

EXPOSICIÓN A FTALATOS POR PROCEDIMIENTOS MÉDICOS EN VARONES RECIÉN NACIDOS

L. Patricia BUSTAMANTE-MONTES^{1,2}, María Magdalena GARCÍA-FÁBILA¹, Evaristo MARTÍNEZ-ROMERO³, Flavio VÁZQUEZ-MORENO⁴, Sergio MUÑOZ-NAVARRO⁵, Miguel Ángel KARAM-CALDERÓN¹, Ramón OZORNO-TORRES⁶ y Víctor Hugo BORJA-ABURTO⁷

¹Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina y Facultad de Química, Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza y Colón, Toluca 50180 Edo. de México, México

²Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655, Santa María Ahuacatlán, Cuernavaca 62508 Morelos, México

³Instituto Mexicano de Tecnología del Agua, Paseo Cuauhnáhuac 8532 Progreso, Jiutepec, Morelos, México

⁴Instituto Mexicano de Petróleo, Eje Lázaro Cárdenas 152 12º piso, México D.F. 07730, México

⁵Universidad de la Frontera, M Montt 112 Temuco, Chile

⁶Instituto Mexicano del Seguro Social, Josefa Ortiz de Domínguez Sur esq. Morelos Toluca 50000 Edo. de México, México

⁷Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Edificio "C" 5 piso Av. Cuauhtémoc No. 330 Col. Doctores 06725, D.F. México

(Recibido agosto 2004, aceptado enero 2005)

Palabras clave: exposición a ftalatos, CPV en tratamientos médicos

RESUMEN

Aunque la exposición a plastificantes del grupo de los ftalatos es general en la población, se sospecha que algunos grupos de infantes pueden exponerse a niveles potencialmente tóxicos. Se realizó un estudio exploratorio observacional con el propósito de determinar si los plásticos empleados en procedimientos médicos invasivos exponen a los niños recién nacidos a ftalatos a niveles mayores a los observados en la población general. Se midieron las concentraciones urinarias de los metabolitos de los ftalatos más comúnmente empleados, ftalato de monometilo (FMM), ftalato de monobutilo (FMB), ftalato de monoetilhexilo (FMEH), ftalato de monoetilo (FME) y ftalato de monoocitilo (FMO) en 30 recién nacidos sometidos a procedimientos de terapia intensiva neonatal y 30 niños del servicio de cunero que no recibieron ninguna intervención médica invasiva. La media del FMEH en orina de los niños sometidos a terapia intensiva neonatal fue de 46.82 µg/L y de 5.19 µg/L para los niños de cunero ($p < .001$). El FMEH es el metabolito primario del ftalato de di-2(etilhexilo) (FDEH), principal plastificante utilizado en la fabricación de equipos médicos. Los resultados de este estudio exploratorio muestran elevados niveles de exposición en el grupo de recién nacidos sometidos a tratamientos en terapia intensiva neonatal comparados con el grupo de recién nacidos de cunero. El significado de esta exposición en la salud de estos niños es todavía incierto.

Keywords: phthalate exposure, PVC in medical treatment

ABSTRACT

Although human exposure to plasticizers such as phthalates is generalized, some infants could be exposed at potentially toxic levels. We performed an observational study to assess if infants under invasive medical procedures are more exposed to phthalates than the general population because of the plasticizers used in medical devices. Urinary metabolites concentrations of the most commonly used phthalates, monomethyl phthalate (MMP), monobutyl phthalate (MBP), mono2-(ethylhexyl) phthalate (MEHP), monoethyl phthalate (MEP) and monoethyl phthalate (MOP) were measured in 30 newborns under intensive therapy and 30 newborns from the normal maternity room. Average urine MEHP concentration was 46.82 µg/L for newborns under intensive therapy and 5.19 µg/L for children in maternity room ($p < 0.001$). MEHP is the primary metabolite of di-2(ethylhexyl) phthalate (DEHP), the main plasticizer used in medical devices. Results from this exploratory study show higher exposure levels in the group of newborns under neonatal intensive therapy as compared to newborns in maternity room. The health significance of this exposure remains uncertain.

INTRODUCCIÓN

El cloruro de polivinilo, ampliamente conocido como CPV ó PVC por sus siglas en inglés, es un material utilizado en la fabricación de productos plásticos con diferentes usos. Esta versatilidad esta dada en gran medida por la adición de plastificantes, principalmente los llamados ftalatos. La adición de estas sustancias hace que el CPV se vuelva suave y maleable. Sin embargo, debido a que los ftalatos no están unidos químicamente al CPV pueden liberarse o migrar de éste hacia el ambiente (Kumar 1999).

Existe evidencia que varios plastificantes miembros del grupo de los ftalatos son tóxicos reproductivos en animales machos, lo que hace suponer su potencial tóxico en los humanos (NTP 2000). Uno de los primeros estudios fue conducido por el *National Toxicology Program* en 1991, donde fueron observadas anomalías del tracto reproductor, tales como malformaciones del pene, disminución del descenso testicular y desarrollos pobre de la próstata y de la vesícula seminal. Esta toxicidad testicular del FDEH en ratas en desarrollo se relaciona con la destrucción de células germinales (Dostal *et al.* 1988), y por la vía de la disrupción endocrina (Harrison *et al.* 1997), tanto en la etapa de desarrollo como en la edad adulta (Teirlynck *et al.* 1988, Parmar *et al.* 1995, Mylchreest y Foster 1998). Sin embargo, la extrapolación de estas observaciones a los humanos es difícil debido a diferencias en las rutas de exposición, metabolismo y posibles mecanismos de toxicidad (NTP 2001).

A pesar de estas limitaciones del conocimiento, desde 1999 algunos países en Norteamérica y Europa eliminaron el CPV y los ftalatos de la fabricación

de algunos productos principalmente juguetes diseñados para ser mordidos o chupados por niños (Health Canada 1998, Wilkinson y Lamb 1999, European Scientific Committee 2000). Además de los productos de uso oral existen otros que pueden poner en riesgo a poblaciones susceptibles como lo son niños varones, éstos se refieren a artículos y equipos desechables o fijos que son utilizados en tratamientos médicos en hospitales donde el CPV plastificado con ftalatos es común (Creistel 1998). Entre los más utilizados se encuentran: el ftalato de dimetilo (FDM), el ftalato de dibutilo (FDB), el ftalato de dietilo (FDE), el ftalato de dioctilo (FDO) y principalmente el ftalato de di-2 etilhexilo (FDEH). Este último es empleado para dar flexibilidad a productos médicos como, tubos, cánulas, bolsas para sangre, tubos para la alimentación, tubos para diálisis, "bypass" cardiacos, etc. Los dispositivos médicos tales como las bolsas de suero intravenoso y de sangre contienen generalmente de 30 a 40 % de su peso total en FDEH, otros como los tubos pueden contener hasta el 80 % de su peso en FDEH (Tickner *et al.* 2001).

Debido a que los varones son potencialmente más sensibles a estos efectos y ante la sospecha de que los recién nacidos bajo tratamiento en servicios como terapia intensiva pueden recibir concentraciones elevadas de FDEH u otro tipo de ftalato, se realizó un estudio exploratorio en niños recién nacidos en un hospital de la ciudad de Toluca, México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar los niveles de exposición se realizó un estudio observacional en un hospital en un grupo

de recién nacidos varones sometidos a diferentes procedimientos médicos. El grupo con mayor exposición potencial está formado por aquellos niños en terapia intensiva que reciben tratamientos médicos con materiales plásticos. Los niños del cunero no son sometidos a estos procedimientos por lo que tendrían una exposición distinta y conforman el grupo de referencia. El tamaño de la muestra debido a la naturaleza exploratoria del estudio fue por conveniencia $n = 60$, 30 niños de terapia intensiva y 30 niños de cunero.

Para ser incluidos, los niños de terapia intensiva deberían estar libres de malformaciones congénitas o genéticas incompatibles con la vida, patología renal o hepática evidente y ser residentes de la ciudad de Toluca o área conurbada. El grupo de comparación fue formado por recién nacidos varones, que requirieron una estancia de por lo menos 48 horas después del nacimiento en el servicio de cunero y también residentes de la ciudad de Toluca o área conurbada. Las muestras de orina de los niños que cumplieron con los criterios de inclusión fueron tomadas después de obtener la autorización de los padres para participar en el estudio.

El nivel de exposición fue medido en orina durante la estancia de los niños en el hospital después del nacimiento en el mismo lugar. La colecta de orina se inició una hora después de haber ingresado al servicio de terapia intensiva o cunero. El personal médico y de enfermería participante, que fue previamente entrenado y estandarizado, inició la colecta de las muestras en bolsas de urocultivo (libre de ftalatos), hasta obtener 100 ml. La orina fue almacenada en frasco prelavado con acetona y diclorometano. La muestra fue guardada en congelación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento. Se completó un pequeño cuestionario, con información sobre características sociodemográficas de la madre, somatométricas y del nacimiento del niño, que fue obtenida del expediente médico.

La identificación y la cuantificación de los metabolitos primarios de ftalato de monometilo (FMM), ftalato de monobutilo (FMB), ftalato de monoetilo (FME), ftalato de monooctilo (FMO) y ftalato de monoetilhexilo (FMEH) fue realizada mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de acuerdo con la técnica modificada propuesta por Blount *et al.* (2000). El control de calidad externo lo realizó el laboratorio del Instituto Mexicano de Tecnología del Agua.

El material utilizado fue 100 ml de orina congelada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, ésteres de ftalatos como estándares internos, agua destilada desionizada, hexano grado pesticida, metanol y cloroformo grado espectro, beta glucoronidasa, HCl grado reactivo y lana de vidrio. Se

utilizaron además equipos de microextracción soxhlet y cartuchos para la microextracción, rotaevaporador y centrífuga.

Se utilizó un cromatógrafo de gases Varian Star 3400 acoplado a un detector de masas Saturno II equipado con una columna DB 5MS de 30 m y 0.25 mm de diámetro interno y capa de 0.25 micrómetros, con equipo de computo, inyector capilar y detector de masas.

La información obtenida de los cuestionarios y los resultados de laboratorio fue codificada y capturada por duplicado. Después de un análisis exploratorio de las variables de estudio, se procedió a realizar un análisis para comparar las características de los niños, así como la distribución de los metabolitos de ftalatos en los grupos de terapia intensiva y de cunero. Posteriormente fueron comparados los niños de acuerdo a si habían recibido o no la intervención específica, tal como la aplicación o no de sondas o tubos. Los valores de los metabolitos en orina fueron ajustados por creatinina. Debido a que la concentración de los metabolitos en orina no presenta distribución normal, se transformaron los valores a logaritmo y la comparaciones de los grupos se hicieron mediante diferencia de medias geométricas empleando la prueba t de student.

RESULTADOS

Todos los niños participantes fueron varones, treinta provenían del servicio de terapia intensiva neonatal y treinta de cunero, todos nacieron en un hospital de gineco-obstetricia de la ciudad de Toluca, entre julio y octubre del 2002 y de acuerdo con sus condiciones al nacimiento fueron referidos a los servicios mencionados.

Las características somatométricas, de edad gestacional y APGAR al nacimiento de los niños bajo estudio son presentadas en el **cuadro I**. Como puede observarse los niños hospitalizados en terapia intensiva tenían menor peso y talla que los niños de cunero, además que nacieron con un APGAR menor, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.03$). El tiempo de gestación fue semejante entre los dos grupos ($p > 0.08$). El 56 % de los niños en terapia intensiva nacieron vía cesárea en comparación con los niños de cunero, donde el 26 % de éstos nacieron por este procedimiento quirúrgico ($p < 0.03$). Por otra parte el 80 % de las mamás de los niños en terapia intensiva reportaron alguna complicación durante el embarazo en comparación con el 56 % de las mamás de niños en cunero ($p = 0.04$).

El **cuadro II** muestra el tipo de procedimiento

CUADRO I. CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS DE ACUERDO CON EL SERVICIO DE PROCEDENCIA

Variable	Terapia intensiva n=30		Cunero n=30		Valor de p *
	Media	EE	Media	EE	
Peso (gramos)	2.529	147	2.930	109	0.03
Talla (centímetros)	47	0.81	49	0.58	0.03
Semanas de gestación (número)	37	0.70	38	0.37	0.08
APGAR(escala 1-10)	6.8	0.30	8.5	0	<0.01

EE = error estándar

*Prueba de t para la diferencia de medias

médico a que fueron sometidos los niños que requirieron intervenciones médicas en el servicio de terapia intensiva. La mayor proporción de éstos recibió tratamiento con venoclisis, seguido de onfaloclis y cánula endotraqueal. Como se observa el número de tratamientos sobrepasa el número de niños debido a que algunos éstos fueron sometidos a más de un procedimiento.

En el **cuadro III** se muestran los tres principales metabolitos identificados y cuantificados: el FMM, el FMB y el FMEH. Estos metabolitos se encontraron en los dos grupos. La media del FMEH en orina de los niños sometidos a terapia intensiva neonatal fue de 46.82 µg/L y de 5.19 µg/L para los niños de cunero (p <0.001).

En el **cuadro IV** se presentan las medias geométricas, valores de p e intervalos de confianza al 95% de los tres principales metabolitos encontrados en los niños, que fueron analizados de acuerdo con los

procedimientos médicos más frecuentes. Como puede observarse el FMM se asoció con la sonda nasogástrica y el catéter central. El FMB con la sonda nasogástrica y el FMEH con la venoclisis y la onfaloclis. La diferencia en las medias fue estadísticamente significativa. Además se observan diferencias más evidentes en la medias de acuerdo con los procedimientos, por ejemplo se observa que los niños donde se utilizó la sonda nasogástrica la media fue de 345.9 µg/L en comparación con la media de 3.14 µg/L de los niños que no recibieron este tratamiento.

DISCUSIÓN

Para estudiar la exposición humana a ftalatos procedente de los tratamientos médicos se han realizado en general dos tipos de estudios. El primero mide

CUADRO II. TIPOS DE INTERVENCIONES REALIZADOS EN LOS NIÑOS PROCEDENTES DE TERAPIA INTENSIVA

Intervención	Número*	%
Sonda nasogástrica	3	10.0
Transfusión sanguínea	5	16.6
Venoclisis	25	83.3
Cánula endotraqueal	6	20.0
Catéter central	4	13.3
Onfaloclis	14	46.6
Catéter peritoneal	1	3.3
Tubo ventilación	4	13.3
Nutrición parenteral total	3	10.0
Sello pleural	1	3.3
Sonda pleural	1	3.3
Sonda orogástrica	1	3.3

*El número total sobrepasa el número de bebés estudiados ya que algunos fueron sometidos a más de un procedimiento

CUADRO III. CONCENTRACIÓN DE METABOLITOS DE FTALATOS EN ORINA ENCONTRADOS EN VARONES RECIÉN NACIDOS, DE ACUERDO CON EL SERVICIO DE PROCEDENCIA

Tipo de metabolito	Terapia intensiva n=30		Cunero n=30		p**
	Media geométrica	IC 95 %	Media geométrica	IC 95 %	
FMM ftalato de monometilo	7.02	1.87, 26.42	2.25	0.73, 7.0457	0.19
FMB ftalato de monobutilo	3.52	1.02, 12.11	2.76	0.95, 8.01	0.76
FMEH ftalato de monoetilhexilo	46.82	24.12, 90.86	5.19	1.94, 13.88	0.0004

Las concentraciones de metabolitos están ajustadas por creatinina

**prueba de t para diferencia de medias

la cantidad de ftalato que migra de los equipos o dispositivos médicos de uso común, como lo son las bolsas de sueros, sangre y la tubería. El segundo mide las concentraciones de metabolitos en fluidos corporales, como las realizadas en este estudio y aunque son complementarios, las que provienen del cuerpo o sus productos, representan en principio la aproximación a la medición de la exposición y es resultado

de la excreción de acuerdo con un equilibrio de la dosis absorbida.

Las concentraciones urinarias de metabolitos de ftalatos en los niños en este estudio pueden ser buenos indicadores de la exposición hospitalaria. Como era esperado, las concentraciones del FMEH fueron mayores en el grupo de terapia intensiva en comparación con el grupo de cunero, este resultado con-

CUADRO IV. CONCENTRACIÓN DE METABOLITOS DE FTALATOS EN ORINA DE ACUERDO CON LOS PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS MÉDICOS EN NEONATOS

Procedimiento médico		Metabolitos								
		FMM			FMB			FMEH		
		X	IC ₉₅ %	P	X	IC ₉₅ %	P	X	IC ₉₅ %	P
Sonda nasogástrica	Sí	345.87	0.23, 5096	0.01	236.50	17.1, 3271	0.01	154.50	3.27, 7310	0.10
	No	3.14	1.34, 736		2.49	1.13, 5.45		13.81	07.16, 26.66	
Transfusión	Sí	6.55	0.0105, 4122	0.72	3.65	0.015, 838.40	0.90	62.07	4.7, 819.10	0.20
	No	3.80	1.61, 8.97		3.08	1.38, 6.86		13.75	6.99, 27.03	
Venoclisis	Sí	4.37	1.07, 17.78	0.85	2.81	0.7479, 10.56	0.83	53.21	29.9, 94.70	0.001
	No	3.72	1.20, 11.67		3.36	1.20, 9.42		6.49	2.54, 16.60	
Cánula central	Sí	11.50	0.062, 2134	0.45	18.42	0.23, 1478	0.14	59.40	8.20, 429.90	0.16
	No	3.53	1.5, 8.5		2.56	1.161, 5.65		13.43	6.76, 26.70	
Catéter central	Sí	203	0.245, 168337	0.01	49.67	0.2411, 10228	0.06	38.0	0.068, 21307	0.46
	No	3.0	1.30, 6.92		2.56	1.15, 5.68		14.63	7.71, 2774	
Onfaloclis	Sí	12.4	1.43, 108.10	0.15	7.76	0.892, 67.63	0.20	57.33	26.15, 125.70	0.02
	No	2.81	1.1, 7.20		2.36	1.02, 5.4		10.50	4.81, 23	
Tubos de ventilación	Sí	15.40	0.002, 129227	0.40	4.33	0.005, 3678	0.83	9.87	041, 2354	0.70
	No	3.61	1.55, 8.43		3.05	1.36, 6.83		16.11	8.37, 31.0	

X= Media geométrica; P = prueba de t para diferencia de medias; FMM ftalato de monometilo; FMB ftalato de monobutilo; FMEH ftalato de monoetilhexilo

cuerda con la literatura que reporta como principal plastificante del CPV utilizado en la fabricación de productos de uso médico al ftalato de di-2etilhexilo (FDEH) cuyo metabolito primario es el FMEH (Latini *et al.* 1999, Latini 2000, Loff *et al.* 2000, Litchman 2000). Además al analizar las concentraciones por procedimiento médico se encontraron asociaciones con los otros dos metabolitos estudiados, el FMM y el FMB.

Dada la naturaleza exploratoria del estudio sólo se compararon las concentraciones de los metabolitos entre los niños sometidos a cada uno de los procedimientos más frecuentes utilizados en esta población, sin intentar predecir el origen de su exposición total mediante modelos más complejos. Como se mencionó antes, el FMM se asocia con el uso de sonda nasogástrica y el catéter central, el FMB con la sonda nasogástrica y el FMEH con la venoclisis y la onfaloclis. Este análisis permitió además observar con mayor detalle diferencias en las medias de cada tipo de metabolito de acuerdo con el procedimiento médico utilizado, lo que puede ayudar a discriminar sobre cuáles de estos representan un riesgo mayor de exposición. Por otra parte estos resultados hacen suponer que es posible que los equipos estén fabricados con mezclas de ftalatos y/o que los niños estuvieron expuestos a varios procedimientos simultáneos, o bien que estuvieron expuestos a fuentes externas a los tratamientos. Para tener certeza de la fuentes, es necesario medir la concentración del ftalato en los materiales y determinar su migración en los ambientes (sangre, suero, etc.) comúnmente utilizados.

La presencia de metabolitos primarios en ambos grupos podría ser explicada además de la exposición médica, por la exposición a otras fuentes como leche materna, fórmula e incluso provenir de la madre, ya que los ftalatos traspasan la barrera placentaria. (Pollack *et al.* 1985, Dostal *et al.* 1987, Okundaye *et al.* 1998). Sin embargo, no fue posible medir con precisión la exposición procedente de otras fuentes, sólo se tuvo el grupo de referencia o control que representaría la exposición regular de los niños en el medio común de la ciudad.

El hecho de que el FME no se haya asociado con ninguno de los procedimientos médicos hace suponer que este ftalato tiene otro origen. No se descarta que las concentraciones encontradas pudieran provenir de fuentes que no fueron medidas como la leche materna o la fórmula. En la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de los Estados Unidos en 1999 se encontró una media geométrica de FME de 176 µg/L y niveles indetectables de FMO. Por otra parte hay que considerar que varios de los procedimientos

médicos fueron poco utilizados y es posible que esta haya sido la causa de no encontrar una asociación

En cuanto a las concentraciones obtenidas del FMEH en µg/L son mayores que los observados en la población de 6 y más años en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de los Estados Unidos de América en 1999 donde la media geométrica encontrada fue de 3.5 µg/L. Es difícil comparar con otras intervenciones médicas debido a que en estudios en adultos dializados o transfundidos, los metabolitos se han medido en sangre (Pollack *et al.* 1985, Flaminio *et al.* 1988). Además se debe considerar que la colecta de la muestra se inició una hora después del ingreso a los servicios, por razones logísticas del proyecto, por lo que la cantidad de metabolitos pudiera estar subestimada por baja migración en las primeras horas del tratamiento. Se ha observado en otros estudios que los procedimientos médicos que requieren horas o días son los que producen mayor exposición (Tickner *et al.* 2001).

Los metabolitos fueron medidos con cromatografía de gases y espectrómetro de masas en µg/L y ajustados por creatinina. Este procedimiento de ajuste ha sido descrito por otros investigadores en diferentes poblaciones de adultos cuyas muestras fueron obtenidas en diferentes momentos del día, en este caso la orina tuvo que colectarse por 48 horas sin interrupción.

La evaluación de la exposición a tóxicos ambientales es un asunto muy importante en el estudio de sus efectos en la salud humana. Los resultados muestran niveles elevados de exposición en el grupo de terapia intensiva neonatal, sin embargo la característica exploratoria del estudio hace necesario continuar con las investigaciones que complementen los hallazgos obtenidos. Por otro lado el significado toxicológico de estos niveles de exposición todavía está por dilucidarse.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo es producto del Programa de Investigación "Ftalatos y Efectos a la Salud" del Cuerpo Académico "Salud Ambiental". Fue apoyado y financiado por la Universidad Autónoma del Estado de México 1567/2002, 1821/2004. la Secretaría de Educación Pública a través del PROMEP UAEMEX-F-10 y el Instituto Nacional de Salud Pública.

Un especial agradecimiento a Ruth Salinas, Erick Noé Minigo-Yaxi, Vany Orrostieta-Olvera y Miguel Betancourt-Cañete por su invaluable colaboración en la realización de este proyecto.

REFERENCIAS

- Blount B.C., Blount K. y Milgum E. (2000). Quantitative detection of phthalate metabolites in human urine HPLC-APCI-MS/MS. *Anal Chem.* 72, 4127-4134.
- Creistel T. (1998). Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit. Contam.* 15, 45-51.
- Dostal L.A., Weaver R.P. y Schwetz B.A. (1987). Transfer of di (2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary gland. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91, 315-25.
- 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.
- European Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity, and the Environment. Opinion on Phthalate Migration from Soft PVC Toys and Childcare Articles. Disponible en: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out19_en.html (consultado el 3 julio de 2000).
- 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.
- Harrison P.T., Holmes P. y Humfrey C.D. (1997). Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure? *Science of the Total Environ.* 205, 97-106.
- Health Canada (1998). Risk assessment on diisononyl phthalate in vinyl children's products. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/1998/risk.html>. (consultado el 9 de marzo de 2002).
- Kumar R. (1999). A mass spectral guide for quick identification of phthalate esters. *American Laboratory*. Disponible en <http://www.iscpubs.com/articles/al/a9911kum.pdf>
- Latini G. y Avery G. (1999). Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary dysphasia. *Act. Pediatr.* 88, 1174-5.
- Latini G. (2000). Potential hazards of exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate in babies. *Biol. Neonate* 78, 269-276.
- Lichtman B. (2000). Flexible PVC faces stiff competition. *European Medical Device Manufacturer*, Bruselas, marzo/abril.
- Loff S., Kabs F., Witt K., Sortoris J. y Modl B. (2000). Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J. Pediatr. Surg.* 35, 1775-1781.
- Mylchreest E. y Foster P.M.D. (1998). Ant androgenic effects of di (n-Butyl) phthalate on male reproductive development: a nonreceptor-mediated mechanism. *CIIT Activities.* 18, 1-10.
- National Center for Environmental Health (2001). National report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 01-0164, 1-6.
- National Toxicology Program (1991). Final Report on the Reproductive Toxicity of Di (2-ethylhexyl) 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.
- NTP-CERHR. NTP-CERHR Expert Panel Report on Di (2-ethylhexyl) phthalate. NTP-CERHR-DEHP-00. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, 2000. Disponible en: <http://cerhr.niehs.nih.gov/news/DEHP-final.pdf> (consultado el 19 julio de 2001).
- Okundaye I, Abrinko P y Hou S. (1998). Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 31, 766-73.
- 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, 310-3.
- 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.
- 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.
- Tickner J., Schettler T., Guidotti T., McCally M. y Rossi M. (2001). Health risks posed by the use of di-2-ethylhexyl phthalate in PVC medical devices: a critical review. *Am. J. Ind. Med.* 39, 100-111.
- Wilkinson C.F. y Lambe J.C. (1999). The potential health effects of phthalate esters in children's toys: a review and risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 30, 140-155.