DEHP

PSA+

Ps Anesthesia® sa
innovative elements in health

¿Qué es el DEHP?

Di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) es una sustancia química que se utiliza con frecuencia en los dispositivos médicos de PVC (cloruro de polivinilo) para proporcionarles una mayor flexibilidad. El conocimiento cada vez mayor indica que los efectos de la exposición a los ftalatos pueden ser teratogénicos, potencialmente carcinogénicos o inducir toxicidad para la reproducción afectando a ciertos órganos y la producción de hormonas. Esto ha generado que la industria deba mutar al desarrollo de plastificantes alternativos o libres de ftalatos.

En la vida cotidiana, todas las personas se encuentran expuestas a muy pequeños niveles de DEHP, a través del aire, del agua, e incluso de los alimentos. Sin embargo, en el contexto de la atención sanitaria, algunas personas pueden estar expuestas a niveles elevados de DEHP durante ciertos procedimientos médicos, como pueden ser trasfusiones de sangre, diálisis renal, administración de líquidos o medicamentos, entre otros. Este tipo de exposición es probablemente mas importante que cualquiera de las que pueden presentar las condiciones ambientales mencionadas.

¿Qué consecuencias tiene para la salud de los pacientes?

En la actualidad, los plastificantes de ftalatos, como el DEHP, son objeto de un considerable debate legislativo y científico. La comunidad científica y la industria han trabajado de forma conjunta para abordar dicha problemática, convirtiendo a los ftalatos en uno de los productos químicos más investigados y mejor conocidos hasta el momento.

Efectos negativos del DEHP sobre los seres humanos

Numerosos estudios han mostrado que el grupo químico de los ftalatos, y especialmente el DEHP, en niveles mucho más altos que los encontrados en el ambiente alteran la producción testicular de testosterona en ratones. Investigaciones muy recientes, han presentado pruebas sobre la inhibición en la producción de testosterona en testículos humanos adultos, aunque esto aún se encuentra en estudio.

Además, se han informado efectos adversos en el sistema reproductor relacionados a una disminución de la calidad del semen y alteración del desarrollo genital masculino. Como prueba de esto, se han identificado muchos ftalatos como compuestos químicos disruptores endocrinos antiandrogénicos en modelos de mamíferos. Estos compuestos pueden alterar la señalización hormonal con posibles efectos sobre el desarrollo de los sistemas reproductor, nervioso y el metabolismo.

Existe una grave preocupación acerca de la exposición de neonatos al DEHP, principalmente en aquellos casos en los que debe sometérselos a múltiples procedimientos médicos, debido a que pueden recibir exposiciones más altas al DEHP que los adultos en relación a su peso corporal. Esta exposición, puede ser mayor a las dosis

en las que se ha comprobado toxicidad para la reproducción en los animales.

Efectos negativos sobre los fetos en desarrollo

Los estudios en animales han mostrado que el DEHP es particularmente nocivo para los fetos en desarrollo, y conduce a efectos adversos en su sistema reproductor.

La exposición de mujeres embarazadas a altos niveles de ftalatos conlleva al riesgo potencial de que sus hijos sufran malformaciones en los genitales (hipospadias y criptorquidia), recuento bajo de los espermatozoides y mayor riesgo de cáncer de testículo.

Carcinogenicidad del DEHP

El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) de España, ha determinado razonable predecir que el DEHP es carcinogénico en seres humanos. Estas determinaciones, fueron basadas en el hallazgo de cáncer de hígado en ratas y ratones. Sin embargo, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, IARC (por sus siglas en inglés), cambió, recientemente, su clasificación del DEHP de "posiblemente carcinogénico en seres humanos" a "no clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos," basado en la manera diferente de respuesta del hígado de seres humanos y primates comparado al hígado de ratas y ratones.

Las sustancias lipofílicas

El DEHP difunde al interior de los tejidos y líquidos lipofílicos, distribuyéndose así en el organismo. La vía de ingestión, ya sea oral, parenteral, por inhalación o dérmica, no supone una diferencia significativa. Por tanto, muchos autores aconsejan el uso de los envases de polietileno en lugar del PVC. Y un número cada vez mayor de fabricantes de productos farmacéuticos excluyen el uso de las bolsas de PVC para sus preparaciones farmacológicas, por ejemplo, para paclitaxel o el temsirolimus.

Trombogenicidad del DEHP

Se sabe bien que los materiales de PVC son de naturaleza trombogénica y hay pruebas considerables de que el grado de agregación de las plaquetas se debe a la presencia del DEHP en el material y no al propio PVC. Además, la activación del complemento, un proceso asociado con efectos adversos hematológicos, es mayor después de la exposición de la sangre al PVC plastificado con DEHP que a otros polímeros. Cada uno de estos efectos puede tener consecuencias clínicas adversas en los pacientes.

¿Cómo es el proceso de interacción DEHP – Fármaco?

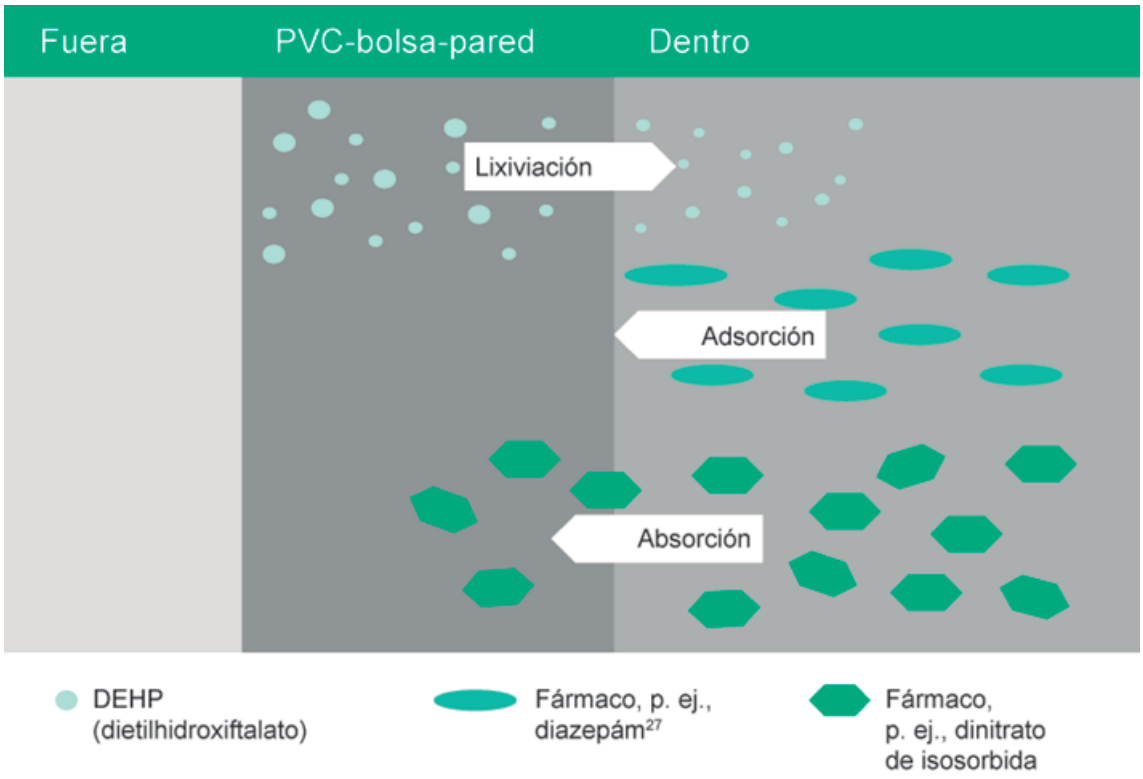
La cantidad de DEHP que filtrará desde un dispositivo médico hacia el organismo depende de la temperatura, del contenido lipídico del líquido y de la duración del

contacto con el plástico. Los pacientes gravemente enfermos o aquellas personas con enfermedades crónicas suelen recurrir con mayor frecuencia a tratamientos con productos médicos, exponiéndose así a niveles incluso más elevados de DEHP.

La sorción es un proceso físico y químico mediante el cual una sustancia se une a otra y es el fenómeno principal por el que podría generarse esta interacción Fármaco-DEHP.

Los casos específicos de sorción son:

- Lixiviación – la sustancia de la pared de la bolsa o tubo migra hacia la solución.
- Adsorción – el fármaco de la solución, p. ej., diazepam, se une a la pared
- de la tubuladura de PVC.
- Absorción – el fármaco de la solución, p. ej. dinitrato de isosorbida, migra hacia el interior de la pared de la tubuladura de PVC.



Este proceso de sorción mencionado puede conducir a dos situaciones. El ingreso

de DEHP en el organismo, con todos los efectos adversos ya mencionados de que esto ocurra. O a la modificación de la dosis de fármaco suministrada al organismo, ante la posibilidad de que este quede retenido en el PVC. La afección de la dosis puede causar un grave problema en el tratamiento de los pacientes.

¿Qué otros fármacos sufren interacciones con el PVC?

Fármacos que sufren procesos de adsorción

Fármaco	Vidrio	PVC	PO	
Nitroglicerina		*		↓10% en 1h. No líneas especiales. FT
Nimodipino		*		Solo líneas PE. FT
Insulina	*	*	*	>adsorción en vidrio
Propofol				Diferencias en las fichas técnicas
Carmustina		*	*	6h TA en SF ↓15% Solo vidrio.LíneasPE
Vinblastina y Vincristina				Estudios contradictorios. No en FT
Clonazepam		*		No FT. (JPharm Clin 1997)
Clordiazepoxido		*		No FT. (Sorción y filtración)
Clormetiazol		*		24h ↓33%
Clorpromazina		*		7 días y ph 7,4 perdidas del 86% .No FT
Diltiazem,Isosorbida, Loracepan.		*		24h a ph neutro perdidas del 11% No comercializados en España
Diazepam		*		48h,Tº amb: 4%

Fármaco	En PVC	En poliolefina (PE y PP)
Calcitriol	50 % de pérdida / 24 h	Estable
Carmustina	65 % de pérdida / 2 h	Pérdida insignificante / 2 h
Clordiazepóxido	Entre el 10-20 % de pérdida / 2 h	Estable
Diazepám	Entre el 80-90 % de pérdida / 24 h	Estable
Heparina	Entre el 15-25 % de pérdida / 1-3 h	Estable
Dinitrato de isosorbida	Entre el 80-90 % de pérdida / 24 h	Pérdida insignificante / 24 h
Nitroglicerina	70 % de pérdida / 24 h	Estable
Tiopental	25 % de pérdida / 8 h	Estable
Warfarina	29 % de pérdida / 8 h	Estable

Fármacos que sufren procesos de Filtración/Migración

Fármaco	Envase	Causa
Amiodarona	PVC	Excipiente con Polisorbato que libera el DEHP a la sol.(Ad)
Docetaxel	PVC	Excipiente con Polisorbato que libera el DEHP a la sol.
Paclitaxel	PVC	Excipiente con Cremophor que libera el DEHP a la sol.
Etoposido	PVC	Excipiente con Cremophor que libera el DEHP a la sol.
Tenoposido	PVC	Excipiente con Cremophor que libera el DEHP a la sol.
Ciclosporina	PVC	Excipiente con Cremophor que libera el DEHP a la sol.
Clordiazepoxido	PVC	Libera pequeñas cantidades de DEHP si se almacena
Miconazol	PVC	Libera pequeñas cantidades de DEHP si se almacena
Lipidos	PVC	Liberan el DEHP

Investigación y desarrollo

PS Anesthesia SA, mediante una extensa investigacion y seguimiento de la actualización de la informacion concerniente al DEHP, logró desarrollar conjuntamente con sus proveedores de PVC, dispositivos medicos completamente libres de DEHP.

De esta manera logramos obtener una materia prima de primera calidad, que posiciona a todos nuestros productos médicos fabricados en un nivel de seguridad máxima para el paciente respecto a este tema.

Se realizaron ensayos con el Instituto Nacional de Tecnología Industrial para determinar el contenido de ftalatos por HPLC en una muestra significativa, y se logró verificar que en los productos de PS Anesthesia SA, todos los ftalatos (incluyendo el DEHP) se encuentran por debajo de los límites aceptados por Farmacopea Argentina 8va Edición.

Se exponen los resultados obtenidos a continuación:

Laboratorio de ensayo acreditado por el OAA con acreditación N° LE 173

Nombre	CAS N°	Marca	Lote
Dibutil ftalato (DBP)	84-74-2	Aldrich	56598MJ
Butilbencil ftalato (BBP)	85-68-7	Aldrich	03405JH
Dietilhexil ftalato (DEHP)	117-81-7	Aldrich	01514TH
Di-n-octilftalato (DnOP)	117-84-0	Fluka	1275158
Diisononil ftalato (DINP)	28553-12-0 y 68515-48-0	Fluka	1212652
Diisodecil ftalato (DIDP)	26761-40-0 y 68515-49-1	Fluka	BCBB9880V

Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Ftalatos	Contenido en la muestra 228-936-01 (expresado en % m/m)
DBP	<0,05
BBP	<0,05
DEHP	<0,05
DnOP	<0,05
DINP (1)	<0,05
DIDP (2)	<0,05

(1) Corresponde a una mezcla de isómeros de ésteres del ácido ortoftálico con alcoholes ramificados de C8, C9, y C10, principalmente C9, DINP.
(2) Corresponde a una mezcla de isómeros de DIDP.

Adjuntos

Se adjuntan los cromatogramas correspondientes a los extractos analizados y solución patrón de ftalatos por HPLC (3 páginas)

Los resultados contenidos en el presente informe corresponden a las condiciones en las que se realizaron las mediciones y/o ensayos.

Fin del Informe

Licenciada Gabriela Fernández

Pablo De Araquistain
Farmacéutico

Ps Anesthesia sa
innovative elements in health