

***“Exposición a ftalatos y su relación con la salud humana”: una revisión sistemática***

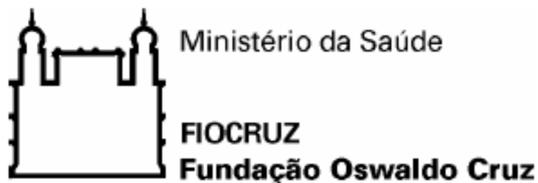
*por*

***Silvia Myriam Mendocilla Garcia***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública*

*Orientadora: Dra. Claudia Cristina de Aguiar Pereira*

Rio de Janeiro, maio de 2014.



*Esta dissertação, intitulada*

***“Exposición a ftalatos y su relación con la salud humana”:*** *una revisión sistemática*

*apresentada por*

***Silvia Myriam Mendocilla García***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Iuri da Costa Leite

Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz RJ)

Dra. Monica Akissue de C Teixeira Cintra

Médica Pesquisadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde na

Instituto Nacional de Cardiologia- INC

Dra. Claudia Cristina de Aguiar Pereira Orientadora

ENSP/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz RJ)

*Dissertação defendida e aprovada em 30 de maio de 2014.*

Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

M539 Mendocilla Garcia, Silvia Myriam  
Exposición a ftalatos y su relación con la salud humana: una revisión sistemática. / Silvia Myriam Mendocilla Garcia. -- 2014.  
xiv,62 f. : graf.

Orientador: Pereira, Claudia Cristina de Aguiar  
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2014.

1. Ácidos Ftálicos - toxicidade. 2. Saúde Sexual e Reprodutiva. 3. Sistema Endócrino - metabolismo. 4. Exposição Ambiental. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.9

Dedico este trabajo a Dios por dejarme recorrer este camino.  
A mi familia por su apoyo para terminar este proyecto de investigación; en especial  
a mi hijo Luis por su apoyo en los momentos más difíciles.

**"El mundo es un lugar peligroso. No por causa de los que hacen el mal, sino por aquellos que no hacen nada por evitarlo".**

**Albert Einstein**

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi orientadora por su paciencia y apoyo.

A las coordinadoras de la maestría de Salud Pública en Perú.

A los profesores de la maestría de Salud Pública Escuela Nacional de Salud Pública de la Fundación Oswaldo Cruz en Perú por su disponibilidad y contribuciones.

A todo el personal de la biblioteca Escuela Nacional de Salud Pública de la Fundación Oswaldo Cruz, de la jefa de la biblioteca del Ministerio de Salud del Perú y de la Bibliotecaria del Instituto Nacional de Salud.

A mi amigo Darío Concha Andía.

A muchos otros personas que injustamente no he mencionado, pero que fueron importantes en mi desarrollo como estudiante e investigador.

## LISTA DE CUADROS

### Cuadros:

Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos en la salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos.	31
Cuadro 2 Resumen de edad y género de la población estudiada en los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos en la salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos.	37
Cuadro 3 Resumen de los 11 artículos que hacen referencia a salud reproductiva y endocrinológica en seres.	38
Cuadro 4 aplicación de NOS a los 11 artículos que hacen referencia a salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos.	42
Cuadro 5 Tipo de ftalatos analizados en los once artículos seleccionados.	44

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras:

Figura 1: Fuente de exposición a los ftalatos	6
Figura 2: Mecanismos de acción de algunos ftalatos en la tiroides	11
Figura 3: Mecanismos de acción de algunos ftalatos en el sistema reproductivo masculino	11
Figura 4 Proceso de selección de los estudios	22

## LISTA DE GRÁFICOS

### Gráficos:

Gráfico 1 Número de artículo según base de datos y acceso a su resumen, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	23
Gráfico 2 Número de artículos según base de datos e idioma, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	23
Gráfico 3 Número de artículos analizados que cumplieron los criterios de inclusión, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	26
Gráfico 4 Número de artículos según base de datos y año de publicación, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	27
Gráfico 5 Número de artículos según base de datos y diseño de investigación, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	27
Gráfico 6 Número de artículos seleccionados según años de publicación, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	29
Gráfico 7 Número de artículos seleccionados según país de realización, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos.	30
Gráfico 8 Número y Porcentaje de artículos seleccionados según población estudiada, Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos	30
Gráfico 9 Género y grupos de edad población estudiada de los once artículos seleccionados. Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos	37
Gráfico 10 Efectos en la población estudiada de los once artículos seleccionados. Revisión Sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos	41

## **Lista de siglas**

Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR)

The European Council for Plasticisers and Intermediates (ECPI)

Di-nonil-ftalato (DNP)

Di- iso- nonil- ftalato (DIDP)

Di-etilhexil-ftalato (DPHP)

Di-butil- ftalato (DBP);

Butil-benzil- ftalato (BBP)

Di-isobutil-ftalato (DIBP)

Di-etil- hexil- ftalato (DEHP)

Dietil ftalato (DEP)

Mono-etilhexil-ftalato (MEHP)

Monobenzil ftalato (mBzP)

Monobutil ftalato (mBP)

Monociclohexil ftalato (mCHP)

Monoetílico ftalato (mEP),

Monoetilhexil ftalato (mEHP)

Monoisononil ftalato (mINP)

Monooctil ftalato (mOP)

Dimetil ftalato (DMP)

Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las Sustancias y Preparados Químicos (REACH)

Substances of Very High Concern (SVHC)

Toneladas métricas (tm).

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

Agencia de Protección Ambiental (EPA)

Receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs)

Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC)

National Center for Biotechnology Information (NCBI)  
National Library of Medicine (NLM).  
Tiroxina (T4)  
Hormona estimulante de la tiroides (TSH).  
Estradiol (E2),  
Hormona foliculoestimulante FSH  
Progesterona (PG)  
Testosterona libre (fT)  
Escala Newcastle-Ottawa (NOS)  
Prospective Investigation of the Vaskulature in Uppsala Seniors (PIVUS)  
Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES)  
Organización Mundial de la Salud (OMS)  
Contaminantes orgánicos persistentes (COP)  
Subunidad  $\beta$ de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ HCG)  
Índice anogenital (AGI)  
Distancia anogenital (AGD)  
International Agency for Research on Cancer (IARC)  
Oficina Europea de Sustancias Químicas (ECB)

## RESUMEN

**Introducción:** Los ftalatos o ésteres del ácido ftálico son contaminantes ubicuos existentes en alimentos, aire, suelo, sedimentos, productos de belleza, materiales de construcción y dispositivos médicos. La utilización de estos productos pueden poner en riesgo a la población, por ejemplo: catéter venoso central y bolsas de sangre usados en los procedimientos médicos encontrándose en los enfermos expuestos a estos dispositivos médicos.

**Métodos:** Revisión sistemática de estudios escritos sin restricción de fecha y de idioma, publicados en la literatura utilizando MEDLINE, Embase, Scopus, Lilacs y Web of Knowledge con las palabras claves: ftalato, plastificante, efectos adversos, efectos nocivos, efectos colaterales o efectos indeseables. De los artículos identificados se examinó la relación de los ftalatos con la salud reproductiva y endocrinológica. Se analizaron once artículos.

**Resultados:** De los once artículos seleccionados, en cuatro se investigó la relación con la salud endocrinológica y en siete, con la salud reproductiva. De la misma manera, en diez estudios se ha encontrado correlación negativas entre la salud reproductiva y endocrinológica con algún tipo de ftalato o su metabolito.

### **Conclusiones:**

Las conclusiones de esta investigación, sugieren un nivel de exposición en los diferentes ambientes; los ftalatos pueden tener efectos en la salud reproductiva y endocrinológica.

**Palabras clave:** ftalato, salud reproductiva, salud endocrinológica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Phthalates or esters of phthalic acid are ubiquitous pollutants present in food, air, soil, sediments, beauty products and construction materials and medical devices. The use of these products can put the population at risk, for example: central venous catheter and blood bags used in medical procedures found in the patients exposed to these medical devices.

**Methods:** We performed a systematic review of studies without any date or language restriction, published in the literature using MEDLINE, EMBASE, Scopus, Lilacs and Web of Knowledge with the key words phthalate, plasticizer, adverse effects, side effects or undesirable effects. We considered the relationship with reproductive, endocrine and skin health. Eleven articles were analyzed.

**Results:** Of the eleven selected articles, in four investigated the relationship with the health and endocrine or skin involvement in seven with reproductive health. In like manner, in ten studies have found correlate negative between reproductive health and endocrine or skin involvement with the use of some type of phthalate or its metabolite.

**Conclusions:** The findings of this investigation suggest a level of exposure occurring at different environments; and the use of phthalates may have effects on the reproductive, endocrine and skin health.

**Key Words:** phthalate, reproductive health, health endocrine.

## INDICE

<b>1.</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
	1.1 Usos	1
	1.2 Fuentes de exposición	2
	1.3 Mecanismo de acción	7
	1.4 Efectos de los ftalatos en la salud	12
	1.5 Justificación	15
<b>2.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>17</b>
	2.1 Objetivo General	17
	2.2 Objetivos Específicos	17
<b>3.</b>	<b>Métodos</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	<b>26</b>
	4.1 Revisión sistemática	26
	4.2 Evaluación crítica de los artículos	41
	4.3 Tipos de Ftalatos como factor de riesgo	44
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Consideraciones Finales</b>	<b>55</b>
	<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>56</b>

## 1. INTRODUCCION

La industria del plástico se inició en 1909 y durante su evolución tecnológica se incorpora el plastificante, que es una sustancia que cuando se añade al plástico, da como resultado un producto flexible, resistente y más fácil de manejar, dentro de estas sustancias químicas, están las llamadas ftalatos <sup>(1,2,3,4)</sup>.

Ftalato es el término genérico con el que se denomina a los ésteres o diésteres del ácido ftálico (ácido 1,2 – bencenodicarboxílico). Su síntesis industrial consiste en la esterificación del ácido ftálico con el correspondiente oxo alcohol en presencia de un ácido como catalizador. Se trata de un grupo muy amplio de compuestos ya que hay una gran variedad de alcoholes que pueden reaccionar con el ácido ftálico, para dar diferentes ftalatos en los que solo varía la cadena carbonada (R). Sin embargo solo alrededor de 60 tienen aplicaciones industriales, dentro de estos solo unos pocos se producen a gran escala como el di-etil- hexil- ftalato (DEHP) es el de mayor volumen de producción a nivel mundial <sup>(5)</sup>.

### 1.1 Usos

Este material puede ser moldeado o formado en una variedad de productos útiles, como en: materiales de construcción y mobiliario, suelos, mangueras de jardín, envases alimentarios, juguetes inflables recreativos, artículos de puericultura, prendas de ropa, interiores de automóviles, cables y material médico como bolsas para sangre y catéter venoso central <sup>(6)</sup>. También se utilizan como disolventes, aceites lubricantes, fijadores, adhesivos, en pinturas, productos de sellado, revestimiento de superficies, insecticidas, detergentes, tintas de impresión, productos de cuidado del automóvil, jabones, champús, cremas de manos, esmaltes de uñas, cosméticos y perfumes (para prolongar su vida) <sup>(3,2)</sup>.

The European Council for Plasticisers and Intermediates (ECPI), informa que los “ftalatos se dividen en dos sub-grupos por sus propiedades principales y efectos diferentes <sup>(7)</sup>:

- Los ftalatos con alto peso molecular o ftalatos “altos” como por ejemplo el Di-nonil-ftalato (DNP), Di- iso- nonil- ftalato (DIDP) y Di-etilhexil-ftalato (DPHP), son aquellos que poseen más de 7 átomos de carbono en su estructura principal y representan cerca del 85% de los ftalatos utilizados en Europa. Estas sustancias están registradas en el reglamento europeo sobre sustancias químicas (REACH Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las Sustancias y Preparados Químicos) y no han sido clasificadas debido a la ausencia de peligro a la salud y el medioambiente <sup>(7)</sup>.
- Los ftalatos con bajo peso molecular o ftalatos “bajos” como el Di-butil- ftalato (DBP); Butil-benzil- ftalato (BBP), Di-isobutil-ftalato (DIBP) y el Di-etil- hexil-ftalato (DEHP), son aquellos con entre 3 y 6 átomos de carbono en su estructura principal. Son reconocidos como sustancias extremadamente preocupantes (Substances of Very High Concern,- SVHC) por el reglamento REACH, debido a los efectos reproductivos observados en los estudios con animales” <sup>(7)</sup>.

## 1.2 Fuentes de exposición

La principal fuente de exposición a los ftalatos en la población general son los alimentos y bebidas en contacto con envases de plástico. En ambientes cerrados en los que hay materiales que contienen estos compuestos puede darse exposición por inhalación. Además de la vía dérmica al entrar en contacto la piel con productos que contienen este plastificante.

Para la población en general, fuentes dietéticas han sido considerados como la principal vía de exposición, seguida por la inhalación del aire en el interior, siendo los niños, los que están más expuestos debido a comportamientos típicos de su edad por el hábito de llevarse las manos a la boca constantemente (Clark et al., 2003) <sup>(8)</sup>. La leche materna puede ser una fuente de exposición de ftalato en los lactantes (Calafat et al., 2004; Mortensen et al., 2005) <sup>(9)</sup> teniendo en cuenta que muchas madres almacenan la leche extraída en biberones y recipientes de plástico. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve el

amamantamiento como el modo de alimentación ideal, tras las denuncias sobre la presencia de ftalatos en leche maternizada en Gran Bretaña, que reavivó la preocupación por los posibles daños causados por los sustitutos de la leche materna <sup>(10)</sup>.

Niveles de DEHP por debajo de 1 mg/ kg fue detectado en pescado en diferentes partes de Estados Unidos <sup>(11)</sup>; la mayoría de los peces contiene menos de 0,2 mg/kg. En una muestra de una gran variedad de alimentos, los niveles más altos se encuentran en la leche (31,4 mg/litro, base de grasa) y queso (35 mg/kg, grasa base). En un estudio de la migración de DEHP de envases de films plásticos, se encontró en restos de fritura (0.11–68 mg/kg), sopa instantánea (0.04–3.1 mg/kg), pastel de papa frita (0.05–9.1 mg/kg) y jugo de naranja (0,05 mg/kg).

En Japón, el DEHP se detectó en 71 de 111 muestras de agua de lluvia; las concentraciones estuvieron en el rango de 0.6 a 3.2 µg/l, el valor promedio más alto se encontró en una ciudad industrial <sup>(11,12)</sup>. En el Pacífico Norte, la concentración promedio de agua de lluvia fue 55 ng/l (rango 5.3–213 ng/litro).

En el estudio de Koch HM et al. <sup>(13)</sup>, concluyen que la exposición a los ftalatos de alto peso molecular en su cohorte parece ser inducida por la ingesta, mientras que las rutas no-dietéticas, como la utilización de los productos para el cuidado personal y fuentes ubicuas, como el polvo y aire interior parece explicar la exposición a los ftalatos de bajo peso molecular.

Sin embargo el uso generalizado de los ftalatos resulta en múltiples vías de exposición humana (vía oral, cutánea, por inhalación o por vía intravenosa); sobre esta última es más preocupante porque las personas acuden a los establecimientos de salud a recuperarse y se exponen a sustancias químicas que puede agregar otro daño a su salud <sup>(14)</sup>.

Los médicos de la Escuela de Salud Pública de Harvard hallaron que los lactantes internados en terapia intensiva tratados con varios insumos médicos con DEHP tienen cinco veces más residuos de DEHP en sangre que aquéllos que no son tratados con estos productos <sup>(15)</sup>.

La exposición por vía intravenosa o parenteral puede ser importante en los pacientes que se someten a procedimientos médicos con dispositivos o materiales que contienen ftalatos. En entornos hospitalarios los trabajadores pueden estar expuestos a unas mayores concentraciones de ftalato inhalado que en la población en general; encontrando una correlación entre concentraciones de metabolito urinario y ftalato en el aire <sup>(16)</sup>.

Otra vía de transmisión directa de la exposición es transplacentaria de la exposición materna al feto a través del flujo de sangre umbilical. El DEHP es el más conocido en cruzar la barrera placentaria, <sup>(9)</sup> pero la cuantificación de exposiciones fetales en el embarazo y la elucidación de mecanismos toxicocinéticos no son conocidos.

Además no solo se ha relacionado a los dispositivos médicos como fuente de exposición sino a los medicamentos, es así que un estudio de caso en 2004 señalaba al Asacol®, un medicamento para tratar la colitis ulcerativa, como una probable fuente de exposición a los ftalatos. El Asacol está cubierto con una capa entérica de dibutil ftalato (DBP) que evita que el medicamento se degrade antes de llegar al intestino delgado. Las concentraciones del principal metabolito del DBP en la orina del sujeto del estudio correspondían a una ingesta de DBP que excedía en dos órdenes de magnitud del percentil 95 reportado por CDC en la población general. Estas concentraciones también sobrepasaron la dosis de referencia establecida para el DBP por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) con base en pruebas realizadas en animales <sup>(17)</sup>.

Las personas que están en mayor riesgo de exposición a los ftalatos son los pacientes de diálisis, los hemofílicos, o quienes reciben transfusiones de sangre de

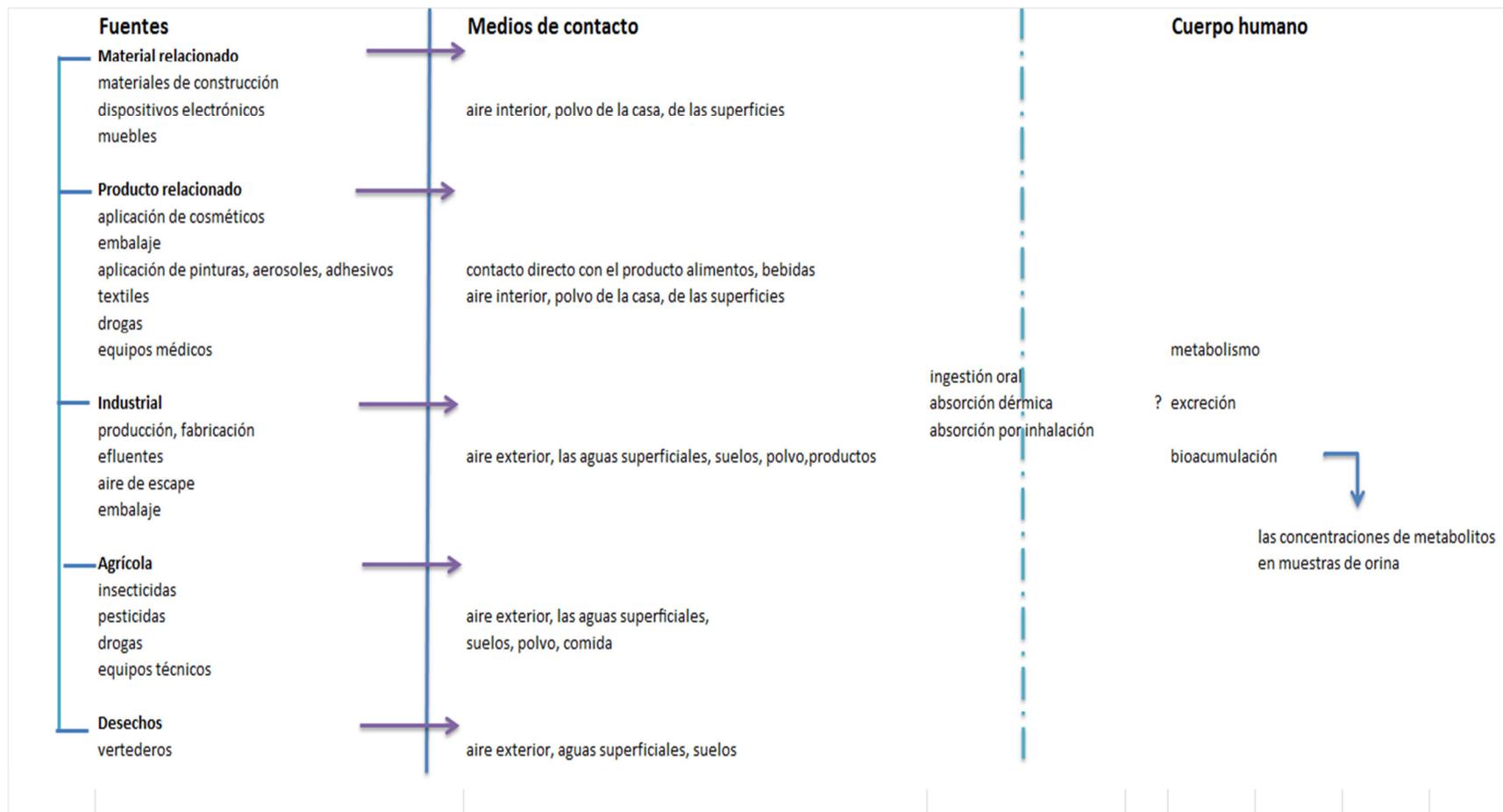
fuentes que usan tubos o recipientes hechos con ftalatos. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha recomendado algunas medidas que se pueden tomar para minimizar la exposición de los pacientes a los dispositivos médicos que contienen ftalatos, así como otros dispositivos para ciertos procedimientos.

Los mayores grados de exposición pueden producirse en lugares de trabajo en los que se produce o emplea DBP o productos que lo contienen. Los trabajadores están expuestos, principalmente, a través del aire que respiran o por contacto con la piel.

Exposición en el lugar de trabajo a DBP puede ocurrir durante la producción de DBP, la producción de los productos que contienen DBP y el uso de estos productos. Los niveles de exposición en la producción de DBP por inhalación se estima que sea inferior a  $2 \text{ mg/m}^3$  con un promedio de  $5 \text{ mg/m}^3$  en corto tiempo de exposición hasta  $10 \text{ mg/m}^3$ . La mayor exposición de la piel durante la producción de DBP puede ocurrir cuando el DBP se coloca en los depósitos y se estimó en un máximo de  $420 \text{ mg/día}$  <sup>(18)</sup>.

La ingestión dietética es considerada como la principal vía de exposición de la población general, en particular para los ftalatos de cadena larga tales como DEHP. Para la inhalación de los ftalatos de cadena corta puede ser una ruta importante de exposición también. Los niños pequeños pueden estar expuestos a través de la ingestión (polvo de la casa) y el contacto dérmico con juguetes y los productos de consumo (por ejemplo, material escolar) (Cao, 2010; Wittasek et al., 2010; Becker et al., 2009) <sup>(19)</sup>.

Figura 1: Las posibles fuentes de exposición de los consumidores a los ftalatos <sup>(19)</sup>



### 1.3 Mecanismo de acción

Los ftalatos son compuestos lipofílicos que parecen no ser bioacumulable (Anderson et al., 2001) <sup>(20)</sup>. Después de la exposición, los ftalatos se metaboliza y se excreta con una vida media de eliminación de ~ 8-10 horas en adultos. Aunque los compuestos se metabolizan rápidamente, las concentraciones en el cuerpo parecen permanecer bastante estables debido a la exposición permanente <sup>(21)</sup>.

El mecanismo de acción <sup>(2)</sup> de algunos ftalatos como el dietil ftalato (DEP) que puede liberarse con relativa facilidad de los productos que lo contienen, ya que no forma parte de la cadena de productos químicos (polímeros) que forman el plástico (no son químicamente unidos); de esta manera puede llegar al aire o al agua. Diversos ésteres de ftalatos han ingresado en ciertos alimentos, en el aire interior, polvo interior, en fuentes de agua y los sedimentos (Clark et al., 2003) <sup>(22)</sup>.

Como los plastificantes no son polimerizados dentro de la matriz del plástico, pueden desprenderse con el tiempo y el uso, y liberarse al ambiente, momento en el que puede ocurrir la exposición en los humanos, especialmente al ponerse en contacto con sustancias lipofílicas (Bustamante-et al., 2004) <sup>(23)</sup>.

Después de la ingestión, los diésteres de ftalato se dividen en los respectivos monoésteres hidrolíticos. En un segundo paso, la cadena de alquilo de los monoésteres hidrolíticos resultantes puede metabolizar aún más a más productos oxidativos hidrófilos. Estos metabolitos pueden ser excretados sin cambios o pueden someterse a la fase II de biotransformación en conjugados glucurónidos. Los metabolitos y no los diésteres padres son probablemente las especies bioactivas (Calafat y McKee, 2006; Mikula et al., 2005) <sup>(21)</sup>. La ingesta de diéster de ftalato inicialmente es hidrolizada en el intestino delgado al correspondiente monoéster como son absorbidos (Albro et al., 1982; Albro y Lavenhar, 1989) <sup>(24,25)</sup>.

Estudios de metabolismo en humanos han demostrado que los simples monoésteres son la mayoría de metabolitos urinarios de los ftalatos de cadena corta, como DNBP, DIBP o BBzP. Su excreción urinaria representa aproximadamente el 70% de la dosis oral. En el caso de los ftalatos de cadena larga tales como DEHP, DINP, y el DIDP, la mayor parte del simple monoéster se metaboliza adicionalmente para producir una serie de metabolitos oxidativos (alcoholes, cetonas y ácidos carboxílicos). Sólo entre 2 y 7% de la dosis se excreta como el simple monoéster de estos ftalatos de cadena larga. Secundariamente, los metabolitos se oxidadan formando sobre todo por O-, O-1-y X-oxidación de los principales metabolitos excretados en la orina humana (Wittassek et al., 2010; Koch & Calafat, 2009) <sup>(26)</sup>.

Por la vía de exposición oral de DEHP, DINP y DIDP, la Oficina Europea de Sustancias Químicas(ECB) seleccionaron una sistema humano de biodisponibilidad del 50% y del 100% para calcular la exposición interna de los adultos y los niños respectivamente (ECB, 2008, 2003a & b) <sup>(21)</sup>.

Tras la ingesta oral del DEHP la mayor parte por la acción de las lipasas gastrointestinales se transforma en mono-etilhexil-ftalato (MEHP), previo a su absorción y pasa a la circulación general. El grado de biotransformación de DEHP a MEHP es importante, ya que el MEHP presenta mayor toxicidad testicular. La actividad de la lipasa intestinal en los lactantes es mayor que en edades posteriores de la vida para favorecer la digestión de los lípidos lácteos <sup>(27)</sup>. La actividad máxima de la lipasa intestinal se alcanza entre las 28-33 semanas de vida, asociándose una mayor capacidad de biotransformación a MEHP <sup>(27)</sup>. Otros dos factores típicos de la infancia y que agravan la exposición potencial a DEHP y MEHP son la mayor permeabilidad de la membrana gastrointestinal y de la barrera hemato-testicular respecto a niños mayores y adultos <sup>(27)</sup>.

Las personas excretan la mayor parte del monoester ftalato a través del proceso de glucuronoconjugación <sup>(28)</sup>, que es muy inmaduro durante los primeros tres meses de

vida <sup>(28)</sup>. Así pues, la eliminación en neonatos y niños pequeños es muy lenta, aumentando notablemente el tiempo de exposición.

El MEHP interfiere con la conjugación de la bilirrubina <sup>(28)</sup>, actuando probablemente como un inhibidor competitivo de la glucuronidación. La disminución de la capacidad de glucuronidación podría ser la responsable de los efectos tóxicos hepáticos observados en algunos niños que han recibido altas dosis de exposición médica a ftalatos <sup>(28)</sup>.

Se debe mencionar que en 1990, se determinó que en los roedores los proliferadores peroxisomales activan una proteína, denominada PPAR, que estimula la proliferación de los peroxisomas y al mismo tiempo, incrementa la actividad de varias enzimas responsables de la  $\beta$  y  $\omega$ -oxidación de ácidos grasos. Pese a que estos compuestos no inducen la proliferación de los peroxisomas en los hepatocitos humanos, se ha determinado que el sistema PPAR cumple un papel importante en la regulación de vías metabólicas relacionadas con el balance energético (metabolismo lipídico, gluconeogénesis y termogénesis) Asimismo, participa en la producción de citoquinas involucradas en el proceso inflamatorio, en el control del crecimiento-diferenciación celular normal (adipogénesis, desarrollo de macrófagos) y también, en la proliferación celular neoplásica <sup>(29)</sup>.

Propuesta modelo de acción MEHP en las células de la granulosa, interfiriendo con dos puntos de la vía de hormona esteroide. En primer lugar, MEHP suprime AMPc estimulada por FSH, posiblemente mediante la inhibición de la unión de la FSH a su activación del receptor o la alteración de la adenilato ciclasa (Grasso et al., 1993). MEHP también activa PPARs, posiblemente por la liberación de ácidos grasos, activadores endógenos de PPAR. La activación de cualquiera de PPAR $\alpha$  or PPAR $\gamma$  disminuye mRNA aromatasa. La activación de PPAR $\alpha$  también provoca un aumento en el nivel de transcripción de 17 $\beta$ -HSD IV, que metaboliza el estradiol a estrona. Por último, ambos PPAR $\alpha$  y  $\gamma$  aumentan los niveles de FABP en la célula, que es

capaz de transportar ácidos grasos a través de MEHP y la célula, la entrega de estos ligándose a los receptores PPAR <sup>(30)</sup>.

La vida media biológica de los ftalatos son del orden de horas <sup>(31)</sup>, niveles urinarios del metabolito reflejan las exposiciones que más probablemente se produjeron  $\leq$  1 día antes de la recolección de la muestra de orina. Un estudio evidencia <sup>(14)</sup> que los monoésteres de ftalatos que fueron analizados: monobenzil ftalato (mBzP), monobutil ftalato (mBP), monociclohexil ftalato (mCHP), monoetilico ftalato (mEP), monoethylhexil ftalato (mEHP), monoisononil ftalato (mINP), y monoocil ftalato (mOP), siendo detectados en orina mEP, mBP, mEHP, mBzP; no encontrando diferencias significativas en los niveles promedio entre el día 1 y día 2 de la obtención de muestra, mediante pruebas t pareadas.

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) clasifica al DEHP como disruptor endocrino. El mecanismo principal de este contaminante parece ser mediante la activación de una red de proteínas llamadas PPARs (receptores activados por proliferadores peroxisomales), proteínas de transición nuclear que regulan una gran variedad de funciones celulares.

Los mecanismos de toxicidad son probablemente múltiples y variables, dependiendo del estado de salud, el órgano y las especies estudiadas, existiendo escasos estudios que documenten la toxicidad de los principales ftalatos que se usan en humanos o de estudios epidemiológicos que determinen si la exposición a los ftalatos están asociados a resultados adversos en las personas. Por ello se ha tratado de hacer una presentación de los mecanismos de acción de los ftalatos en la tiroides y el sistema reproductivo masculino.

En la Figura 2 y 3 que muestra a los investigadores y los probables mecanismos de acción en animales de experimentación.

Figura 2: Mecanismos de acción de algunos ftalatos en la tiroides

O'Connor et al., 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>En ratas, ftalato de di-n-butilo (DBP) disminuyó T3 y T4 en una manera dependiente de la dosis</li> </ul>
Howarth et al, 2001;. Poon et al, 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios morfológicos en la tiroides después de exposición a los ftalatos</li> </ul>
Breous et al., 2005 Malene Boas et al., 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los ftalatos (DIDP, butil ftalato de bencilo (BBP) y DnOP) han demostrado interferir en la actividad de la función del symporter yoduro de sodio (NIS).</li> </ul>
Shimada y Yamauchi, 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otros ftalatos (DBP, BBP) pueden inhibir la captación de T3 en las células</li> </ul>
Ishihara et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los ftalatos se unen competitivamente a transtiretina (TTR)</li> </ul>
Sugiyama et al., 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhiben la expresión del gen TR-beta</li> </ul>

Figura 3: Mecanismos de acción de algunos ftalatos en el sistema reproductivo masculino

Gray et al., 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encontraron que sólo el DEHP, BBP y para un en menor grado DINP indujo alteraciones en todos los aspectos de la regulada por andrógenos puntos finales reproductivos.</li> </ul>
Fredricsson et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> <li>La exposición a dietil hexilo y ftalatos de dibutilo se asocia con efectos adversos sobre la motilidad del esperma</li> </ul>
Hauser et al ., 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efecto de los ftalatos en la reducción de la capacidad de células de Sertoli para responder a la FSH</li> </ul>
Mylchreest et al ., 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectos de ftalatos en el desarrollo del tracto reproductivo masculino se centraron en los cambios generales como reducida distancia anogenital, hipospadias , malformaciones y epididimo , en estudios posteriores , retención de pezón</li> </ul>
Ishihara et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algunas de estas alteraciones son permanente y afectan la función de los testiculos en la vida adulta , y son similares a la histológica cambios que ahora se están demostrando en los pacientes con síndrome de disgenesia testicular</li> </ul>
Parks et al , 2000 ; Fisher et al , 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>DBP y el DEHP son ambos capaces de inhibir la producción de testosterona por el testículo fetal .</li> </ul>

#### 1.4 Efectos de los ftalatos en la salud

El ambiente desde el inicio de la humanidad o antes es un importante determinante de la salud. Pero en las últimas décadas, sobre todo debido a los sistemas de producción, el modelo de consumo, el crecimiento acelerado y constante de los mismos, han conllevado a la aparición de riesgos ambientales que afectan cada vez más a la salud de las poblaciones actuales y futuras

Se calcula que se utilizan más de 100 000 sustancias químicas y entre ellas unas 4 000 y 8 000 están bajo sospecha de toxicidad <sup>(5)</sup>. El ambiente en general y el ambiente interno de los hogares así como los centros de trabajo, están cada vez contaminados por más sustancias, se calcula también que hasta un 45% de los alimentos que consumimos presentan residuos tóxicos <sup>(32)</sup>.

Los efectos de la exposición a disruptores endocrinos ha llevado, especialmente en los Estados Unidos y la Unión Europea, a desarrollar programas de identificación de estas sustancias, como los trabajos realizados a través de una estrategia comunitaria específica <sup>(4)</sup> que dio como resultado la identificación de algo más de 300 sustancias distintas con evidencia confirmada o potencial de alteración endocrina.

El 17 de febrero del 2011, la Comisión Europea decidió colocar seis sustancias en el Anexo XIV del Reglamento REACH, siendo tres de ellos: Di-etil- hexil- ftalato (DEHP), Butil-benzil- ftalato (BBP) y Di-butil- ftalato (DBP); conocidos por tener impactos negativos sobre el desarrollo sexual asociada con efectos negativos sobre el sistema endocrino <sup>(33)</sup>.

La toxicidad de una sustancia química depende de su dosis o de su concentración, además de la susceptibilidad individual de cada persona <sup>(34)</sup>. En pequeñas cantidades, es probable que una sustancia química no tenga consecuencias nocivas para la salud, mientras que, en grandes cantidades, puede que causar efectos

adversos. Cabe mencionar que el CDC realiza mediciones de biomonitorización en colaboración con otras agencias e instituciones; en su tercer informe <sup>(1)</sup> contiene datos recogidos para evaluar la exposición en los Estados Unidos a 38 de las 148 sustancias químicas circulando en la población civil. El diseño fue una encuesta nacional, que permitió dar a conocer por primera vez con "rangos de referencia" demográficos relativos a las concentraciones de las sustancias químicas en sangre y orina, incluidos los percentiles 95. Las autoridades de salud pública utilizan los rangos de referencia para determinar si hay grupos de personas que están experimentando niveles inusuales de exposición en comparación con el nivel de exposición del resto de la población. La exposición a estos plastificantes es generalizada. Los marcadores identificados recientemente dan una mejor indicación de la exposición a estas sustancias. Estudios en animales han demostrado la toxicidad reproductiva y otros efectos de los ftalatos. Este informe indica que se dispone de muy poca información científica sobre los efectos potenciales de estas sustancias químicas en la salud humana en los Estados Unidos <sup>(1)</sup>.

En el cuarto informe de CDC <sup>(2)</sup>, la mayoría de los productos químicos o sus metabolitos se midieron en muestras de sangre, suero, y de orina aleatoriamente en aproximadamente 2 500 participantes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) realizada por el Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) y Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Los términos "química ambiental" se refiere a un compuesto químico o elemento químico presente en el aire, el agua, los alimentos, la tierra, el polvo, u otros medios ambientales, los resultados indican que la exposición a ftalatos es extensa en la población de los Estados Unidos, siendo las mujeres adultas que tienen niveles más altos de metabolitos urinarios que los hombres por los ftalatos debido a la utilización en jabones, enjuagues corporales, champús, cosméticos y productos similares de cuidado personal.

Los efectos agudos <sup>(35,36)</sup> derivados de la exposición de los ftalatos indican que la vía inhalatoria de estas sustancias pueden provocar irritación de la piel, ojos, nariz,

tracto respiratorio y mucosas en general. Asimismo por ingestión provocan trastornos gastrointestinales, náuseas y diarreas. En animales de experimentación tratados con dosis considerables de estos compuestos se describe alteración del hígado y riñón.

Los efectos crónicos <sup>(35,36)</sup> derivados de la exposición de los ftalatos, en experimentos con animales han puesto de relieve que muchas de estas sustancias originan alteraciones en el desarrollo embrionario, produciendo efectos teratógenos. Debiendo mencionar que las condiciones de experimentación distan considerablemente de las que se dan de modo natural, como disminución de la calidad del semen y un incremento en casos de cáncer testicular, hipospadias y criptorquidias.

Los datos disponibles de estudios epidemiológicos son insuficientes para evaluar la relación entre cáncer y la exposición humana específicamente para DEHP (IARC 1982) <sup>(37)</sup>. Sin embargo desde que el DEHP se enumeró en el tercer informe anual sobre sustancias carcinógenas, nuevos estudios en roedores han evidenciado que el DEHP causado tumores del hígado en ratas y ratones <sup>(38)</sup>.

El hombre está expuesto a niveles significativos de DEHP a través de los objetos de uso hospitalario. Parte de la población, como los hemofílicos, los pacientes que necesitan someterse a diálisis y recién nacidos están expuestos a dosis significativas; encontrándose en los enfermos expuestos a estos dispositivos médicos ocho veces más altos los niveles de ftalato mono etilhexilo ftalato y presentaron disminución de los niveles de inhibina B <sup>(18,39,40)</sup> (En la mujer, las células de la granulosa del ovario son la mayor fuente de Inhibina y en el varón un producto directo de las células de Sertoli). La inhibina es una hormona glucoproteica dimérica de origen exclusivamente gonadal, secretada en respuesta a la FSH y que a su vez, a través de una retroalimentación negativa, suprime la secreción hipofisaria de la FSH.

Desde hace varias décadas se viene planteando estudios con la hipótesis de que ciertas sustancias químicas ambientales pueden contribuir al desarrollo de enfermedades como la diabetes, alteración del sistema reproductivo masculino de los adultos afectando la concentración y motilidad de los espermatozoides produciendo daño en el DNA de los mismos, disminución de la hormona folículo estimulante (FSH); teniendo probablemente como fuente de exposición a productos de uso cotidiano perfumes, cosméticos y los productos de cuidado personal y otros (18,39,40)

El grupo de Prospective Investigation of the Vaskulature in Uppsala Seniors menciona la relación entre los ftalatos y la diabetes mellitus tipo 2; quienes estudiaron las angiopatías de un total de 1016 sujetos (hombres y mujeres mayores de 70 años), analizando los valores de glucosa en ayunas y de insulina de los participantes y se buscó la presencia de contaminantes ambientales. Aproximadamente uno de cada nueve participantes sufría de diabetes. De los casos, que sufrían diabetes presentaban sobrepeso o un índice elevado de lípidos en sangre e identificaron una relación entre los valores sanguíneos para algunos de los ftalatos y la frecuencia de la diabetes, incluso después de tomar en cuenta factores de riesgo como la obesidad, el índice lipídico, el tabaquismo y la falta de ejercicio físico (41).

Para averiguar si los ftalatos realmente son un factor de riesgo, se necesitan más estudios que muestren asociaciones similares (18, 39,40).

## 1.5 Justificación

En los últimos años se ha puesto en evidencia que muchas sustancias químicas de origen antropogénico son capaces de alterar diversos sistemas del organismo (2,42).

En el año 2005 CDC en el tercer informe nacional sobre la exposición humana a sustancias químicas ambientales señala que “la mayoría de las sustancias químicas ambientales que contenía ftalatos necesitaban más estudios para determinar si la

exposición a una sustancia química a los niveles reportados puede ser considerada un riesgo para la salud”<sup>(1)</sup>.

Mientras que en el año 2009, CDC en su cuarto informe nacional sobre la exposición humana a sustancias químicas ambientales concluyeron que la medición de una sustancia química ambiental en la sangre o en la orina en una persona es una indicación de exposición<sup>(2)</sup>.

Se ha demostrado que suministrar una dosis alta de dietil ftalato (DEP) lleva a que las ratas hembras tengan crías con una costilla adicional. Y las hembras expuestas a DEP a lo largo de su vida tienen un índice más elevado de abortos espontáneos<sup>(43)</sup>.

Debido a la diversa información acerca de la influencia de los ftalatos en la salud humana, es que se hace necesario realizar una revisión sistemática que permita evaluar crítica y sistemáticamente la información disponible e identificar la magnitud de la utilización del ftalato como factor de riesgo que consecuentemente permitirá brindar información más robusta a los productores de estas sustancias químicas y tomadores de decisiones para las intervenciones apropiadas<sup>(44)</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar y analizar las evidencias obtenidas en investigaciones científicas de la relación con la salud reproductiva y endocrinológica en los seres humanos por la exposición a los ftalatos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

2.2.1 Revisar sistemáticamente la literatura para la síntesis de la evidencia científica acerca de la relación de la salud reproductiva y endocrinológica de los ftalatos.

2.2.2 Realizar la evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

2.2.3 Determinar qué tipo de ftalatos evidencian mayores factores de riesgo para la salud reproductiva y endocrinológica en todo su ciclo de vida.

### 3. MÉTODOS

En este estudio se usó la revisión sistemática como resumen de la evidencia disponible que permitió sintetizar los resultados de estudios observacionales (prevalencia) que evidencien la relación de los ftalatos en la salud sexual y endocrinológica.

#### Problemas de investigación

De lo expuesto surgen las siguientes preguntas:

- De las investigaciones científicas publicadas, ¿Cuántas están relacionadas entre la exposición a ftalatos y salud sexual y reproductiva en humanos?
- De las investigaciones anteriores, ¿Cuántas cumplen con criterios de calidad?
- De las aludidas investigaciones, ¿Cuáles son los tipos de ftalatos que evidencian relación con la salud sexual y reproductiva?

#### Protocolo y registro

Se elaboró un plan siguiendo los criterios publicados por la Colaboración Cochrane, el mismo que se dio a conocer al comité de ética del Instituto Nacional de Salud, recibiendo la aprobación respectiva, con el número de registro Código OGITT OI-013-13.

#### Criterios de elegibilidad

Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas, sin restricción de fecha ni de idioma, pero la recogida de artículos fue del 01/12/2012 a 31/12/2012.

#### Fuentes de información

Se usó bases de datos electrónicas <sup>(45)</sup>, con especial consideración de aquellas específicas que incorporan estudios de relevancia sobre efectos en la salud, como se describe a continuación:

- El sistema de búsqueda PubMed es un proyecto desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). Permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE (citas enviadas por los editores), Genbank y Complete Genoma. Esta base de datos permite conocer el problema en profundidad y en extensión.
- Embase de Elsevier Life Sciences es una base de datos biomédicos que permite rastrear y recuperar información precisa sobre las drogas y las enfermedades de estudios pre-clínicos en los registros de información toxicológica, como los efectos del faldato.
- LILACS es el más importante para identificar literatura científica y técnica en Salud de América Latina y de Caribe, por lo cual era relevante conocer si se ha publicado estudios en nuestro continente.
- Scopus es una base de datos de referencias bibliográficas y citas de la empresa Elsevier. Proporciona una visión general completa de la producción mundial de investigación en los campos de la Ciencia, la Tecnología, la Medicina, las Ciencias Sociales y Artes y Humanidades.
- Web of Science es un servicio en línea de información científica, suministrado por Thomson Reuters, integrado en ISI Web of Knowledge. Que permite conectarse al texto completo de publicaciones primarias y otros recursos. Contiene dos bases de datos químicos, que me permitirá seguir profundizando en la búsquedas de investigaciones; tales base de datos son :
  - IndexChemicus,
  - CurrentChemicalReactions,

## **Búsqueda**

Para definir los resultados de la exposición se ha definido los siguientes términos descriptores o llave de búsqueda en lengua inglesa:

<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Opción</b>
Plastic	Title/Abstract
Phatale (abreviatura de phthalate)	Title/Abstract
adverse effects	Title/Abstract
adverse effect	Title/Abstract
side effects	Title/Abstract
side effect	Title/Abstract
injurious effects	Title/Abstract
injurious effect	Title/Abstract
undesirable effects	Title/Abstract
undesirable effect	Title/Abstract
exposure	Title/Abstract
toxicity	Title/Abstract
<b>Humans</b>	Filters:

Para cada una de las fuentes utilizadas, se construyó una estrategia de búsqueda específica y adaptada. Las claves de búsqueda fueron construidas con la ayuda de profesionales de la Biblioteca de la ENSP de la Fundación Oswaldo Cruz (María de Fátima M. Martins e Gizele Rocha, Leonardo Simonini). Se presenta la siguiente estrategia de búsqueda para las diversas bases de datos.

<b>Base</b>	<b>Estrategia de Búsqueda</b>	<b>N° artículos</b>
MEDLINE (viaPubmed)	Search (((Phthalic*) AND plastic*)) AND ("adverse effects"[Title/Abstract] OR "adverse effect"[Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "injurious effects"[Title/Abstract] OR "injurious effect"[Title/Abstract] OR "undesirable effects"[Title/Abstract] OR "undesirable effects"[Title/Abstract] OR exposure[Title/Abstract] OR toxicity[Title/Abstract]) Filters: Humans	195 articles
Web of Knowledge	Topic=(phthalic* AND plastic*) AND Topic=("adverse effects" OR "adverse effect" OR "side effects" OR "side effect" OR "injurious effects" OR "injurious effect" OR "undesirable effects" OR "undesirable effect" OR exposure OR toxicity) AND Topic=(human or humans) Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH. Lemmatization=On	24 articles

Embase	phthalic* AND plastic* and ('adverse effects' OR 'adverse effect'/mj OR 'side effects' OR 'side effect'/mj OR 'injurious effects' OR 'injurious effect' OR 'undesirable effects' OR 'undesirable effect' OR 'exposure'/mj OR 'toxicity'/mj) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1966-2013]/py	112 articles
Lilacs	(Ftalato\$ OR plastificante\$) and (“efeitos adversos” or “efeito adverso” or “efeitos nocivos” or “efeitos colaterais” or “efeitos indesejaveis” orexposicao or toxicidade)	6 articles
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(phthalic* AND plastic*) AND TITLE-ABS-KEY("adverse effects" OR "adverse effect" OR "side effects" OR "side effect" OR "injurious effects" OR "injurious effect" OR "undesirable effects" OR "undesirable effect" OR exposure OR toxicity) AND TITLE-ABS-KEY(humans)) AND (LIMIT-TO(SUBJAREA, "ENVI"))	164 articles

### Selección de los estudios

Los estudios fueron leídos, por dos revisores independientes (SMMG) y (DECA), para averiguar si ellos cumplían con los criterios de inclusión.

### Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos completos con diseño observacional: transversal o prevalencia
- Estudios que analizaban la relación entre la salud reproductiva y endocrinológica por la exposición ocupacional y no ocupacional al ftalato a lo largo de su ciclo de vida.

### El Criterio de exclusión fue:

- Artículo que no sean completos, es decir que por alguna restricción en las bases de datos bibliográficos no se pueda acceder al estudio.

### Proceso de extracción de datos:

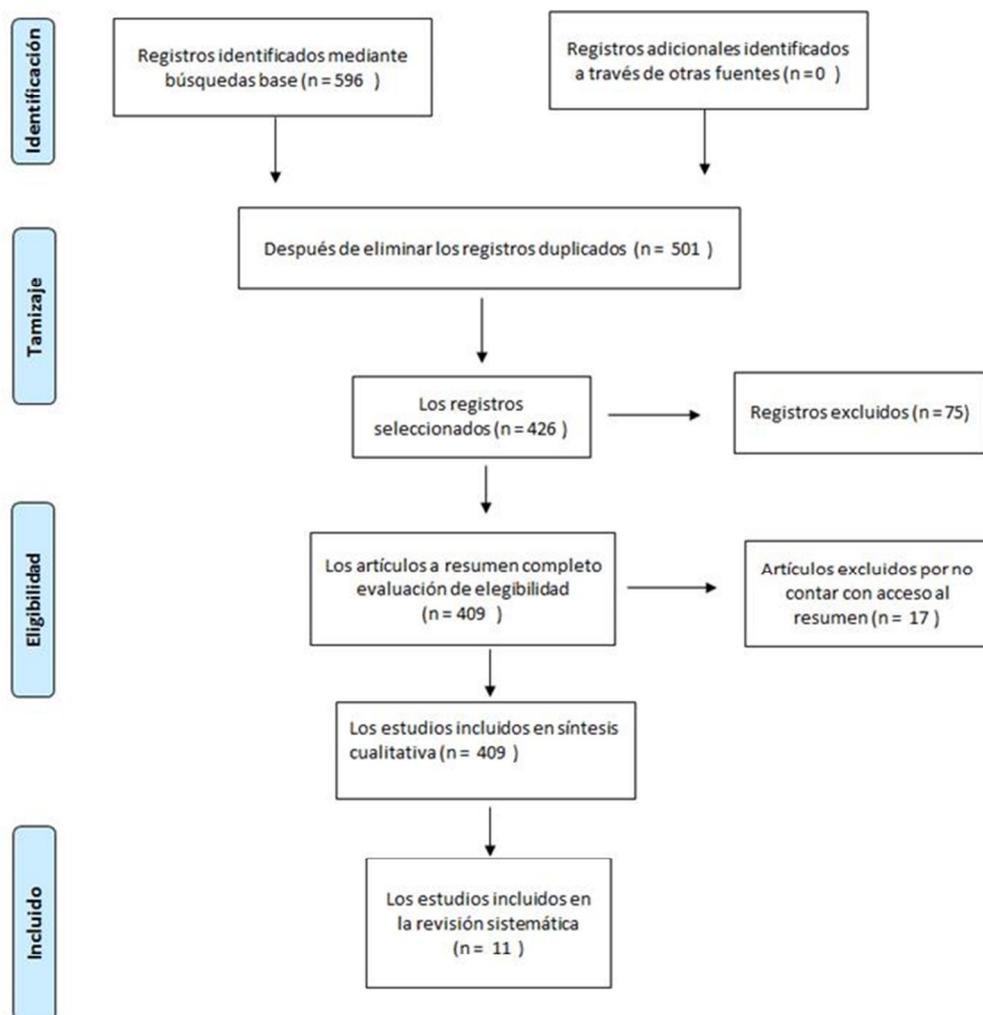
Los revisores son no-ciegos que evaluaron los títulos y resúmenes de todos los estudios identificados. Contando con una base de estudios con los siguientes datos

- Título Autores

- Año de publicación
- Evaluación del Título- Resumen
- Tipo Estudio
- Idioma

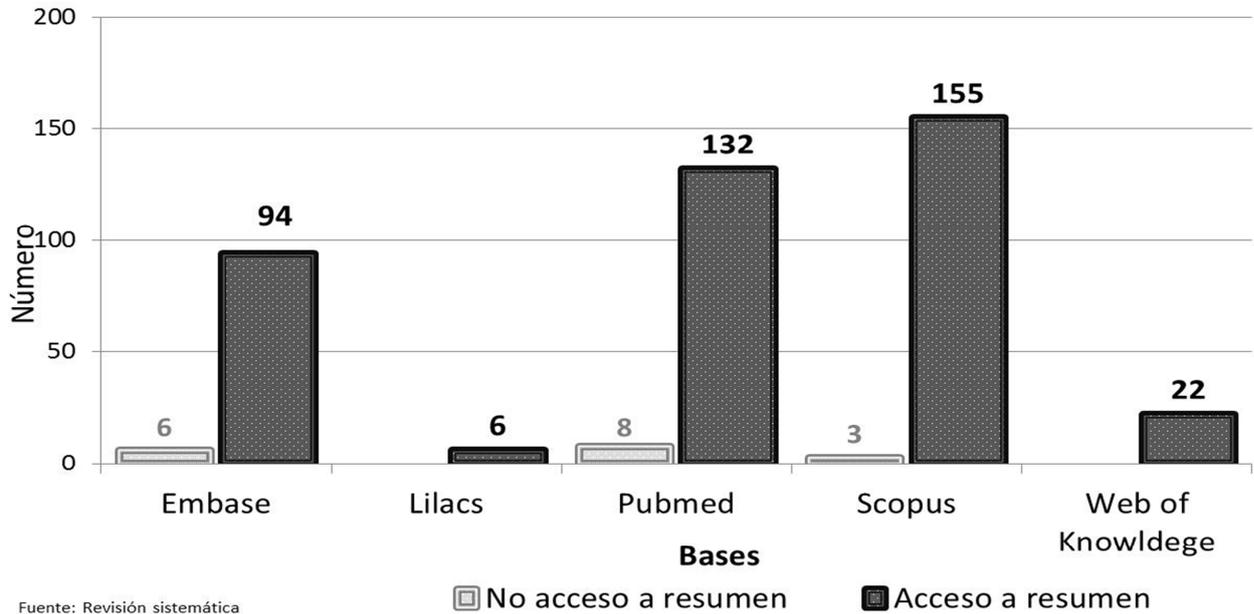
Después de haber evaluado los resúmenes, aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión se aplicó una ficha que permitió sistematizar los datos. Como se detalla la lista en la Figura 4, que sigue los patrones de la Declaración PRISMA (46).

Figura 4: Proceso de selección de los estudios



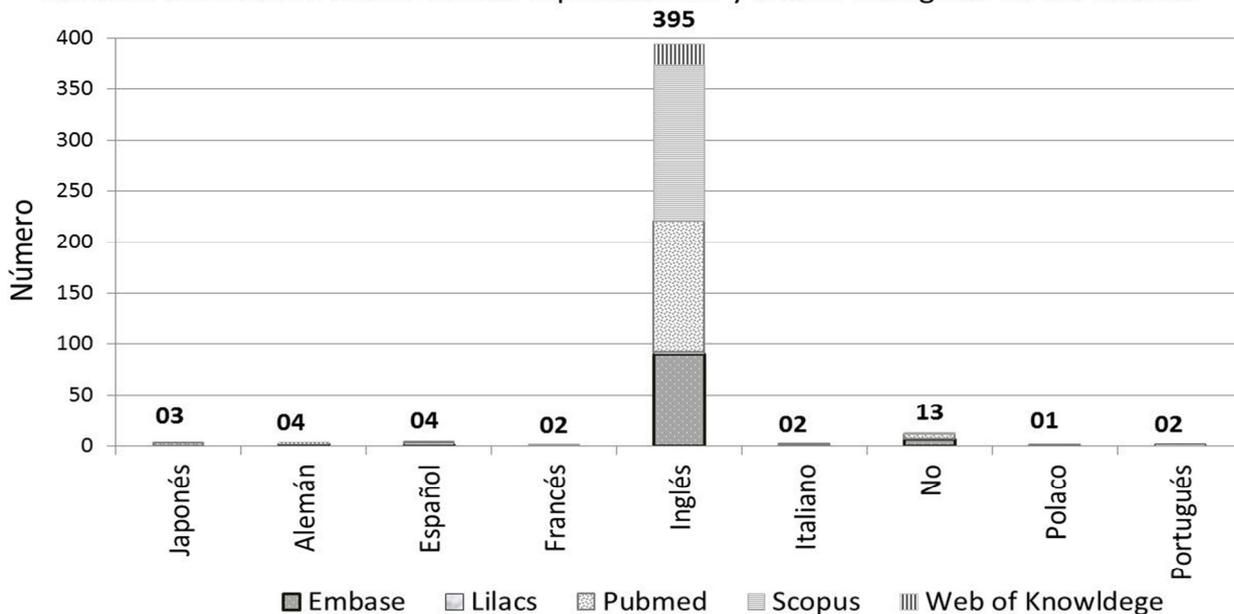
De los 501 estudios identificados potencialmente se volvió a hacer una revisión de la duplicidad quedando 426 estudios incluidos en la revisión, de los cuales en 17 (3.99 %) no se tuvo acceso al resumen (Gráfico 1)

Gráfico 1 Número de artículo según base de datos y acceso a su resumen  
Revisión sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos



De los 426 estudios incluidos en la revisión en 396 (92.74 %) son en idioma inglés, en 13 (3.04%) no se tuvo acceso por ende se desconoce el idioma en que fue escrito el artículo (Gráfico 2).

Gráfico 2 Número de artículos según base de datos e idioma  
Revisión sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos



## **Riesgo de sesgo en los estudios individuales**

La evaluación de la calidad de los estudios individuales incluidos en la revisión sistemática es necesaria para limitar los sesgos. Como es bien conocido la calidad es difícil de definir, teniendo como principal dimensión a la validez de los hallazgos generados en los estudios: aleatorización de los datos de los artículos analizados.

Mientras que la calidad de las pruebas se examinó mediante la Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale <sup>(47)</sup>.

La Escala Newcastle-Ottawa se ha desarrollado para estudios de cohortes y estudios de casos y controles; por lo cual se ha evaluado los artículos seleccionados con la escala para casos y controles, teniendo en cuenta que algunas opciones de preguntas no aplican ya que los estudios analizados son de prevalencia.

Se adoptó la escala Newcastle-Ottawa (escala NOS) para estudios de casos controles y se consignó no aplica para los controles; la misma evalúa tres áreas: selección; comparabilidad y exposición para los estudios de casos y controles.

## **Medidas de resumen**

Como son estudios observacionales (prevalencia), la secuencia temporal de causa a efecto no queda necesariamente determinada en este tipo de estudios, por ello las medidas de resumen son de asociación que permiten evaluar la fuerza con la que una determinada enfermedad o evento de salud (para este caso es el efecto en la salud reproductiva y endocrina) que se asocia con un determinado factor (que se presume como su causa en este caso a los ftalatos).

En los estudios de prevalencia la utilización de los modelos de regresión resultan de gran importancia para conocer la relación entre una variable dependiente (efecto en la salud), y una variable independiente (ftalatos).

### **Síntesis de resultados**

Los estudios incluidos fueron observacionales que por su naturaleza, estudian simultáneamente la exposición y el efecto en una población bien definida en un momento determinado. En la mayoría de los estudios analizados se tiene como estadístico de resumen al coeficiente de correlación que cuantifica la correlación, sus valores están comprendidos entre -1 y 1.

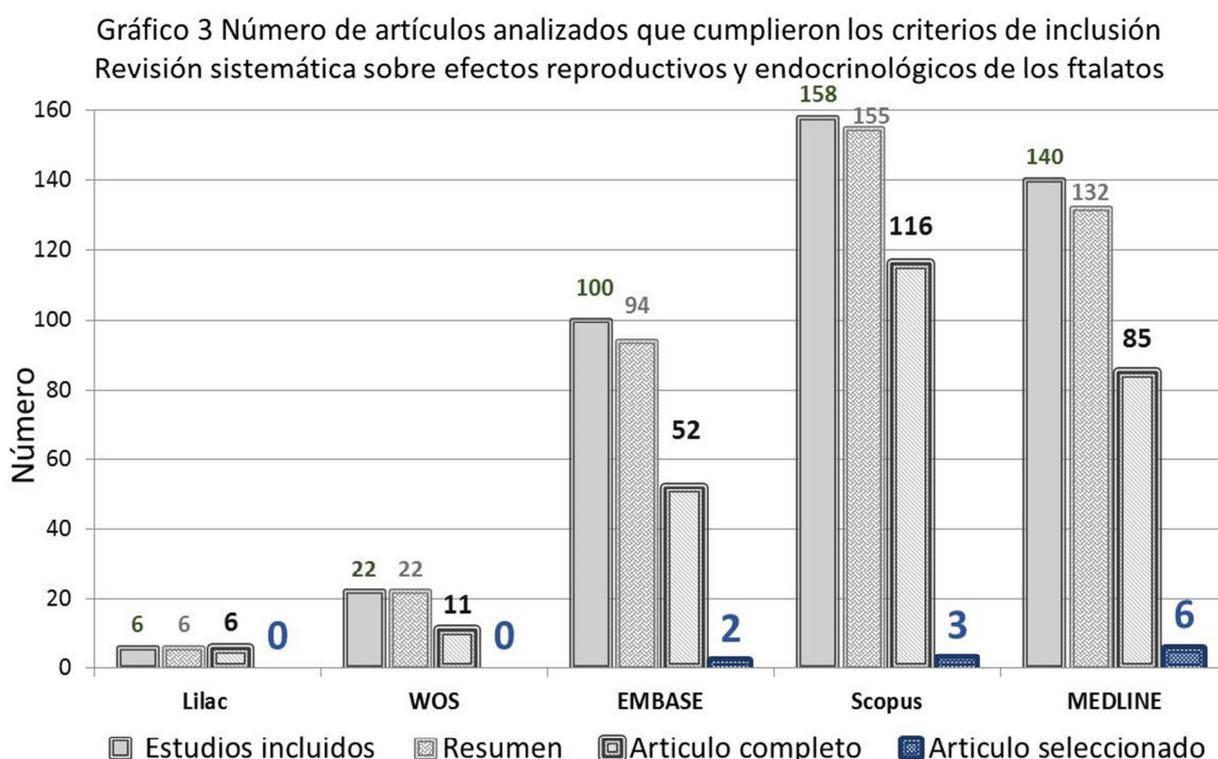
### **Riesgo de sesgo entre los estudios**

El sesgo de publicación es la mayor amenaza en una revisión sistemática, por ello la estrategia de búsqueda fue identificar estudios con efectos globales en la salud para luego seleccionar estudios que evidencien efecto en el sistema sexual – endocrino.

## 4. RESULTADOS

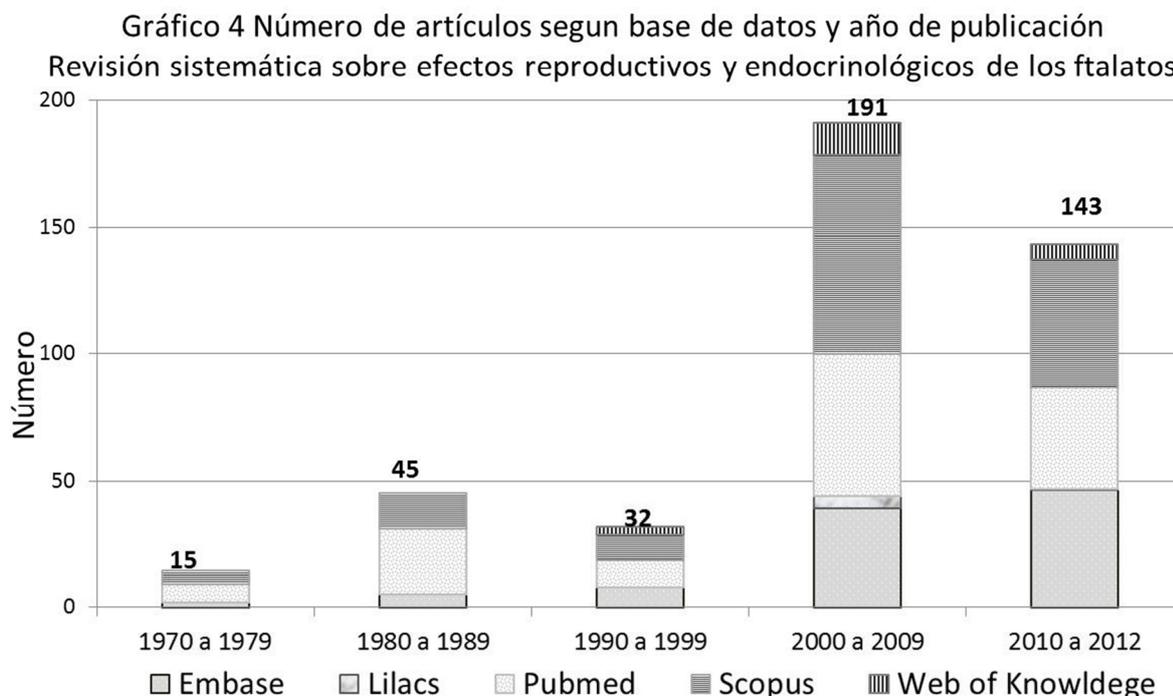
### 4.1 Revisión sistemática

La identificación de estudios relevantes fueron 596 aplicando la estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE, Embase, Scopus, Lilacs y Web of Science. Del total de artículos identificados se excluyeron 95 porque eran duplicados quedando 501, para una mejor evaluación de los artículos se verificó los títulos, autores, fecha de publicación y base datos que permitió hacer un segundo filtro por duplicidad (75 investigaciones repetidas) quedando 426 artículos para que los dos revisores evaluaron de forma independiente los criterios establecidos. Del listado de artículos se contabilizó el acceso al resumen así como al artículo completo, en diecisiete no se contó con acceso al resumen habiéndose analizado 409 artículos, de los cuales once cumplieron con los criterios de inclusión (Gráfico 3).

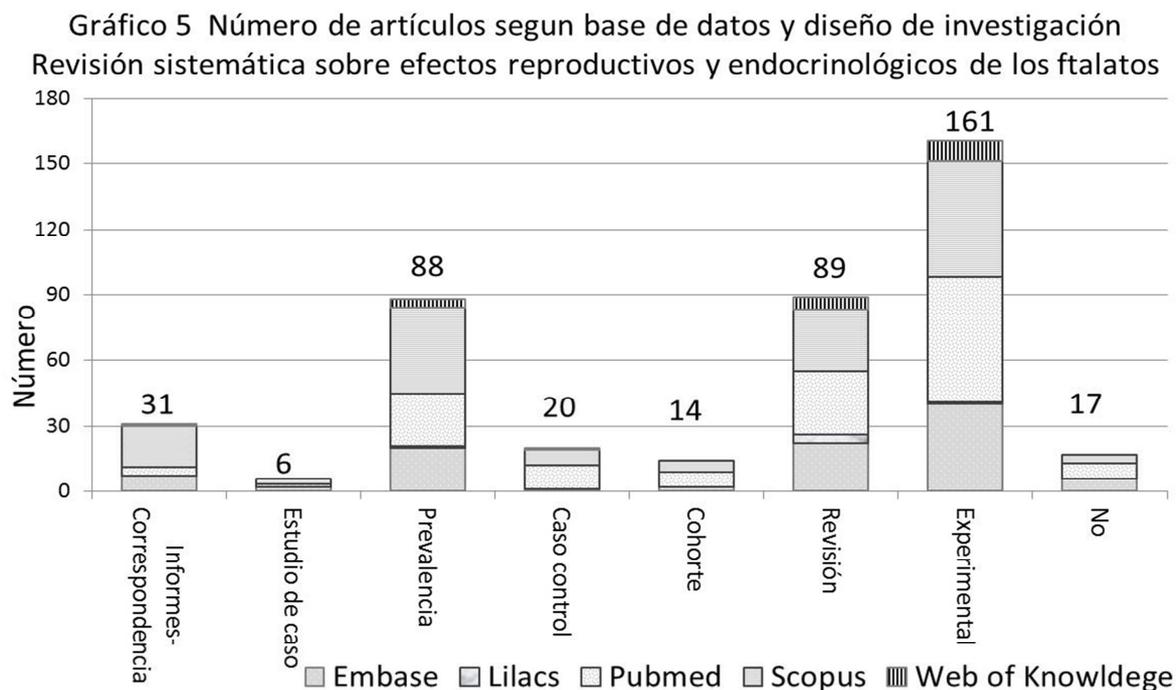


Fuente: Revisión sistemática

De los artículos que no se pudieron acceder fueron en la mayoría por la época de publicación que no se encuentran en bases electrónicas (Gráfico 4) así como la mayoría son estudios experimentales en animales (Grafico 5).



Fuente: Revisión sistemática



Fuente: Revisión sistemática

En los artículos incluidos se evidencian efectos en la salud humana como en la salud reproductiva y endocrinológica.

Se describen los artículos seleccionados según base de datos:

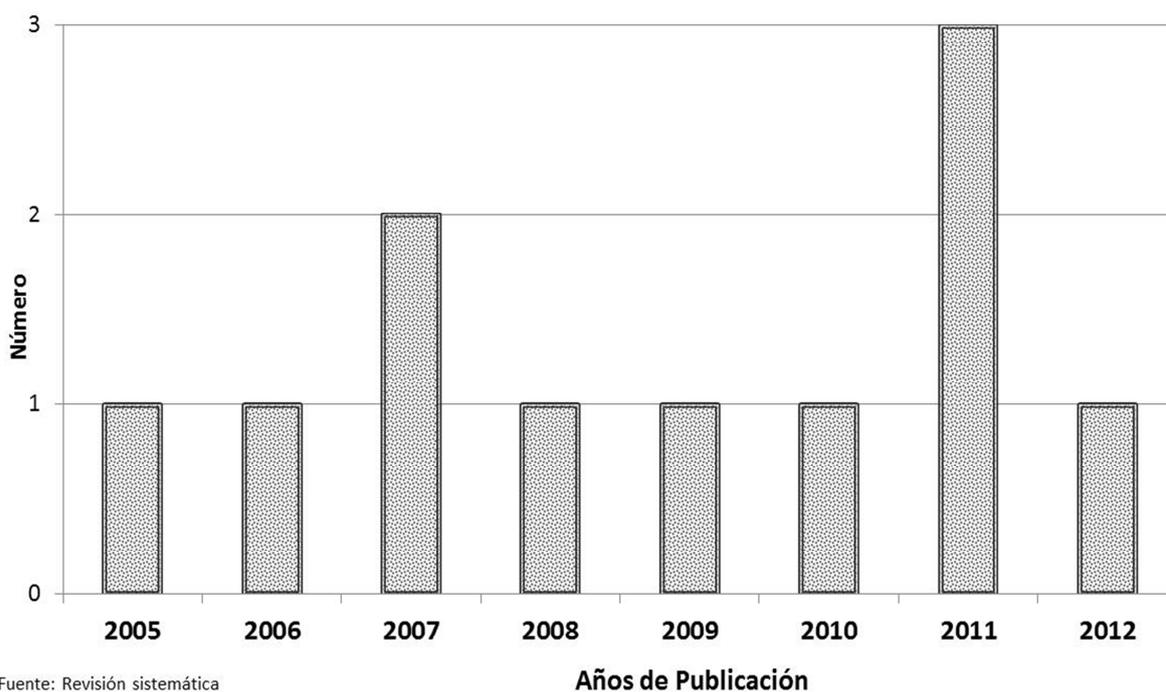
- De los seis estudios de la base de datos Lilacs ninguno cumple con los criterios de inclusión.
- De los veinte y dos estudios de la base de Web of Knowledge ninguno cumple con los criterios de inclusión.
- De los cien estudios de la base de datos Embase en tres cumplieron con los criterios de inclusión que son:
  1. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women <sup>(48)</sup>.
  2. Urinary Metabolites of Di (2-ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men <sup>(49)</sup>.
- De los ciento cincuenta y nueve estudios de la base de datos Scopus en cuatro cumplieron con los criterios de inclusión que son:
  3. Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China <sup>(50)</sup>.
  4. Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China <sup>(51)</sup>.
  5. Phthalate Exposure Associated with Self-reported Diabetes Among Mexican Women <sup>(52)</sup>.
- De los ciento cuarenta estudios de la base de datos Pubmed en diez cumplieron con los criterios de inclusión que son:
  6. Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men <sup>(53)</sup>.
  7. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites <sup>(54)</sup>.
  8. Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008  
(55).

9. Assessment of Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure by Urinary Metabolites as a Function of Sampling Time (56).
10. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns (57).
11. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality (58).

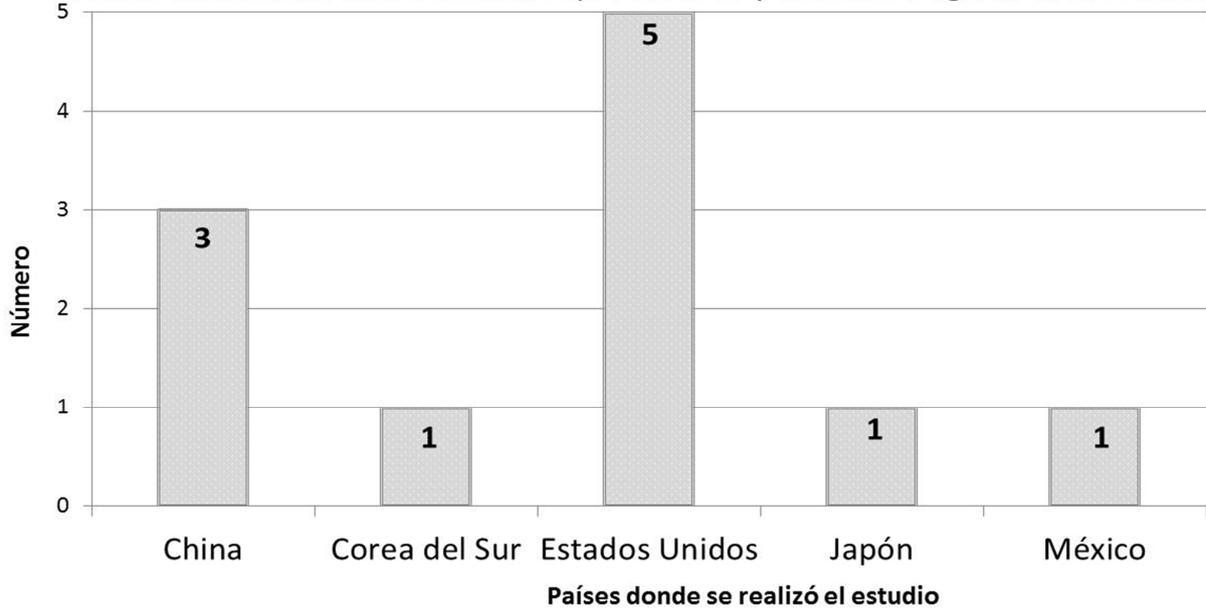
De los once (11) artículos seleccionados tres fueron publicados en el año 2011 (27.27%) seguido dos artículos publicados en el 2007 (18.18%), (Gráfico 6).

Gráfico 6 Número de artículos seleccionados según años de publicación  
Revisión sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos



De los artículos seleccionados, la mayoría fueron realizados en Estados Unidos (5 que representa 45.45%), seguido de China (3 con 27.27%), ambos representa el 72.73% de los países que publicaron sobre el tema de investigación (Gráfico 7).

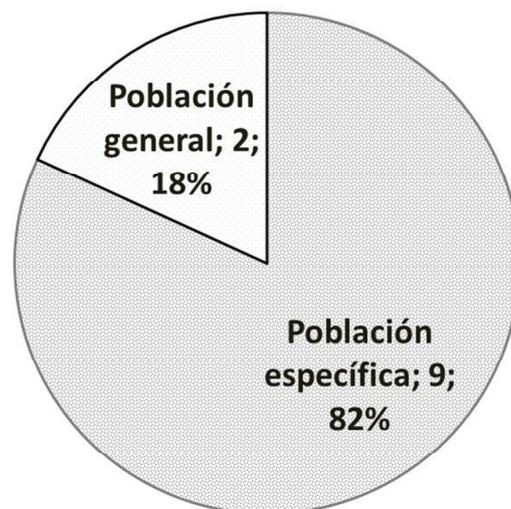
Gráfico 7 Número de artículos seleccionados según país de realización  
Revisión sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos



Fuente: Revisión sistemática

El 82% de los estudios (09) han sido realizados en población específica, como: mujeres embarazadas, recién nacidos, varones, trabajadores de reciclaje y trabajadores de laboratorios dentales (Gráfico 8).

Gráfico 8 Número y Porcentaje de artículos seleccionados según población estudiada  
Revisión sistemática sobre efectos reproductivos y endocrinológicos de los ftalatos



Fuente: Revisión sistemática

La tabla 1 que resume el análisis de los artículos seleccionados.

**Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos en la salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos**

Artículo	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Año de Publicación	2007	2009	2006	2011	2011	2005	2007	2011	2010	2012	2008
Ubicación/Ciudad del Estudio	Taiwán	Boston	Liaoning	Hunan	Estados norte del México	Hospital General de Massachusetts	Hospital General de Massachusetts		Seúl	Tokio	Michigan
Ubicación del País	China	Estados Unidos	China	China	México	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos	Corea del Sur	Japón	Estados Unidos
Población General	No	No	No	No	Si	No	No	Si	No	No	No
Tipo de Población: Grupo-específico	Mujeres embarazadas (26-43 años)	Hombres que eran parejas de mujeres subfértiles en busca de tratamiento del laboratorio Andrología Vicente Burnham	Trabajadores de una fábrica de pisos de cloruro de polivinilo	Trabajadores con un historial actual de reciclaje de residuos plásticos	Las mujeres con diabetes fueron identificados por propio informe	Hombres de 18 a 54 años de edad del laboratorio Andrología Vincent Burnham	Los hombres entre los 20 a 54 años de edad.	Cada participante representa aproximadamente 50.000 residentes en Estados Unidos	25 hombres adultos que trabajan en los laboratorios dentales.	Mujeres embarazadas que dieron a luz a recién nacidos varones en el Hospital Central de la Fuerza de Defensa, Tokio	Hombres reclutados de un estudio de contaminantes ambientales sobre la fertilidad masculina
Grupo de edad:	33.6±3.3		Expuestos 33.5 ± 9.4 y No expuestos 34.3 ± 9.9	Expuestos 41.3±8.7 y No expuestos 43.0±8.4	Promedio de edad fue de 54 años	36.0 (5.5)	36.3 (5.4)		Mediana 38,5 años. ±		La media de edad era de 34,8 años

**Continuación Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos**

Tamaño población de estudio	Participantes en el estudio (n = 76)	De 425 muestras de orina	Grupo expuesto 74 trabajadores varones y se seleccionaron al azar 63 trabajadores de 89 empleados en una empresa de construcción.	181 trabajadores fueron reclutados con un historial de reciclaje de residuos de plástico en pequeños talleres familiares.	De las 221 mujeres seleccionadas para este estudio 39 participantes informaron de que la diabetes (17,4 %) y 182 no tenían diabetes.	295 hombres	379 hombres	1,346 adultos (edad ≥ 20 años) y 329 adolescentes (edad 12–19 años). Total de 1760 sujetos disponibles para el análisis	25 hombres adultos que trabajan en laboratorios dentales	344 mujeres que donaron muestras de orina, de ellas 224 dieron a luz en el Hospital y 111 tuvieron recién nacidos varones	45 hombres, 19 habían consumido peces de los Grandes Lagos en el último año Y 26 que no habían consumido peces.
Muestra:	Voluntaria	Voluntaria	Grupo expuesto todos los varones. Grupo sin exposición ocupacional aleatorio.	Grupo expuesto voluntarios. Grupo sin exposición ocupacional voluntarios.	Aleatoria por manzanas del área de estudio. Tasa de respuesta (participantes/Elegibles) fue 99,55 %.	Voluntaria	Voluntaria	Participantes se seleccionan por un proceso estadístico complejo (Censo).	Voluntaria	Voluntaria	Voluntaria
Medición de ftalato o su metabolito, de muestra	Muestras de orina	Muestra de orina	Muestras de orina y sangre entre 800 y 1100 horas del día laborado.	Muestra de Agua Consumo y suelo	Muestra de orina	Muestra de orina	Muestra de orina	Muestra de orina	Muestra de orinase recogieron después del turno y antes del turno.	Muestras de orina entre 9 <sup>a</sup> a 40 <sup>a</sup> semana de gestación	Muestra de orina de la primero orina de la mañana

### Continuación Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos

Tipo de la sustancia o su metabolito	Cinco monoésteres de ftalatos urinarios: mono butilftalato (MBP), ftalatomonoben clico (MBzP), ftalatomonoetilico (MEP), mono etilhexilftalato (MEHP) y monometilftalato (MMP)	Metabolitos urinarios de monoésterftalato (MEHP, MBP, MBzP, MEP) y dos metabolitos oxidados del DEHP (MEHHP y MEOHP deconjugation enzimática)	Di-n-butilftalato (DBP) y Di-2-etilhexil ftalato (DEHP).	DEPH en el ambiente, muestras de agua y suelo	Nueve metabolitos de ftalatos: MEP, ftalato de mono-n-butilo (MBP), monoisobutylp hthalate (MIBP), MBzP, mono (2-etilhexil) ftalato (MEHP), MEHHP, MEOHP, mono (2-etil-5-carboxipentil) ftalato (MEcPP), y mono (3-carboxipropil) ftalato (MCP)	Cinco metabolitos de ftalato MBP, MEP, MBzP, mono- (2-etilhexil) ftalato (MEHP) y monometilftalato (MMP)	MEP, MBP, MBzP, ftalato de monometilo (MMP), MEHP, MEHHP y MEOHP en la orina	Metabolitos de di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) % 2C ftalato de dibutilo (DBP) y el bisfenol A (BPA). Metabolitos primarios y secundarios de DEHP [MEHP y tres metabolitos de DEHP oxidados	Tres metabolitos de DEHP (MEHP, MEHHP y MEOHP).	Siete metabolitos de éster de ftalato: mono metilftalato (MMP), acetato de ftalato de mono (MEP), ftalato de mono-n-butilo (MnBP), mono bencilftalato (MBzP), ftalato de mono-2-etilhexil (MEHP), ftalato de mono-2-etil-5-hidroxihexilo (MEHHP), ftalato de mono-2-etil-5-oxohexil (MEOHP).	Analizaron todos los metabolitos de monoéster ftalato
Equipo de medición ftalato	High performance liquid chromatograph y electrospray ionization tandem mass spectrometry	High performance liquid chromatograph y, and detection by isotope-dilution tandem mass spectrometry	Liquid chromatograph y-electrospray ionization (ESI) tandem mass spectrometry (MS/MS)	High-performance liquid chromatography	High performance liquid chromatograph y-isotope-dilution tandem mass spectrometry	High-performance liquid chromatograph y-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry.	High-performance liquid chromatograph y and detection by isotope dilution tandem mass spectrometry	High-performance liquid chromatograph y separation, followed by electrospray ionization and tandem mass spectrometry (MS/MS)	High-performance liquid chromatograph y with tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS)	High performance liquid chromatograph y-tandem mass spectrometry	Isotope dilution high performance liquid chromatograph y coupled with tandem mass spectrometry
Exposición Ocupacional	No	No	Si	Si	No	No	No	No	Si	No	No
Tipos de exposición Ocupacional	0	0	Fábrica de pisos de cloruro de polivinilo PVC	Zona de reciclaje de residuos plásticos	0	0	0	0	Laboratorios dentales	0	

### Continuación Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos

Exposición Ocupacional: No	Sin especificar	Sin especificar	No Aplica	No Aplica	Sin especificar	Sin especificar	Sin especificar	Sin especificar	No Aplica	Sin especificar	Sin especificar
Consigna efecto salud:	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Tipo de la sustancia o efecto salud:	Medición de creatinina en orina y hormonas tiroideas en suero	Los niveles séricos de testosterona, el estradiol, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), inhibina B y prolactina.	Balace de gonadotropinas y hormonas gonadales: hormona luteinizante (LH), hormona foliculo estimulante (FSH), testosterona libre (FT) y estradiol (E2).	En suero Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), malondialdehído (MDA), superóxidodismutasa (SOD); en orina 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), y la frecuencia de micronúcleos en linfocitos de sangre.	Las mujeres con diabetes fueron identificados por su propio informe	Una muestra de sangre en ayunas fue obtenida entre 09:00-16:00. Se analizó el suero para testosterona, Inhibina B, LH y FSH	El semen se obtuvo en el MGH por masturbación en un vaso de muestras de plástico estéril después de un período de abstinencia de 48 h.	El panel de tiroides NHANES, incluidas las medidas de T3 libre y total y T4, TSH, y tiroglobulina, se midió en suero	Se midió los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del foliculo (FSH), la testosterona (T) y 17B-estradiol (E2)	Mediante protocolo: Distancia ano genital (AGD) 1 es la distancia desde el centro del ano a la anterior los genitales y AGD 2 es la distancia desde el centro del ano a la parte posterior los genitales.	Los parámetros del semen, fueron medido de acuerdo con los protocolos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1999
Tipo análisis de los datos: Otro	Análisis de regresión lineal múltiple se usó para ajustar covariables significativas	Regresión lineal multivariable se utilizó para explorar las relaciones entre urinaria metabolito y concentraciones de la hormona	Se realizó un análisis de regresión múltiple por pasos para que determine las variables independientes	Se realizó un modelo de regresión logística por pasos.		La adopción de un enfoque analítico se ha descrito en detalle y se han adaptado recientemente para permitir la detección de monoesters adicionales y mejorar la eficiencia de los análisis.	Análisis de regresión Múltiples Lineal se usó para explorar las relaciones entre análisis de semen y ftalato.	Análisis de regresión multivariable		Se realizaron análisis de correlación de Pearson y análisis de regresión múltiple	Modelos de regresión multivariada

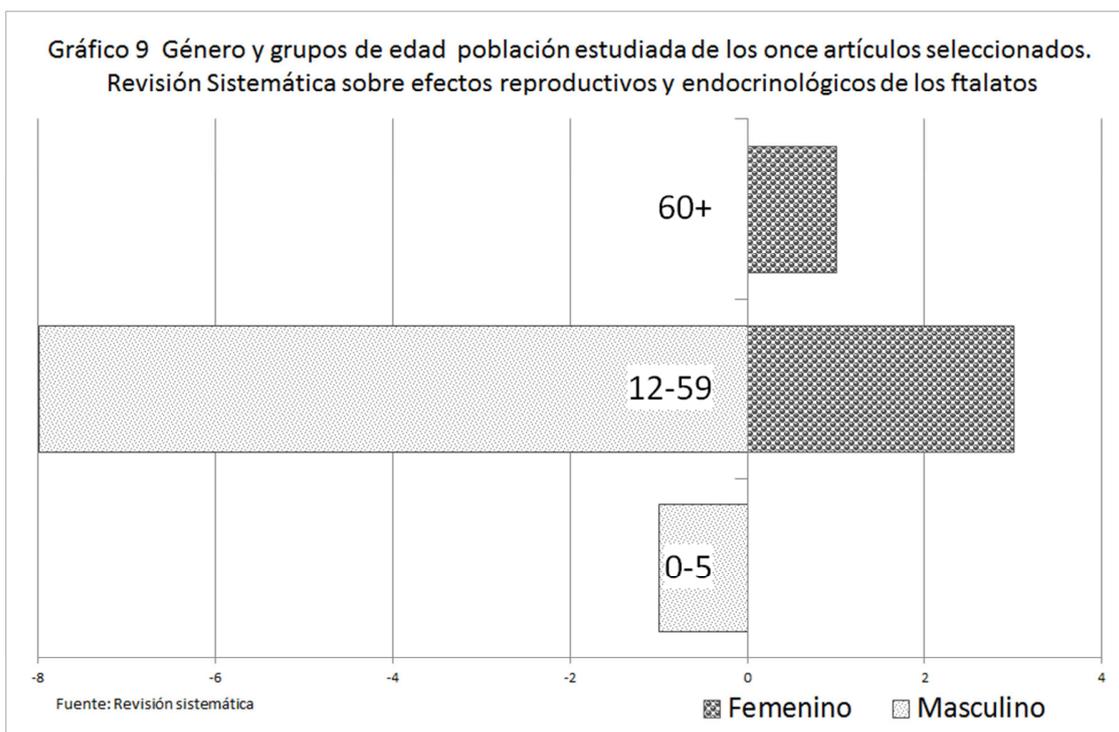
### Continuación Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos

Resultados- Tipo	Coefficiente de correlación de Spearman (ajustados a creatinina). De Mono butilftalato (MBP) con T3, T4 y T4 libre (FT4) respectivamente.	Coefficientes de regresión Ajustado (edad, índice de masa corporal, tabaquismo, estación y momento del día de la muestra de sangre. De mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP) con Testosterona	Coefficiente estandarizado de correlación parcial de Mono butilftalato (MBP), transformado a Log10 y FT.	Trabajadores de sexo masculino, único predictor significativo de los niveles urinarios de 8-OHdG elevados con historia de trabajo en el reciclaje de residuos plásticos.	Coefficiente de correlación Spearman entre los metabolitos de ftalatos y la obesidad indicadores en los sujetos sin diabetes	Coefficientes de correlación de Spearman entre los niveles hormonales en suero (Testosterone) y niveles de ftalatos urinarios (MEHP).	Coefficientes de regresión ajustada	Coefficiente de regresión ajustada de: MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP y T4 total. MEHHP y T4 libre	Coefficiente de correlación de Pearson entre logaritmo de creatinina de urinaria de MEHP, MEHHP MEOHP y las concentraciones de las hormonas esteroides sexuales	Log_sgMEHP del Modelo 3 (N = 107)	Odds Ratio de metabolitos de ftalato y concentración bajo de esperma
Resultados- Valor	-0.212, -0.292, -0.191	-14.9 (-27.5, -2.30)	-0.253	OR = 2,323, p <0,01	(0.66-0.97)	-0.17		-0.14, -0.19, -0.17 y -0.19. -0.0085		-0.246 (-0.435, -0.057)	6.5 (1.0, 43.6)
Evidencia de exposición.	Los tipos detectables de MBP, MEHP, MEP, MMP y MBzP en todas las muestras de orina fueron de 96, 100, 100, 63 y 17%, respectivamente.	El MEP se detectó en 100 % de las muestras, mientras que MBP y MBzP fueron detectados en 97 % y el 94 % de las muestras respectivamente. El 83 % de las muestras tenían concentraciones detectables de MEHP.	El MBP and MEHP fueron detectados en todos los trabajadores, en el grupo no expuesto el MEHP no pudo ser detectada.	Los niveles medios de DEHP fueron mayores en el medio ambiente en el lugar de reciclaje	Las concentraciones de metabolitos se detectaron en la mayoría de los participantes, con un rango de 83% (MEHP) a 100% (MEP, MBP y MECPP).	Medianas de los niveles de MEP eran 3-10 veces mayores que para cualquier otro ftalato. Sin embargo, un hombre tuvo un nivel MBP extremadamente alta (16 868 ng / ml) y su muestra fue excluido en el análisis secundario.	MEP se detectó en 100% de los sujetos, MBP y MBzP en al menos 90% de los sujetos y MEHP y MMP en al menos 75% de los hombres. MEHHP y MEOHP se detectaron en >95% de los sujetos	Relaciones inversas significativas entre los cuatro metabolitos de DEHP (MEHP, MEHHP, MEOHP y MECPP) y T4 total. También hubo una asociación inversa entre MEHHP y T4 libre y entre MCPP y T3 libre	En las 50 muestras, se detectaron metabolitos de DEHP en 100% de las muestras. Los coeficientes de correlación de MEHP urinaria y MEHHP, MEOHP fueron 0,74 y 0,78 en post-cambio y 0,83 y 0,84 en pre-cambio (p<0,0001).	Siete metabolitos urinarios éster ftalato se midieron: mono metil ftalato (MMP), mono-etil ftalato (MEP), mono-n-butyl ftalato (MBzP), mono-2-etilhexil ftalato (MEHP), mono-2-etil-5-hydroxyhexyl ftalato (MEHHP), mono-2-etil-5-oxohexyl ftalato (MEOHP).	Se detectaron todos los metabolitos de monoésteres ftalato Analizado en el 100% de los participantes con la excepción de MMP que se detectó en el 72,2%, y MCPP, un metabolito de di-n-octilo (DNOP), que se detectó en el 88,9%.

Continuación Cuadro 1 Resumen de los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos

<p>Cuantificación del efecto.</p>	<p>Se encontraron correlaciones de Spearman positiva significativa entre los niveles de estradiol (E2), y progesterona (PG) (R = 0,566, P &lt; 0,05), niveles de T3 y T4 (R = 0,709, P &lt; 0,05) y los niveles de T4 y T4 libre (R = 0,761, P &lt; 0,05).</p>	<p>El IMC se asoció inversamente con la inhibina B, la testosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), pero positivamente asociado con MBzP y MEOHP (todos los valores de p &lt; 0,05).</p>	<p>Se encontraron niveles significativamente más bajos de fT en los trabajadores expuestos que en los trabajadores no expuestos, pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos para la FSH, LH, o E2.</p>	<p>Sujetos expuestos tenían niveles significativamente mayores de MDA (mediana: 3,80 nmol/ml) y 8-OHdG urinaria (mediana: 340,37 mmol/mol de creatinina) y la disminución de la actividad de SOD (mediana: 112,15 U/ml).</p>	<p>Se observó un marginalmente significativas asociaciones positivas con la condición de diabetes en terciles con MEHHP (ORT3 vs.T1 = 2,66, IC del 95%: 0,97 a 7,33; p para la tendencia = 0,063) y MEOHP (ORT3 vs.T1 = 2,27; 95% IC: 0,90-5,75; P para la tendencia = 0,079), incluso después de ajustar por factores de confusión importantes.</p>	<p>En conclusión, aunque encontramos asociaciones entre las concentraciones urinarias de MBP y MBzP y los niveles séricos alterados de inhibina B y FSH, las concentraciones de la hormona no se alteraron en los patrones esperados.</p>	<p>% MEHP fue distribuido logarítmica normal y varió desde 0,16 hasta 61,4%, con una mediana (percentil 25, 75) del 10,2% (5,55 a 16,8%). Interesantemente el % MEHP está fuertemente asociado con un mayor daño en el ADN de los espermatozoides.</p>	<p>Diferencia entre hombres y mujeres en los coeficientes de regresión para tiroglobulina. No se observaron asociaciones inversas o sugerentes (p-valores que van desde 0,04 hasta 0,1) entre los cuatro metabolitos de DEHP y tiroglobulina en las mujeres, mientras que entre los varones los coeficientes fueron positivos y no se acercaron a la significación estadística (p-valores oscilaron 0,4-0,9;).</p>	<p>El plasma de las hormonas (LH, FSH, E2 y T) no se correlacionó significativamente con log-transformados creatinina ajustado para DEHP y metabolitos en muestras de previas y posteriores al cambio.</p>	<p>Estadísticamente negativo la relación entre la concentración urinaria materna de MEHP y AGI 1 (r = 0,189), p = 0,047. Esto sugiere que MEHP, pero no sus metabolitos, es el principal factor que contribuye al efecto de sistemas reproductivos masculinos. No encontraron asociaciones significativas entre concentraciones urinarias materna del MEP y recién nacido del MnBP con AGI.</p>	<p>En modelos de regresión multivariada, DEP exposición, se evaluaron mediante el uso de las concentraciones. MEP, aumentó significativamente la probabilidad de baja concentración del semen en un modelo ajustado para otras razas. MCPP fue asociado con un mayor riesgo de baja morfología de los espermatozoides.</p>
-----------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	--	---	--

En el gráfico 9 se presenta las edades y género de la población estudiada (once artículos seleccionados) de los cuales en dos investigaciones son en población tanto del género femenino y masculino.



**Cuadro 2 Resumen de rango de edad y género de la población estudiada en los 11 artículos de prevalencia sobre los efectos de los ftalatos en la salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos**

Artículos seleccionados / rango de edad	Masculino	Femenino
1. Associations between phthalate and thyroid hormones		30.3-36.9
2. Phthalate Associated Steroid Hormone Levels	18.0-55.0	
3. Free Testosterone in Workers Exposed Phthalate	24.1-42.9	
4. Levels 8-OHdG Workers Exposed Phthalate	32.6-50.0	32.6-50.0
5. Phthalate Associated with Diabetes		51.5-68.5
6. Phthalate Exposure and Reproductive Hormones	30.5-41.5	
7. DNA damage and levels of phthalate	30.9-41.7	
8. Phthalate and Bisphenol A and Serum Thyroid	12.0-59.0	12.0-59.0
9. Phthalate Exposure and Steroid hormones	30.0-50.0	
10. Foetal exposure phthalate and anogenital distance	0.08	
11. Phthalate and semen quality	34,8	

Se evidencia que en la mayoría de los estudios seleccionados fueron realizados en el género masculino y en el grupo de edad de 30 a 59 años.

### Cuadro 3 Resumen de los 11 artículos que hacen referencia a salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos

Artículo	Salud Reproductiva	Salud Endocrinológica	Comentarios
<b>Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women</b>		Los niveles de tiroxina ( $T_4$ ) y $T_4$ libre en mujeres embarazadas fueron significativamente asociados negativamente con los niveles urinarios de monobutil ftalato (MBP) después de ajustar por edad, índice de masa corporal y el tiempo de gestación, mientras que no encontró ninguna asociación significativa entre estradiol ( $E_2$ ), FSH, o progesterona (PG) y niveles de mono ésteres de ftalatos urinarios.	La tiroxina es de origen exclusivamente tiroideo, su medición es reflejo de la función glandular. El 99% de esta hormona en el plasma esta la ligada a la proteína transportadora (TBG) y el 1% es la hormona libre, que es la capaz de unirse a los receptores celulares. Por ello si una embarazada está expuesta a MBP pueda afectar al feto.
<b>Urinary Metabolites of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men</b>	Los niveles urinario de los metabolitos Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) son representativos de los encontrados en la población general de los Estados Unidos puede estar asociada con la alteración niveles de hormonas esteroides y tal vez por la actividad de la aromatasa.		La principal función de las hormonas sexuales esteroides es el desarrollo, crecimiento, mantenimiento y regulación del sistema reproductor. Este efecto solo se ha determinado en varones por ende en la mujeres podría ser el mismo efecto
<b>Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China</b>	Reducción moderada y significativa de la testosterona libre en suero (fT) en los trabajadores con mayores niveles de ftalato urinaria mono-n-butilo (MBP) y ftalato de mono-2-etilhexil (MEHP) en comparación con los trabajadores no expuestos. La testosterona libre (fT) y fue significativamente correlacionado negativamente con los niveles urinarios de ftalato de di-n-butilo (DBP) y el di-2-etilhexil ftalato (DEHP).		Sin los niveles adecuados de testosterona libre, la calidad de la vida sexual de un hombre es afectada pudiendo llevar hasta la atrofia en los genitales y por lo tanto afectar su salud reproductiva.

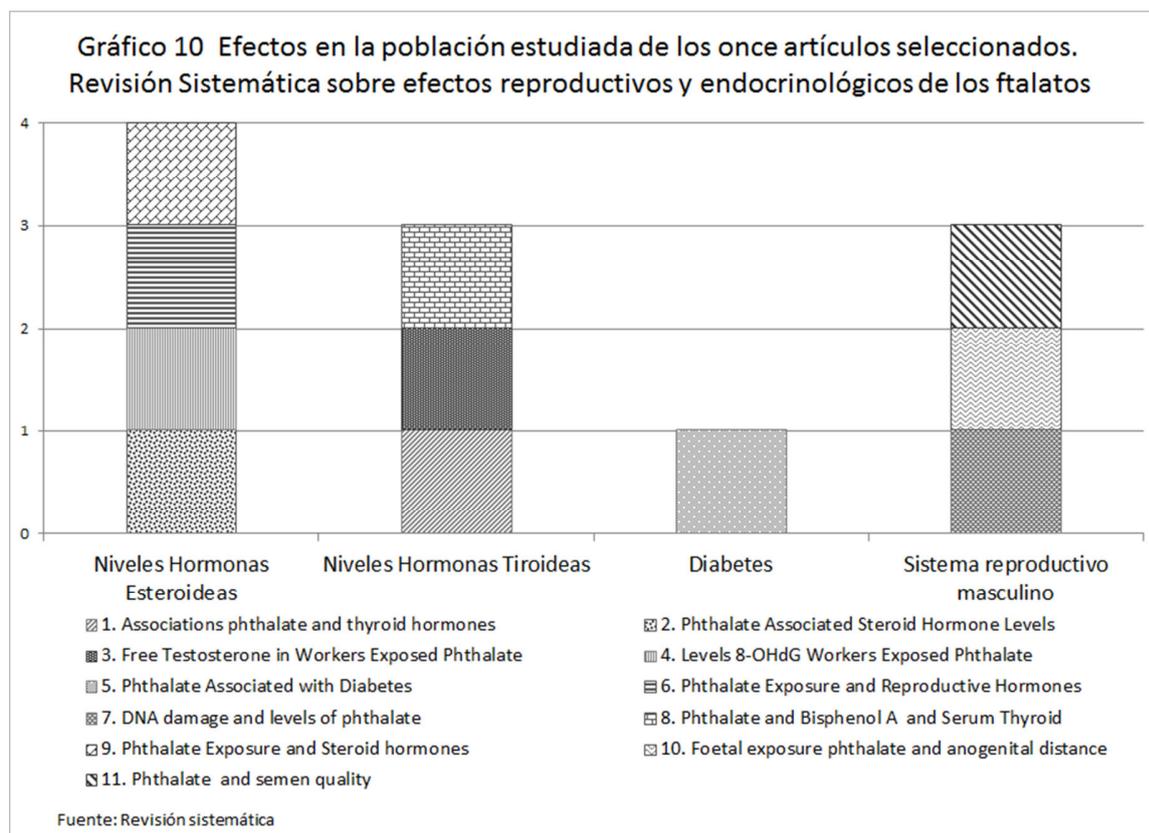
**Continuación Cuadro 3 Resumen de los 11 artículos que hacen referencia a salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos**

<b>Artículo</b>	<b>Salud Reproductiva</b>	<b>Salud Endocrinológica</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China.</b>	Los resultados sugieren que los trabajadores varones que laboran en el reciclaje de residuos de plástico tenían elevados niveles urinarios de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) que es un biomarcador plasmáticos de daño oxidativo.		El 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) a nivel urinario es también un marcador de daño oxidativo del ADN. Este efecto nos debe llamar la atención porque el efecto sería probablemente irreversible.
<b>Phthalate Exposure Associated with Self-reported Diabetes Among Mexican Women</b>		La exposición al Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) puede desempeñar un papel en diabetogenesis.	Los investigadores presumen que los ftalatos se unen a las células que metabolizan la glucosa y las células de la grasa, conllevando al acumulo de grasa corporal y niveles de glucosa más elevados de lo normal.
<b>Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men</b>	Asociación entre las concentraciones urinarias de ftalato monobutil (MBP) y ftalato monobencílico (MBzP) y los niveles séricos alterados de la inhibina B y FSH, las concentraciones de la hormona no se alteraron los patrones esperados.		La Inhibina B es un marcador de la función testicular. Los niveles séricos de esta hormona disminuyen cuando se produce un daño espermático. La Inhibina B regula la secreción de FSH. La relación de Inhibina B es inversa con FSH.
<b>DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites</b>	Los hombres de una población clínica de infertilidad, aumento el daño en el ADN del esperma se asoció con las concentraciones urinarias de Monoethyl ftalato (MEP), monobutil ftalato (MBP) y ftalato monobencílico (MBzP). Además, el mono - (2 - etilhexil ) ftalato (MEHP) se asoció con un aumento de daño de ADN de esperma sólo después de la contabilidad para los niveles de dos di-(2 - etilhexil) ftalato (DEHP ) metabolitos oxidativos.		Se supone que la transferencia de la molécula del ADN integra e intacta desde el espermatozoide al óvulo, es crucial para conseguir una fecundación de éxito.

**Continuación Cuadro 3 Resumen de los 11 artículos que hacen referencia a salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos**

<b>Artículo</b>	<b>Salud Reproductiva</b>	<b>Salud Endocrinológica</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008</b>		En general, este análisis de una muestra representativa de adultos y adolescentes de Estados Unidos apoya los informes anteriores de una relación entre los metabolitos de ftalatos en orina y los niveles séricos de hormona tiroidea. También se encontró evidencia sugerente de relaciones que implican BPA.	Las hormonas tiroideas tienen receptores en todos los tejidos, cumpliendo un papel relevante en los procesos metabólicos básicos; por ello su disminución afecta a la salud mucho más en los adolescentes.
<b>Assessment of Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure by Urinary Metabolites as a Function of Sampling Time</b>		Para evaluar la exposición ambiental al DEHP, es necesario seleccionar el tiempo de obtención de la orina. No hubo correlación entre la concentración de DEHP metabolitos urinarios y los niveles de hormonas séricas.	A pesar de no encontrar una correlación, el hallazgo de las consideraciones para la obtención de la muestra es relevante para conocer los posibles efectos de los ftalatos.
<b>Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns</b>	El mono-2-etilhexil ftalato (MEHP) urinario materno fue significativamente inversamente correlacionado con el índice anogenital de los recién nacidos varones.		La distancia anogenital ha sido identificado por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos como guía de toxicidad reproductiva en seres humanos.
<b>A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality.</b>	Se sugiere que la baja concentración del semen se asocia con una alta concentración MEP y que baja morfología se asocia con una alta concentración MCPP		La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dado a conocer los parámetros de examen del Semen Humano que sirven de guía para evaluar la calidad seminal y este estudio encuentra alteración de algunos parámetros, hecho que podría afectar la una fecundación.

Los efectos presentados en los once artículos en 36.36% (cuatro) se relacionan a niveles de hormonas esteroideas, seguidos de efectos en los niveles de hormonas tiroideas y alteración en el sistema reproductivo masculino cada con 27.27% (tres).



## 4.2 Evaluación crítica de los artículos

La evaluación objetiva y crítica de un artículo que relata una investigación debe valorarse tanto los aspectos negativos como los positivos, dado que todas las investigaciones presentan debilidades y limitaciones. Por ello Wells et al., propuso una escala para evaluar la calidad de estudios no randomizados en los meta-análisis, llamado Escala Newcastle-Ottawa (NOS) <sup>(59)</sup>.

En el cuadro 4 que resume las tres dimensiones analizadas.

**Cuadro 4 Aplicación de NOS a los 11 artículos que hacen referencia a salud reproductiva y endocrinológica en seres humanos**

Artículos seleccionados	Selección				Compara- bilidad		Exposición			
	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Urinary Metabolites of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China.	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Phthalate Exposure Associated with Self-reported Diabetes Among Mexican Women		★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Assessment of Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure by Urinary Metabolites as a Function of Sampling Time	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA
A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality.	★	★	NA	NA	NA	NA	★	★	NA	NA

NA (No aplica)

La Newcastle-Ottawa Scale utiliza un sistema de estrellas para una valoración semi-cuantitativas de la calidad de los estudios, de tal forma que la mayor calidad en los estudios, que permite indicar en esta investigación que dos artículos de los once artículos seleccionados tienen el mayor número de estrellas, que son:

- Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China.
- Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China.

Mientras que el artículo denominado tiene el menor número de estrellas: Phthalate Exposure Associated with Self-reported Diabetes Among Mexican Women.

Toda investigación debe tener una validez interna y validez externa. Entendiendo por validez interna, a la capacidad de medir lo que fue propuesto y la validez externa, la que se refiere a la generalización de los resultados a la población de interés.

De los once artículos seleccionados solo dos son de base poblacional por ende su muestra fue aleatoria en los artículos de Meeker y Ferguson así como el de Svensson et al, en el primer caso se refiere a una población de adultos y adolescentes de Estados Unidos mientras que en el segundo artículo se obtiene una muestra de un estudio de caso-control cáncer de mama de base población, y sus resultados pueden ser generalizados para las poblaciones determinadas.

Los otros nueve artículos hacen referencia a grupos específicos de muestra no aleatoria (que fueron voluntarios para participar en las respectivas investigaciones) y por ende sus resultados son limitados a los sujetos estudiados. Cabe mencionar que en tres estudios se realizaron en población trabajadora expuesta a los ftalatos (Pan et al, Wang et al y Park et al), los dos de ellos se realizaron en China y el tercero en Corea del Sur.

A través de modelos de regresión se ha analizado tres artículos (Meeker-Calafat et al.; Hauser et al. y Meeker et al).

### 4.3 Tipos de ftalatos como factor de riesgo

**Cuadro 5 Tipo de ftalatos analizados en los once artículos seleccionados**

Artículos seleccionados	Tipo de ftalato
Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women	MBP, <b>MEHP</b> , MEP, MMP y MBzP.
Urinary Metabolites of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men	El MEP, MBP y MBzP. <b>MEHP</b> .
Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China	MBP y <b>MEHP</b>
Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China.	<b>DEHP</b>
Phthalate Exposure Associated with Self-reported Diabetes Among Mexican Women	<b>MEHP</b> y MEP, MBP y MECPP.
Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men	MEP.
DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites	MEP, MBP - MBzP y <b>MEHP</b> - MMP. MEHHP y MEOHP
Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008	<b>DEHP</b> ( <b>MEHP</b> , MEHHP, MEOHP y MECPP)
Assessment of Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure by Urinary Metabolites as a Function of Sampling Time	<b>DEHP</b> . <b>MEHP</b> y MEHHP, MEOHP
Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns	Mono metil ftalato (MMP), mono-etil ftalato (MEP), mono-n-butil ftalato ( MnBP), mono el ftalato (MBzP), <b>mono-2-etilhexil ftalato (MEHP)</b> , mono-2-etil-5-hydroxyhexyl ftalato (MEHHP), mono-2-etil-5-oxohexyl ftalato ( MEOHP).
A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality.	Metabolitos de monoésteres ftalato. MMP y MCPP

El di (2-etilhexil) ftalato y sus metabolitos está consignado en ocho de los once artículos seleccionados.

Cabe mencionar que la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades ATSDR, informa que el DEHP es la abreviación de di (2-etilhexil) ftalato. Otros nombres por los cuales se conoce a esta sustancia son dioctil ftalato (DOP) y bis (2-etilhexil) ftalato (BEHP), el di-n-octil ftalato es el nombre de una sustancia química diferente.

El DEHP es un líquido incoloro casi sin olor. No se evapora fácilmente y muy poco se encontrará presente en el aire aun cerca de fuentes de producción. Siendo los siguientes su metabolitos:

Mono (2-etilhexil) ftalato	MEHP
Mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalato	MEHHP o 5OH-MEHP
Mono (2-etil-5-oxohexil) ftalato	MEOHP o 5oxo-MEHP
Mono (2-etil-5-carboxipentil) ftalato	MECPP o 5cx-MEPP
Mono (2-carboxi-hexil) ftalato	MCMHP o 2cx-MMHP

Se disuelve más fácilmente en materiales como gasolina, removedores de pintura y aceites que en agua. Se encuentra presente en muchos plásticos, especialmente en materiales fabricados de vinilo, los que pueden contener hasta cerca de 40% de DEHP, aunque es más común encontrar niveles más bajos. El DEHP se encuentra presente en productos de plástico tales como revestimiento de murallas, manteles, baldosas, tapices de muebles, cortinas de baño, mangueras, forros de piscinas, ropa para la lluvia, calzones para bebés, muñecas, ciertos juguetes, zapatos, tapices y techos de automóviles, papel y láminas transparentes para envolver, cubierta de alambres y cables, tuberías para uso médico y bolsas para almacenar sangre.

El DEHP es reconocido como sustancias extremadamente preocupantes (Substances of Very High Concern,- SVHC) por el reglamento REACH.

## 5. DISCUSION

Los ftalatos represento más del 78 por ciento del consumo mundial de plastificantes en el 2012, de aproximadamente el 88% en el año 2005; se prevé que será un 75,5 % del consumo mundial en 2018. China es el mercado más grande de plastificante en el mundo, representando cerca del 38% del consumo mundial en 2012; también se prevee que tendrá la mayor tasa de crecimiento de consumo para el 2011-2018, impulsado por el aumento en bienes de consumo plastificante para los mercados internos y de exportación <sup>(60)</sup>. Debido a su producción en gran escala y el uso generalizado, la población en general, está continuamente expuesta <sup>(61)</sup>.

En la actual revisión sistemática se ha encontrado que el di (2-etilhexil) ftalato y sus metabolitos está consignado en ocho de los once artículos seleccionados; siendo el di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) uno de los ftalatos de uso más frecuente y responsable de aproximadamente el 50% de la producción total del plastificante <sup>(62)</sup>; teniendo como principales vías de exposición: inhalación, ingestión, contacto con la piel por vía intravenosa y rutina en toda su vida, incluso en el ambiente intrauterino durante el embarazo.

En cinco artículos seleccionados el análisis estadístico fue a través de la correlación que es la forma numérica de evaluar la relación de dos o más variables, es decir, mide la dependencia de una variable con respecto de otra variable independiente. De los cuales en tres se utilizó la correlación de Spearman que aporta una respuesta cuantificable a la relación en el momento del estudio entre las dos variables, teniendo en cuenta la relevancia clínica y/o la plausibilidad biológica que pueda existir (Huang, et al, K. Svensson et al. y Duty et al.), uno empleo la correlación de Pearson (Park et al.) y en otra se usó la correlación parcial (Pan et al.).

En el estudio de Wirth et al., la medida de asociación fue la razón de momios de prevalencia, mientras que en el estudio de Suzuki et al se analizó los datos a través de un modelo logístico y en el estudio de Wang et al se realizó un análisis multivariado.

En los estudios seleccionados se describieron las estrategias y técnicas de medición en las poblaciones específicas estudiadas (para evitar el sesgo de información).

A pesar que los estudios transversales tienen algunas limitaciones como son la imposibilidad de establecer causalidad, la falta de temporalidad de la asociación exposición-efecto, el análisis estadístico se justifica para comprobar la posible influencia de la variable independiente sobre la variable dependiente.

La validez del conocimiento procedente de una investigación está en relación por disminuir el error y de la capacidad de valorar el parámetro de estudio en la población objetivo. Es por ello que los estudios de base poblacional son limitados por el coste económico y las dificultades y complejidad que conllevan, pero sus resultados permiten ser extrapolados, en esta revisión se ha encontrado dos estudios de base poblacionales, donde sus autores concluyen y plantean nuevas investigaciones:

- ❖ En nuestra revisión encontramos un estudio con una asociación positiva con la condición de diabetes en terciles con MEHHP y MEOHP. Cabe mencionar que en la literatura se indica que la exposición al DEHP puede desempeñar un papel en la diabetogénesis (Las sustancias diabetogénicas son las sustancias que causan obesidad y resistencia a la insulina o causan disfunción de las células beta pancreáticas). Aunque es una investigación incipiente merece mayor atención y los estudios longitudinales pueden confirmar la relación entre la exposición a algunos ftalatos y la diabetes.

Este hallazgo se corrobora con lo encontrado en el estudio sueco PIVUS (Prospective Investigation of the Vaskulature in Uppsala Seniors) denominado

“Circulating Levels of Phthalate Metabolites Are Associated With Prevalent Diabetes in the Elderly” cuyos resultados: De un total de 114 sujetos se ha demostrado que tiene diabetes, después de realizar el ajuste por sexo, Índice de Masa Corporal, colesterol y triglicéridos séricos, el nivel de educación, hábitos de fumar y hábitos de ejercicio con niveles altos de los metabolitos monometil ftalato de dibutilo (MMP) ( $P < 0,01$ ), monoisobutyl ftalato (MiBP) ( $P < 0,05$ ), y monoetilico ftalato (MEP) ( $P < 0,05$ ), pero no mono(2-etilhexil) ftalato, están asociados con un aumento de la prevalencia de diabetes. En la mayoría de los casos, los participantes que sufrían diabetes presentaban sobrepeso o un índice elevado de lípidos en sangre. Además encontraron al menos cuatro de diez metabolitos de los ftalatos en casi todos los pacientes. Tres de ellos se asociaron con un mayor riesgo de diabetes. Además, los sujetos con valores elevados de ftalatos manifestaban un riesgo de diabetes aproximadamente dos veces más elevado que aquellos con valores más bajos. Finalmente, los investigadores también descubrieron que ciertos ftalatos se relacionaban con una producción anómala de insulina en el páncreas.

Los ftalatos podrían ser un factor de riesgo de diabetes de varias maneras, una es mediante la unión a PPAR gamma, ya que pueden regular positivamente genes adipogénicos que representan un aumento de la obesidad (Grun y Blumberg 2007; Hurst y Waxman 2003) <sup>(63)</sup>.

La mayoría de los estudios se centran en poblaciones específicas (es decir, aquellos que están expuestos ocupacionalmente, para fines recreativos, o a través de determinadas los accidentes industriales, gráfico 8 que representa 82%) que carecen de validez externa, y puede que no reflejen el riesgo que representan para la población en general; sin embargo, nuevas investigaciones han examinado la relación entre los distintos contaminantes y las medidas de

homeostasis de la glucosa utilizando los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), que ofrece una muestra representativa de la población de Estados Unidos <sup>(64)</sup>. Las investigaciones basadas en NHANES han observado asociaciones entre los ftalatos y diversos contaminantes orgánicos persistentes (COP) con resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes <sup>(65,66)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera una pandemia, a la Diabetes tipo II por su aumento sostenido a través de los años, pudiendo ser una de sus causas la exposición al ftalato. Según cifras oficiales hacia 2035, 592 millones de personas tendrán la enfermedad, 210 millones más que en la actualidad. La implicancia de este daño es una considerable morbilidad y mortalidad individual al mismo tiempo que contribuye a la fragilidad económica de los sistemas de salud en todo el mundo <sup>(67)</sup>.

- ❖ Se han encontrado en tres estudios que asocian a los ftalatos con alteración en los niveles de hormona tiroideas, como relaciones inversas entre metabolitos urinarios de DEHP y tiroxina total (T4), T4 libre, triyodotironina total (T3), y tiroglobulina; así como relación positiva con hormona estimulante de la tiroides (TSH). Los estudios que investigan la asociación entre la exposición al DEHP / Mono (2-etilhexil) ftalato (MEHP) y la función tiroidea son limitadas pero los hallazgos de los mismos son de importancia debido a que las hormonas tiroideas son fundamentales para el desarrollo normal del cerebro y la función de los animales y los seres humanos durante el período fetal y neonatal. También se regulan una serie de procesos fisiológicos y bioquímicos que convierte el cerebro fetal a la de un adulto <sup>(68)</sup>.

En un estudio in vitro demostró que el DEHP mejora la captación de yodo por la modulación del symporter sodio / yoduro en línea celular tiroidea de ratas

(symporter es una proteína integral de membrana que está implicada en el movimiento de dos o más moléculas o iones a través de una membrana de fosfolípidos)<sup>(69)</sup>.

Cabe mencionar que el tipo de ftalatos descritos en los estudios transversales de los artículos seleccionados no corresponde a los ftalatos estudiados en las investigaciones experimentales.

En el estudio de corte transversal realizado en los niños daneses denominado “Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth”<sup>(70)</sup> concluye que los metabolitos de ftalato se asocian negativamente con los niveles séricos de triyodotironina total y libre, siendo principalmente estadísticamente significativo en las niñas. Estos hallazgos corroboran porque se definen a los ftalatos como un disruptor endocrino (Un disruptor endocrino es una sustancia química que tiene efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie, como consecuencia de alteraciones en la función endocrina).

Los niveles de tiroxina (T4) y T4 libre en mujeres embarazadas fueron significativamente asociados negativamente con los niveles urinarios de monobutil ftalato (MBP) después de ajustar por edad, índice de masa corporal y el tiempo de gestación; debiendo indicar que los valores de referencia de hormonas tiroideas de la población general no son superponibles a los de la población gestante, ya que durante el primer trimestre de embarazo suceden una serie de cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas, proteínas transportadoras, tiroglobulina y  $\beta$ HCG en respuesta a la elevación de estrógenos. Por ello es necesario que durante la gestación las concentraciones

de hormonas tiroideas sean suficientes para asegurar el adecuado desarrollo neurointelectual y motor en los recién nacidos.

Los disruptores endocrinos tiroideos pueden afectar la fisiología en muchas fases de la regulación tiroidea del complejo sistema de captación de yodo, producción de la hormona tiroidea, interconversión de hormonas tiroideas, absorción celular, activación del receptor celular, hormonal y degradación y eliminación <sup>(71)</sup>.

La absorción, metabolismo y eliminación humana del DEHP son diferentes de lo que ocurre en ratas y ratones, ya que se metaboliza en forma distinta. En las ratas el DEHP es metabolizado vía un número mayor de pasos oxidativos que en humanos o en monos. Los principales metabolitos excretados en humanos y monos son el MEHP (mono-etil-hexil-ftalato) sin oxidación (25%) y el MEHP que ha sufrido un paso oxidativo para dar un grupo hidroxilo (65%). En las ratas virtualmente nada de MEHP es excretado y el principal metabolito (75%) es un ácido dicarboxílico formado por dos pasos de oxidación. En humanos y monos alrededor del 80% de los metabolitos son excretados conjugados con ácido glucurónico mientras que en las ratas el nivel de conjugación es virtualmente cero. Por lo tanto, muchos de los efectos observados en ratas y ratones luego de exposiciones al DEHP pueden no ocurrir en humanos y monos <sup>(72)</sup>. Estas aseveraciones permiten reconocer que la llave de búsqueda en seres humanos permite evidenciar la relación de los ftalatos en la salud.

Como se mencionó al principio sobre los estudios de base poblacional, ya que sus resultados permiten ser extrapolados, estos hallazgos en la revisión sistemática permite evidenciar alteraciones endocrinológicas, sobre todo en varones y especialmente en niños.

La gran producción de estas sustancias conlleva a diversas vías de exposición <sup>(73)</sup>, siendo principalmente sus efectos tóxicos de forma crónica y no de forma aguda.

De los nueve estudios en poblaciones específicas, tres se realizaron por exposiciones ocupacionales, siendo mayormente sus efectos en la salud sexual; cabe mencionar la revisión nombrada: “Reproductive toxicity of phthalate esters” siendo sus autores Anderson Joel Martino-Andrade y Ibrahim Chahoud, donde se indica que los efectos adversos en la reproducción de la exposición postnatal de los hombres que los ftalatos son relativamente bien conocidos, en animales de laboratorio, como.

- La Exposición de ratas machos adultos a altas dosis de ciertos ftalatos produce cambios rápidos y graves en los testículos, siendo la primera constatación de daño testicular inducida ftalato en animales de experimentación fue reportado por Shaffer et al., en el año 1945.
- Caracterizado por la disminución de peso y atrofia de los testículos, túbulos seminíferos con una degeneración progresiva de las células germinales, en su mayoría espermatoцитos y espermátidas.
- Por lo general, se necesitan dosis más bajas y una menor duración de las exposiciones para inducir daño testicular en ratas jóvenes.

En esta revisión se ha encontrado cinco artículos que evidencia asociación entre ftalatos y hormonas esteroideas. En la literatura se indica que los ftalatos reducen las concentraciones de testosterona que contribuye al desarrollo de órganos sexuales masculinos, por ende su deficiencia de andrógenos causa el síndrome de ftalato en animales de laboratorio si se produce durante el período que es crítico para el desarrollo reproductivo masculino, que podría ser el mecanismo de acción y explicar los hallazgos en los artículos revisados <sup>(74)</sup>.

Otros hallazgo es en hombres con alto porcentaje de MEHP tendrían altos niveles de daño del ADN espermático debido a una disminución de su metabolización (detoxificación) de otras moléculas genotóxicas <sup>(75)</sup>.

Los estudios relacionados a la exposición fetal y neonatal a ftalatos <sup>(76,77)</sup> que usaron el índice anogenital (AGI) -que mide la distancia anogenital (AGD). Por lo cual distancia anogenital al nacer refleja los niveles de andrógenos durante el desarrollo intraútero. La AGD se ha mostrado como uno de los marcadores más sensibles de la exposición fetal a diferentes alteradores endocrinos ambientales dado que su disminución indica desmasculinización.

El programa interinstitucional para la gestión racional de los productos químicos. De la OMS <sup>(78)</sup>, en su informe del estado de la ciencia sobre los disruptores endocrinos – 2012, indica limitada evidencia que sugiere vínculos entre la exposición a los ftalatos maternos y la reducida distancia anogenital (un proxy para la calidad del semen reducidas) en los bebés varones. Esta afirmación es significativa porque está reconociendo que los ftalatos se relacionan con la salud reproductiva

Como se conoce que los estudios epidemiológicos pueden ser el "gold standard" para evaluar los riesgos en la salud humana, pero estos son costosos y de larga duración (por lo general un mínimo de cinco años), además que existen limitaciones en inferencias causales. Por lo cual este tipo de investigaciones (revisiones sistemáticas y meta análisis) pueden hacer los resultados más robustos.

## 6. CONCLUSIONES

- 6.1 De la revisión de la literatura acerca de la relación de la salud reproductiva y endocrinológica de los ftalatos. Se encontraron once artículos
  
- 6.2 De los once artículos dos eran de base poblacional, mediante la evaluación de la calidad de los estudios según el NOS:
  - 6.2.1 Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China
  - 6.2.2 Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China
  
- 6.3 Los ftalatos que evidencian mayores factores de riesgo para la salud reproductiva y endocrinológica en todo su ciclo de vida, son
  - 6.3.1 Di-etil- hexil- ftalato (DEHP).
  - 6.3.2 Mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP)

## 7. CONSIDERACIONES FINALES

Los ftalatos de cadena corta y bajo peso molecular como el dimetil ftalato (DMP) y el dietil ftalato (DEP) se usan ampliamente, en especial en la industria cosmética. Se encuentra DEP en casi todos los productos de cuidado personal de infantes, niños y adultos como perfumes, lociones para después de afeitarse, champúes, productos de maquillaje y para las uñas. No sólo los ftalatos de cadena larga y alto peso molecular – como el butilbenzil ftalato (BBzP), el DEHP y el DiNP; sino también el DBP y el di-isobutil ftalato (DiBP) son comunes en muchas clases de productos plásticos, como alfombras de vinilo, pinturas, juguetes, bolsas plásticas, guantes, zapatos e imitaciones de cuero. También el DEHP se usa como plastificante en algunos dispositivos médicos como bolsas de sangre, catéteres y suero. Ambas afirmaciones nos indican que estamos expuestos a diversos tipos de ftalatos. Por ello se debe conocer las vías de exposición que permitirá determinar los posibles efectos de estas sustancias químicas.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la exposición de la población en general es simultánea a diversos tipos de ftalatos y sus efectos dependen de su composición química.

La relación de ftalatos y salud endocrinológica de la tiroides y del páncreas ponen en evidencia que la exposición puede conllevar al incremento de enfermedades no transmisibles con su consecuente carga de enfermedad.

Es por ello que las investigaciones deben ser dadas a conocer a la comunidad en general así como a la comunidad médica para que identifiquen los probables efectos de los ftalatos así como identificar que productos contienen estas sustancias químicas y poder decidir qué objetos se debe utilizar.

## Referencias bibliográficas

1. CDC, Tercer informe nacional del CDC sobre la exposición humana a sustancias químicas ambientales. 2005
2. CDC, Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.2009. <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
3. Centro de Información Técnica-Gerencia Técnica Esteres de Ftalatos: Su Relación con el PVC y sus diferentes aplicaciones, Boletín Técnico Informativo N° 14
4. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament. Community: Strategy for Endocrine Disrupters. Com (99)706. Disponible en: <http://ec.europa.eu/environment/docum/99706sm.htm>.  
[http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/liste.cfm?urlParam=true&CL=en&elementsperpage=20&sortBy=0&crit\\_doc\\_cote\\_type=0&crit\\_doc\\_cote\\_year=0&crit\\_doc\\_cote\\_number=&versionFOOnly=0&crit\\_date\\_from=&crit\\_date\\_to=&crit\\_srv\\_name=&crit\\_srv\\_id\\_list=0&crit\\_doc\\_title\\_or\\_subject\\_words=Strategy+for+Endocrine+Disrupters&crit\\_title\\_search\\_language=ALL&crit\\_word\\_search\\_mode=0&crit\\_doc\\_family=%5B%5D](http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/liste.cfm?urlParam=true&CL=en&elementsperpage=20&sortBy=0&crit_doc_cote_type=0&crit_doc_cote_year=0&crit_doc_cote_number=&versionFOOnly=0&crit_date_from=&crit_date_to=&crit_srv_name=&crit_srv_id_list=0&crit_doc_title_or_subject_words=Strategy+for+Endocrine+Disrupters&crit_title_search_language=ALL&crit_word_search_mode=0&crit_doc_family=%5B%5D).
5. Carlos De Prada. La epidemia química. Ediciones I. 352 págs.
6. ATSDR - Resumen de Salud Pública: Dietil ftalato. [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/63\)Di\(2-etilhexil\)%20ftalato%20\(DEHP\).pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/63)Di(2-etilhexil)%20ftalato%20(DEHP).pdf)
7. Saykali, M. Consejo Europeo de Plastificantes y Productos Intermedios (ECPI), Información sobre plastificantes y ftalatos. [http://www.plasticisers.org/en\\_GB/media-resources/factsheets/espanol](http://www.plasticisers.org/en_GB/media-resources/factsheets/espanol).
8. Kathryn E. Clark, Raymond M. David, Richard Guinn, Kurt W. Kramarz4, Mark Lampi, Charles A. Staples, Modelling Human Exposure to phthalate esters. <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/chap/exposureClarkText.pdf>.
9. Calafat AM, Slakman AR, Silva MJ, Herbert AR, Needham LL. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004; 805(1):49-56.
10. Patricia Bustamante-Montes, Patricia Borja-Bustamante. 2012. A más de una década de los estudios de ftalatos en México. Género, ambiente y contaminación por sustancias químicas. 55-66.
11. WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Di(2-ethylhexyl)phthalate in Drinking-water Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol.2.
12. OMS, Di (2-ethylhexyl) phthalate in Drinking-water [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/di2ethylhexyphthalate.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/di2ethylhexyphthalate.pdf)
13. Holger M. Koch, Matthew Lorber, Krista L.Y. Christensen, Claudia Pálmke, Stephan Koslitz, Thomas Brüning. Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48 h fasting study with urine collection and personal activity patterns. International Journal of Hygiene and Environmental Health, Volume 216, Issue 6, November 2013, Pages 672-681.

14. Hoppin JA, Brock JW, Davis BJ, Baird DD. Reproducibility of urinary phthalate metabolites in first morning urine samples. *Environ Health Perspect* 2002 110(5):515-518.
15. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, Huttner K, Hu H. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect*. 2005 Sep; 113(9):1222-5.
16. Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V. & Angerer, J. 2007. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210 (2007) 623-634.
17. Kellyn S. Betts. *Salud Pública de México / vol. 51, no. 3, mayo-junio de 2009 (Environmental Health Perspectives, Volumen 117, Número 2, página A74).*
18. Susan M Duty, Narendra P Singh, Manori J Silva, Dana B Barr, John W Brock, Louise Ryan, Robert F Herrick, David C Christiani, and Russ Hauser. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241569/>
19. Matthias Wormuth, Martin Scheringer, Meret Vollenweider, and Konrad Hungerbühler. What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans?. *Risk Analysis*, Vol. 26, No. 3, 200. 803-824.
20. Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* 2001;18 (12):1068-1074.
21. Commission Regulation (EU) n° 10/2011. Annex 2. Phthalates. [http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/\\_documents/ADVIES03-2014\\_DOSSIER2011-03\\_Bijlage2\\_phthalates.pdf](http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/_documents/ADVIES03-2014_DOSSIER2011-03_Bijlage2_phthalates.pdf).
22. Clark K, Cousins IT, Mackay D. Assessment of critical exposure pathways. In Staples CA (ed), *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol, 3, Part Q: Phthalate Esters. 2003; New York, Springer, pp. 227-262.
23. Bustamante Montes LP, Lizama Soberanis B, Vázquez-Moreno F, García Fábila M, Corea-Telléz K, Oláiz-Fernández G y Borja-Aburto VH. Exposición Infantil a plastificantes potencialmente tóxicos en productos de uso oral. *Salud Pública Mex* 2004; 46:501-508.
24. Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect* 1982; 45:19-25.
25. Albro PW and Lavenhar SR. Metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate. *Drug Metab Rev* 1989; 21:13-34.
26. Lorber M, Calafat AM. Dose reconstruction of di(2-ethylhexyl) phthalate using a simple pharmacokinetic model. *Environ Health Perspect*. 2012 Dec;120 (12):1705-10.
27. Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clinic in Perinatology* 1996; 23:191-209.

28. Ortega García A et al Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. *Revista Española de Pediatría* 2002; 58(4):251-266.
29. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990 Oct 18; 347(6294):645-50.
30. Tara Lovekamp-Swan and Barbara J Davis. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect*. Feb 2003; 111(2): 139-145.
31. Hauser R, Meeker JD, Park S, Silva MJ, Calafat AM. Temporal Variability of Urinary Phthalate Metabolite Levels in Men of Reproductive Age. *Environ Health Perspect*. 2004 December; 112(17): 1734-1740.
32. Martí Valls J. La contaminación y la salud. Consell Asesor per al Desenvolupament Sostenible Barcelona, 21 de noviembre de 2011.
33. <http://portalreach-pre.tragsatec.es/legislacion/reglamento-ue-n%C2%BA-1432011-de-la-comision/>
34. The relationship between environmental exposure to phthalates and computer-aided sperm analysis motion parameters. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842768>
35. Laborda Grima R. Recalde Ruiz D., Efectos de la exposición laboral a los ftalatos, *Prevención* N 168 abril-junio, pagina 34-41.
36. Manori J Silva, Dana B Barr, John A Reidy, Nicole A Malek, Carolyn C Hodge, Samuel P Caudill, John W Brock, Larry L Needham, and Antonia M Calafat, Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental Health Perspectives* Volume 112 , number 3, March 2004: 331-338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241863/>
37. IARC (1982). Some industrial chemicals and dyestuffs. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum*, 29: 1–398. PMID:6957379
38. Report on Carcinogens, Twelfth Edition (2011) <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/DiethylhexylPhthalate.pdf>.
39. Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect* 2006; 114(11):1643-1648. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665432/>
40. Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=10.1289/ehp.0901376>.
41. Lind Monica, Zethelius Björn, Lind Lars. Circulating Levels of Phthalate Metabolites Are Associated with Prevalent Diabetes in the Elderly, *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online April 12, 2012.

42. Olea Serrano N., Fernández Cabrera M. F., Martín Olmedo P. Disruptores endocrinos. el caso particular de los xenobióticos estrogénicos. ii estrógenos sintéticos, *Revista Salud Ambiental* 2001; 1(2), paginas 64-72.
43. *Bioquímica y Patología. Clínica Revista de la Asociación Bioquímica Argentina - Volumen 73 - Nº 3 - 2009.*
44. Wingspread Conference (1998) Wingspread Statement on the Precautionary Principle, Racine, WI: Wingspread Conference.
45. Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. In: Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. 2ª edição. London: British Library Cataloguing in Publication Data; 2001. p 248-280.
46. Gerard Urrutia, Xavier Bonfill. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *MedClin(Barc)*.2010;135(11):507–511.
47. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. 2000.
48. Huang, P.-C., P.-L. Kuo, Y.-L. Guo, P.-C. Liao, and C.-C. Lee. "Associations Between Urinary Phthalate Monoesters and Thyroid Hormones in Pregnant Women." *Human Reproduction* 22, no. 10 (2007): 2715-2722.
49. Meeker, J.D., A.M. Calafat, and R. Hauser. "Urinary Metabolites of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men." *J. Androl.* 30, no. 3 (2009): 287-297.
50. Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S. Tsugane, and K. Takahashi. "Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-butyl Phthalate (DBP) and Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-sectional Study in China." *Environmental Health Perspectives* 114, no. 11 (2006): 1643-1648.
51. Wang, Q., L. Wang, X. Chen, K.M. Rao, S.Y. Lu, S.T. Ma, P. Jiang, et al. "Increased Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Levels in Workers Exposed to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate in a Waste Plastic Recycling Site in China." *Environmental Science and Pollution Research* 18, no. 6 (2011): 987-996.
52. Svensson, K., R. U. Hernandez-Ramirez, A. Burguete-Garcia, M. E. Cebrian, A. M. Calafat, L. L. Needham, L. Claudio, and L. Lopez-Carrillo. "Phthalate Exposure Associated with Self-reported Diabetes Among Mexican Women." *Environ Res* 111 (August 2011): 792-6. doi:10.1016/j.envres.2011.05.015.
53. Duty, S. M., A. M. Calafat, M. J. Silva, L. Ryan, and R. Hauser. "Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men". *Hum Reprod* 20 (March 2005): 604-10. doi:10.1093/humrep/deh656.
54. Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty, and A. M. Calafat. "DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate

- monoester and oxidative metabolites". *Hum Reprod* 22 (March 2007): 688-95. doi:10.1093/humrep/del428.
55. Meeker, J. D., and K. K. Ferguson. "Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008". *Environ Health Perspect* 119 (October 2011): 1396-402. doi:10.1289/ehp.1103582.
  56. Park, M. S., Y. J. Yang, Y. P. Hong, S. Y. Kim, and Y. P. Lee. "Assessment of Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure by Urinary Metabolites as a Function of Sampling Time". *J Prev Med Public Health* 43 (July 2010): 301-8. doi:10.3961/jpmph.2010.43.4.301.
  57. Suzuki, Y., J. Yoshinaga, Y. Mizumoto, S. Serizawa, and H. Shiraishi. "Foetal Exposure to Phthalate Esters and Anogenital Distance in Male Newborns." *Int J Androl* 35 (June 2012): 236-44. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x.
  58. Wirth, J. J., M. G. Rossano, R. Potter, E. Puscheck, D. C. Daly, N. Paneth, S. A. Krawetz, B. M. Protas, and M. P. Diamond. "A Pilot Study Associating Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites And." *Syst Biol Reprod Med* 54 (May 2008): 143-54. doi:10.1080/19396360802055921.
  59. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf).
  60. Plasticizers. <http://www.ihs.com/products/chemical/planning/ceh/plasticizers.aspx>
  61. Richardson & Lokensgard. *Industria del plástico*. Ed. Paraninfo. Madrid, 2002.
  62. Rudel RA, Perovich LJ (2009) Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos Environ* (1994) 43: 170-181.
  63. Grun F, Blumberg B. 2007. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 8(2):161-171.
  64. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
  65. Lee DH, Lee IK, Song K, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 1638-1644.
  66. National Health and Nutrition Examination Survey. NHANES 2003-2004 Laboratory Files. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
  67. Brian A. Neel and Robert M. Sargis. The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic. *Diabetes*, Vol. 60, July 2011, 1838-1848

68. Ibhazehiebo K, and Koibuchi N. Thyroid hormone receptor-mediated transcription is suppressed by low dose Phthalate. *Niger. J. Physiol. Sci.* 26(December 2011) 143 – 149.
69. Wenzel A, Franz C, Breous E, Loos U. Modulation of iodide uptake by dialkyl phthalate plasticisers in FRTL-5 rat thyroid follicular cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* Volume 244, Issues 1–2, 1 December 2005, Pages 63–71.
70. Malene Boas, Hanne Frederiksen, Ulla Feldt-Rasmussen, Niels E. Skakkebaek, Laszlo Hegedüs, Linda Hilsted, Anders Juul, Katharina M. Main Childhood Exposure to Phthalates: Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I, and Growth. *Environ Health Perspect.* 2010 October; 118(10): 1458-1464. Published online 2010 July 9. doi: 10.1289/ehp.0901331.
71. Miller MD, Crofton KM, Rice DC, Zoeller RT. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1033-1041.
72. Convenciones de Oslo y París para la Prevención de la Polución Marina, Taller de Trabajo sobre Aditivos Plásticos, París 20-21 de mayo de 1997.
73. Calafat, A., Ye X., Silva, M., Kuklennyik, S. & Needham, L.L. 2006. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *Int. J. Androl.*, 29: 166–171.
74. Pant N, Shukla M, Patel KD, Shukla Y, Mathur N, Gupta YK, et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacology* 2008;231:112-6.
75. Hauser R. Urinary phthalate metabolites and semen quality: a review of a potential biomarker of susceptibility. *Int. J Androl.* 2008; 31 (2):112-7.
76. Swan, S. H., Main, K. M., Liu, F., Stewart, S. L., et al., Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure, *Environ. Health Perspect.* 2005; 113:1056–106.
77. Marsee, K., Woodruff, T. J., Axelrad, D. A., Calafat, A. M., et al., Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance, *Environ. Health Perspect.* 2006; 114:805–809.
78. WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 / edited by Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller.

## ANEXO

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. Año de Estudio (Recolección de datos / Publicación): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

2. Ámbito de Estudio ( )

Ubicación de la población de estudio: 1. Rural 2. Urbano

3. Ciudad del Estudio-País : \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

### MÉTODOS

4. Diseños de Estudio ( )

4.1 Transversal 4.2 Caso y Control 4.3 Cohorte

4.3 Otros \_\_\_\_\_ -

Fuente de los Controles

5. Tipo de Población ( )

5.1 Población General Si \_\_\_ No \_\_\_

5.2 Grupo-específico – Cual? \_\_\_\_\_

6. Grupo de edad:

7. Muestra: ( )

7.1 Aleatoria simple 7.2 Conglomerado 7.3 Estratificada

7.4 Voluntarios 7.5 Otra: \_\_\_\_\_

99. Sin información

### REFERIDA A MEDICIÓN DE LA SUSTANCIA O SU METABOLITO

8. Instrumento de medición: ( )

8.1 High Pressure Liquid Chromatography

8.2 Liquid scintillation spectrophotometer

8.3 Cromatografía con detector de masas

8.4 Cromatografía líquida con espectrofotometría de masas

8.5 Otra

### REFERIDA A LA EXPOSICIÓN

9. Tipos de exposición

9.1 Ocupacional: si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_, caso de ser negativo:

9.2.1 Domicilio 9.2.2 Escuela

9.3.3 Ingreso a unidad de cuidados intensivos

9.3.4 Realizándose diálisis 9.3.5 Otro: \_\_\_\_\_

10. Tiempo transcurrido después de la exposición: \_\_\_\_\_ (caso sea consignado)

### REFERIDA AL ANÁLISIS DE LOS DATOS

11. Método de ajuste

11.1 Pareamiento 11.2 Estratificación

11.3 Modelamiento 11.4 Otro

12. Resultados

12.1 Perdidas

12.2 Valores no detectables