

## Exposición a ftalatos en niños y adultos

Juan José Ramos, Marta Esteban y Argelia Castaño

Área de Toxicología. CNSA. ISCIII. Madrid  
castano@isciii.es

### INTRODUCCIÓN

Ftalatos es el término genérico que con el que se denomina a los ésteres o di-ésteres del ácido ftálico y constituyen una familia de compuestos químicos presentes de forma ubicua en nuestro entorno. Se sintetizaron por primera vez hacia 1920, aunque su producción a gran escala se produjo poco después con la aparición del cloruro de polivinilo (PVC)<sup>1</sup>. Son poco solubles en agua, con baja volatilidad y persistencia. Las cadenas laterales (lineales, ramificadas o ciclos) determinan su potencial toxicológico, propiedades químicas y aplicaciones industriales. En función del peso molecular, tenemos los ftalatos de cadena lateral corta como: DMP (dimetil ftalato), DEP (di-etil ftalato), BBzP (butil bencil ftalato), DnBP (din-butil ftalato) o el DiBP (di-isobutil ftalato) empleados en disolventes y lubricantes industriales, como aditivos en la industria textil, productos de cuidado personal, pinturas o adhesivos<sup>1</sup>. Los ftalatos de cadena lateral larga: DEHP (di-2-etilhexil ftalato), DiHP (di-isohexil ftalato), DiNP (di-isononil ftalato) o el DiDP (di-isodecil ftalato) se emplean como plastificantes aumentando la flexibilidad y resistencia del PVC. La cantidad de ftalato añadido en PVC depende del uso al que se destine llegando a superar en algunos casos el 40 % en peso, por ejemplo en juguetes<sup>2</sup>. La incorporación de los ftalatos al material polimérico no se realiza mediante un enlace covalente y por tanto su liberación al medio ambiente (aire, adherido a partículas en suspensión, agua o alimentos) puede ocurrir durante su producción, uso o combustión de materiales y productos en los que está incorporado. Por ello, llevar a cabo correctos procedimientos de reutilización, reciclaje o eliminación puede ser muy relevante en el control de su exposición. Se ha estimado una producción anual de un millón de toneladas en Europa siendo la cifra global varias veces esta figura<sup>2,3</sup>.

### VÍAS DE EXPOSICIÓN DE ADULTOS Y NIÑOS A LOS FTALATOS

Las vías de exposición pueden ser por ingestión, inhalación y absorción dérmica. Los alimentos con niveles superiores de ftalatos son aquellos con alto contenido graso, aunque debe de tenerse en cuenta adicionalmente el tipo de envase o las condiciones de procesado de los mismos. También se han identificado los fármacos, productos nutricionales y material

médico (bolsas de transfusión sanguínea, tubos, etc.) como potenciales fuentes de exposición a ftalatos<sup>4</sup>. En general los ftalatos de cadena larga se incorporan principalmente por vía oral asociada a la dieta mientras que para los de cadena corta la vía más relevante es la inhalación. La exposición por inhalación se da en ambientes cerrados debido a materiales de decoración, suelos de PVC, o ambientadores<sup>5</sup>. Los productos cosméticos y de cuidado personal también se han revelado como la principal fuente de exposición por absorción dérmica a ftalatos de bajo peso molecular<sup>6</sup>. Los niños y bebés como consecuencia de su diferente fisiología, metabolismo, dieta y comportamientos específicos presentan patrones propios de exposición a contaminantes medioambientales y en el caso de ftalatos, suelen contener concentraciones superiores a las que se observan en los adultos. Se ha estimado que el uso de juguetes que contienen ftalatos puede incorporar hasta 85 µg/kg peso corporal/día de DEHP por ingesta<sup>7</sup>. El empleo de material médico que contenga ftalatos puede ser una exposición muy relevante para los bebés prematuros<sup>8</sup>.

### METABOLISMO DE LOS FTALATOS

Los ftalatos tienen una metabolización rápida y se realiza en dos fases. En la primera, se generan monoésteres de los ftalatos por hidrólisis y en una segunda fase la oxidación de la cadena lateral del monoéster (tabla 1). Los metabolitos primarios y secundarios, al conjugarse con el ácido glucurónico son excretados por la orina. La predominancia de una vía de metabolización respecto a otra viene determinada por la longitud de la cadena lateral, así los de cadena corta se eliminan principalmente mediante metabolitos primarios y en los de cadena larga predomina la vía oxidativa y por tanto su eliminación mediante metabolitos secundarios<sup>9</sup>. Esta preferencia por la hidrólisis u oxidación debe tenerse en cuenta al comparar las concentraciones en orina de metabolitos de ftalatos de bajo y alto peso molecular. Los metabolitos secundarios son preferibles en estudios de exposición, por tener tiempos de vida media mayores que los primarios.

La matriz más adecuada para la determinación de la exposición a ftalatos en estudios de biovigilancia es la orina. La razón principal, además de su carácter no invasivo, es que algunas matrices biológicas, como la sangre o la

leche materna, contienen enzimas con actividad lipasa que transforman los ftalatos en sus monoésteres, lo que dificulta el análisis de los metabolitos primarios de forma precisa<sup>10</sup>.

alteraciones endocrinas, malformación en órganos reproductores masculinos (hipospadias, criptoidismo), afectación de la calidad del semen, reducción de la fertilidad, feminización (síndrome de los ftalatos)<sup>15</sup>.

Tabla 1. Ftalatos más comunes y su principales metabolitos

FTALATO	METABOLITO
Bencil butil ftalato, <b>BBzP</b>	Mono-bencil ftalato, <b>MBzP</b>
Di-etil ftalato, <b>DEP</b>	Mono-etil ftalato, <b>MEP</b>
	Mono-2-etilhexil ftalato, <b>MEHP</b>
Di-2-etilhexil ftalato, <b>DEHP</b>	Mono-(2-etil-5-hidroxi)hexil ftalato, <b>5OH-MEHP</b>
	Mono-(2-etil-5-oxo)hexil ftalato, <b>5oxo-MEHP</b>
Di-isobutil ftalato, <b>DiBP</b>	Mono-isobutil ftalato, <b>MiBP</b>
Di- <i>n</i> -butil ftalato, <b>DnBP</b>	Mono- <i>n</i> -butil ftalato, <b>MnBP</b>

Europa se ha dotado en los últimos años de un marco regulatorio para el control o eliminación de los principales ftalatos. Así, el uso DEHP, DnBP, DiBP y BBzP ha sido prohibido en cosméticos y restringido en pinturas y barnices (CE 36/2003; CE 93/2004; CE 90/2005; CE 2/2009). El DEHP, junto al DBP y BBP, fueron incluidos en 2011 en el anexo XIV del Reglamento REACH y prohibido en Europa a partir de 22 febrero de 2015. La utilización de DBP y DEHP en la industria alimentaria ha sido también regulada (CE 19/2007) y desde hace unos años, está prohibida la comercialización de juguetes y otros productos para niños que contengan DnBP, BBzP, DEHP, DOP, DiNP y DiDP (CE 84/2005).

En cuanto a los límites basados en efectos sobre la salud para población humana, la Comisión Alemana de Biomonitorización establece para los ftalatos, en la actualidad, valores HBM I de 500 µg/L en niños y de 300 µg/L en madres para Σ5oxo-MEHP y 5-OH-MEHP. Recordar que los valores HBM se presentan en dos niveles: HBM I valores por debajo del cual se considera que no existe riesgo adverso para la salud, y el nivel HBM II con efectos adversos y por lo tanto con la necesidad de realizar actuaciones paliativas.

**TOXICIDAD Y MARCO REGULATORIO**

El interés de la comunidad científica por la toxicidad de los ftalatos es relativamente reciente, ya que apenas hace quince años que se dispone de los primeros datos toxicológicos en humanos. No obstante, la preocupación ha sido creciente a medida que se iban constatando los efectos adversos de estos compuestos, tanto es así que nos encontramos en la actualidad en un proceso de evaluación o reevaluación de los límites en los que los ftalatos pueden presentar afectos adversos para la salud humana. Por ello, el conocimiento actual sobre los efectos de la exposición crónica en humanos a las concentraciones presentes en el medio ambiente es limitado<sup>11</sup> si bien algunos estudios epidemiológicos han reportado alteraciones en la calidad del semen<sup>12</sup>, reducción de los niveles de hormonas sexuales en hombres<sup>13</sup> o reducción de la distancia anogenital en niños<sup>14</sup>. Sin embargo, los posibles efectos sinérgicos por la presencia de otros contaminantes u otros disruptores endocrinos añaden dificultad para establecer una relación entre exposición y efectos.

Los estudios de toxicidad en animales son mucho más amplios y han mostrado efectos reprotóxicos y teratógenos, alteraciones y tumores hepáticos,

**NIVELES DE EXPOSICIÓN A FTALATOS EN NIÑOS Y ADULTOS**

La biomonitorización de los metabolitos de pftalatos en orina, resulta sin duda el procedimiento más adecuado para establecer de forma certera la exposición de un individuo. Cada vez son más países los que llevan a cabo estudios de biomonitorización de ftalatos en la población general. Entre los programas más relevantes, al considerar una muestra representativa de la población y poseer estructuras permanentes, se encuentran los de Estados Unidos y Canadá, fuera de Europa, y, en Europa, los realizados en Alemania.

Los EE UU tienen establecido desde el año 1999 un programa de biovigilancia, con la generación de resultados cada 2 años de una muestra aleatoria de los participantes en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES). Las campañas se realizan en una muestra representativa de la población civil, mayor de 6 años, según edad, género y raza/etnia. La inclusión en el programa de los metabolitos de ftalatos entre 1999-2012 ha permitido establecer tendencias temporales. Así, mientras los niveles de MEP, MBzP y MnBP han

disminuido con el tiempo, el MiBP casi ha doblado su concentración en niños y en adultos entre 2001 y 2011. En los metabolitos del DEHP (MEHP, 5OH-MEHP y 5oxo-MEHP) se observa un pico de concentración hacia el año 2005-2006 y después un descenso significativo como consecuencia de las restricciones impuestas a este compuesto<sup>16</sup>.

La Agencia de Salud Pública de Canadá, puso en marcha en 2007 la Encuesta Canadiense de Salud (CNMS) en una muestra representativa a nivel nacional de 3 a 79 años. Los últimos datos publicados de ftalatos figuran en el segundo informe de la Agencia de Salud Canadiense de 2013<sup>17</sup>, con muestras recogidas entre 2009 y 2011, en 18 localizaciones diferentes. Los niveles fueron ligeramente superiores a los encontrados en EEUU tanto para niños (figura 1), como para adultos.

En Europa, Alemania fue pionera en la puesta en marcha de programas de biovigilancia de contaminantes ambientales a través de la Encuesta de Medio Ambiente Alemana (GerES). En la cuarta ronda de muestreo entre 2003 y 2006 (Geres IV) se estudió una población representativa niños entre 3 a 14 años, un total de 1800, de 150 localizaciones diferentes<sup>18</sup> y se obtuvieron valores para niños de 5-OH-MEHP y 5-oxo-MEHP de 48 µg/L y 37 µg/L, respectivamente. Las concentraciones de los niños eran de 3 a 5 veces las encontradas en adultos. Y se encontraron valores para la suma de 5OH-MEHP y 5oxo-MEHP mayores de HBM I (500 µg/L).

Además de Alemania, en los diez últimos años son muchos los países europeos que han llevado a cabo

trabajos de biovigilancia de ftalatos en su población. Sin embargo, la dependencia de los niveles con la edad, la fecha y forma de la toma de muestras y la dificultad de la determinación analítica de algunos metabolitos, para los que no hay disponibles patrones comerciales, hace necesaria una armonización tanto en el muestreo como en la determinación analítica para poder realizar una comparativa precisa y fiable de los resultados obtenidos. Para superar estas dificultades nació en Europa el proyecto DEMOCOPHES.

### DEMOCOPHES ESPAÑA-DEMOCOPHES EUROPA

Financiado por el programa LIFE+ y co-financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y el MAGRAMA ha tenido como objetivo proporcionar un enfoque armonizado de estudios de biovigilancia humana a nivel europeo, con la participación de 17 países. El diseño del estudio contemplaba el reclutamiento de 240 sujetos (60 parejas madre/hijo en cada una de las localizaciones del muestreo, una rural y una urbana por país) según se definió a partir de las recomendaciones de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) que establecen un mínimo de 120 individuos por grupo para obtener valores de referencia preliminares. La tabla 2 muestra la comparativa de los niveles encontrados tanto en España con respecto a los obtenidos en Europa. Los niveles encontrados en la población española fueron en general ligeramente superiores a la media europea, con la excepción del MEP donde los niveles de España fueron de orden tres y cinco veces superior a la del resto de países europeos<sup>19</sup>.

Figura 1. Concentraciones en ng/mL de los principales metabolitos de ftalatos medidos en una población representativa de niños entre 6 y 11 años en EE UU y Canadá

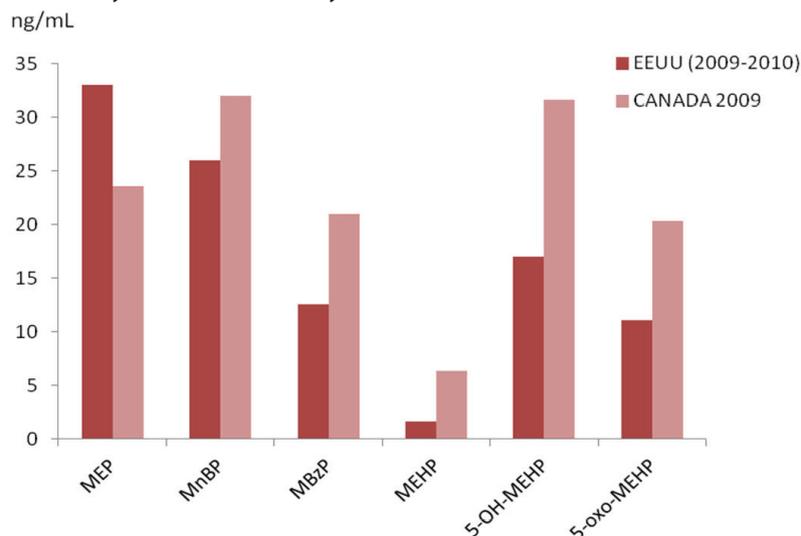


Tabla 2. Resumen de los resultados de las concentraciones en orina de MEP, MBzP, MiBP y MnBP (µg/L) obtenidos en DEMOCOPHES en España y en Europa

Nº de muestras		NIÑOS		MADRES/MUJERES	
		DEMOCOPHES España	DEMOCOPHES Europa	DEMOCOPHES España	DEMOCOPHES Europa
		N=119	N= 1.81b <sup>a</sup> /1.355 <sup>c</sup>	N=118	N= 1.80b <sup>a</sup> /1.34 <sup>c</sup>
MEP	MG (IC95%)	181,9 (150,0-220,7)	34,4 (32,8-36,0)	161,1 (129,4-200,7)	48,2 (45,6-51,0)
	P90	727,1	159,0	870,9	252,0
MBzP	MG (IC95%)	12,7 (11,0-14,7)	7,1 (6,8-7,5)	8,5 (7,2-10,2)	4,5 (4,3-4,7)
	P90	35,5	27,8	30,5	17,7
MiBP	MG (IC95%)	56,1 (49,5-63,6)	45,4 (43,6-47,3)	37,4 (32,9-42,5)	30,1 (28,9-31,4)
	P90	135,0	131,0	89,7	88,0
MnBP	MG (IC95%)	46,6 (40,8-53,3)	34,8 (33,5-36,2)	32,7 (28,1-38,0)	23,9 (23,0-24,9)
	P90	123,1	95,5	93,1	66,2

<sup>a</sup> MG: Media geométrica <sup>b</sup> para MEP y MBzP; <sup>c</sup> para MiBP y MnBP

REFERENCIAS

- Halden RU. Plastics and health risks. *Annu. Rev. Public Health.* 2010; 31:179-94.
- Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55(1):7-31.
- U.S. Environmental Protection Agency. Phthalates Action Plan. Washington: US EPA. 2009. [citado 8 de junio de 2015] Disponible en: [http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/phthalates\\_ap\\_2009\\_1230\\_final.pdf](http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/phthalates_ap_2009_1230_final.pdf).
- Kambia N, Dine T, Gressier B, et ál. Strong variability of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) plasmatic rate in infants and children undergoing 12-hour cyclic parenteral nutrition. *Parenter. Enteral. Nutr.* 2013; 37(2):229-35.
- Carlstedt F, Jönsson BA, Bornehag CG. PVC flooring is related to human uptake of phthalates in infants. *Indoor Air* 2013; 23(1):32-9.
- Koch HM, Calafat AM. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2009; 364(1526):2063-78.
- ATSRD 2002. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2002.
- Weuve J, Sanchez BN, Calafat AM, et ál. Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environmental Health Perspectives* 2006; 114(9):1424-31.
- Koch HM, Becker K, Wittassek M, et ál. Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate - urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2007;17(4):378-87
- Koch HM, Preuss R, Drexler H, Angerer J. Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2005; 78(3):223-9.
- Kay VR<sup>1</sup>, Chambers C, Foster WG Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43(3):200.
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, et ál. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum. Reprod.* 2007; 22(3):688-95.
- Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, et ál. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum. Reprod.* 2005; 20(3):604-10.
- Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res.* 2008; 108(2):177-84.
- Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55(1):7-31.
- National Center for Environmental Health. Fourth National Exposure Report, Updated Tables. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015. [citado 8 de junio de 2015] Disponible en: [http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Feb2015.pdf](http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf).
- Health Canada. Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals In Canada. [citado 8 de junio de 2015] Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semr/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle2/index-eng.php>.
- Becker K, Göen T, Seiwert M, et ál. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009; 212(6):685-92.
- Cutanda F, Koch H, Esteban M, et ál. Urinary levels of eight phthalates metabolites and bisphenol A in mother -child pairs from two Spanish locations. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2015; 218:47-57.