol. Environ. Health* *43*, 361-367.
- Hellwing J., Freudenberger H. y Jäckh R. (1997). Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food & Chem. Toxicol.* *359*, 501-512.
- Hygiene and Toxicology (1993-1994). 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F. Toxicology 4'h, Wiley, Nueva York.
- Huber W.W., Grasl-Kraupp B. y Schulte-Hermann R. (1996). Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl) phthalate in rodents and its implications on human risk. *Crit. Rev. Toxicol.* *26*, 365-481.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995). Peroxisome proliferation and its role in carcinogenesis. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. IARC Technical Report No.24.
- Jaeger R.J. y Rubin R.J. (1972). Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. *N. Engl. J. Med.* *287*, 1114-1118.
- Jobling S., Reynolds T., White R., Parker M.G. y Sumpter J.A. (1995). Variety of environmentally persistent chemicals including some phthalate plasticizers are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.* *103*, 583-88.
- Kawai K. (1998). Enhancement of the DNA damaging activity of N-nitrosodimethylamine by di-(2-ethylhexyl) phthalate in somatic cells *in vivo* of *Drosophila melanogaster*. *Biol. Pharmac. Bull.* *21*, 579-82.
- Labow R.S., Tocchi M. y Rock G. (1986). Contamination of platelet storage bags by phthalate esters. *J. Toxicol. Environ. Health* *19*, 591-598.
- Lakshmi S. y Jayakrishman A. (1998). Migration resistance, blood-compatible plasticizer polyvinyl choride for medical and related applications. *Artif. Org.* *22*, 222-229.
- Lee H.Y., Kalmus G.W. y Levin M.A. (1974). Effects of phthalate esters (plasticizers) on chick embryos and chick embryonic cells. *Growth* *38*, 301-312.
- Lin Li K. (1987). The use of multivariate analysis to compare peroxisome induction on phthalate esters in rats. *Toxicol. Ind. Health* *3*, 25-48.
- Lington A.W., Bird M.G., Plutnick R.T., Stubbefield W.A. y

- Scala R.A. (1997). Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundament. Appl. Toxicol.* *36*, 79-89.
- Lloyd S.C. y Foster P.M. (1988). Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on follicle-stimulating hormone responsiveness of cultured rat Sertoli cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *95*, 484-489.
- Marin M.L., Lopez J., Sanchez A., Vilaplana J. y Jimenez A. (1998). Analysis of potentially toxic phthalate plasticizers used in toy manufacturing. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* *60*, 68-73.
- Mettang T., Thomas S., Fisher F.P., Kuhlmann U., Wordaz R. y Rettenmeier A. W. (1996). Uremic pruritus and exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (FDEH) in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* *11*, 2439-2443.
- Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food (MAFF) (1996b). Phthalates in infant formulae. U.K. Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food, Londres.
- Mylchreest E. y Foster P.M.D. (1998). Antiandrogenic effects of di(n-Butyl) phthalate on male reproductive development: A nonreceptor-mediated mechanism. *CIIT Activities.* *18*, 1-10.
- National Toxicology Program (NTP)(1982a) carcinogenesis bioassay of di(2ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study) Tech. Rep. Ser. 217.
- National Toxicology Program (NTP)(1982b). Carcinogenesis bioassay of di(2ethylhexyl)phthalate (CAS No. 103-23-1) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study) Tech. Rep. Ser. 212.
- National Toxicology Program (NTP)(1991). Final Report on the Reproductive Toxicity of Di(n-Butyl) Phthalate (CAS NO 84-74-2) in Sprague-Dawley Rats. National Institute of Environmental Health Sciences NTIS Publication NO. 92-111996, U.S. Department of Commerce, Springfield, VA.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)(1985). Dibutyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate-method 5020. En: NIOSH manual of analytical methods. 3rd. Ed. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services.
- Noah V.A. y Godin M. (1994). A perspective on di-2 ethylhexil phthalate in intravenous therapy. *J. Intraven. Nurs.* *17*, 210-213.
- Ogawa T. (1994). *Materiales poliméricos en la química en la sociedad*(R. Hernández, Ed.) UNAM. México, pp.167-194.
- Oie L., Hersoug L.G. y Madsen J.O. (1997). Residential exposure to plasticizer and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ. Health Perspect.* *105*, 972-978.
- Olaíz-Fernández G. (1998). Comunicación personal. Dirección General de Salud Ambiental. Secretaría de Salud, México D.F.
- Page B.D. y Lacroix G. M. (1995). The occurrence of phthalate ester and di-2 ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985-89, a survey. *Food Addit Contam.* *12*, 129-151.
- Parmar D. Srivastava S.P., Singh G.B. y Seth P.K. (1995). Testicular toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in developing rats. *Veter. Human Toxicol.* *37*, 310-313.
- Pollack G.M., Buchanan J.F. y Slaughter R.L. (1985). Circulation concentration of di(2-ethylhexyl)phthalate and its deesterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *79*, 246-256.
- Poon R., Lecavalier P., Mueller R., Vailli V.E., Procter B.G. y Chu I. (1997). Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and the di(2-ethylhexil) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol.* *35*, 225-239.
- Rhodes C., Orton T.C., Pratt I.S., Batten P.L., Bratt H. y Jackson S.J. (1986). Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of FDEH in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ. Health Perspect.* *65*, 299-308.
- Rock G., Secorurs F. C.A. Chu I. y Villanueva D.C. (1978). The accumulation of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) during storage of whole blood and plasma. *Transfusion* *18*, 553-558.
- Rubin R.J. y Schiffer C.A. (1976). Fate in humans of the plasticizer, di 2 ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion* *16*, 330-335.
- Stinger R., Labounskaia I., Santillo D., Johnston P., Siddorn J. y Stephenson A. (1997). Determinación de la composición y cantidad de aditivos ésteres y ftalatos en los juguetes de PVC para niños. Greenpeace, PCV, toys and phthalates. Greenpeace Reserch Laboratories. Informe técnico 06/97. Exeter, Inglaterra.
- Tavacova S., Little R. y Balavaeva L. (1999). Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiol.* *10*, Supplement, 127.
- Teirlynck O., Kaufman J.M., Bogaert M.G. y Roels H. (1988). Testicular toxicity induced by single dosing of di- and mono-2(ethylhexyl) phthalate in the rat. *Toxicol. Lett.* *40*, 85-91.
- Thomas J.A. y Northup S.J. (1982). Toxicity and metabolism of monoethylhexyl phthalate and diethylhexyl phthalate: a survey of recent literature. *J. Toxicol. Environ. Health* *9*, 141-152.
- USFDA (United States Food and Drug Administration) (1999). Code of Federal Regulations 21 CFR 181.27: plasticizers.
- Winberg L.D. y Badr M.Z. (1995). Mechanism of phthalate-induced inhibition of hepatic mitochondrial beta-oxidation. *Toxicol. Lett.* *76*, 63-69.