

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Maestría en Ciencias de la Salud Ambiental



“EXPOSICIÓN A FTALATOS EN MUJERES GESTANTES DE
COMUNIDADES DE LA RIBERA DEL LAGO DE CHAPALA”

Tesis profesional para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

Presenta

Q.F.B. Ariana Rodríguez Arreola

Zapopan, Jalisco, México

SEPTIEMBRE 2015



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD AMBIENTAL
En el padrón Nacional de Posgrados de Calidad del CONACYT



MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA SALUD AMBIENTAL

COMITÉ DE TESIS
PRESENTE

Por medio de la presente nos permitimos informar a usted (es) que habiendo revisado el trabajo de Tesis que realizó el (la) pasante:

ARIANA RODRÍGUEZ ARREOLA

Con el título:

"EXPOSICIÓN A FTALATOS EN MUJERES GESTANTES DE COMUNIDADES DE LA RIBERA DEL LAGO DE CHAPALA"

Manifiestamos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para la autorización de impresión y en su caso programación de fecha de presentación y defensa del mismo.


Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva brindar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

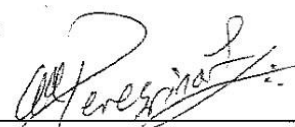
Las Agujas, Zapopan, Jalisco a 8 de Septiembre de 2015



DRA. SILVIA GRACIELA LEÓN CORTÉS
Director del Trabajo de Tesis



ARIANA RODRÍGUEZ ARREOLA
Alumna



DR. ALEJANDRO AARÓN PEREGRINA LUCANO
Co Director

ASESORES



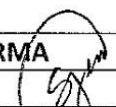
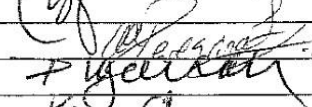
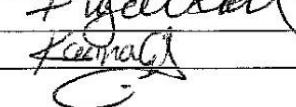

DR. FELIPE DE JESÚS LOZANO KASTEN



M. EN C. ANA KARINA GARCÍA SUÁREZ

Nombre y Firma

Nombre y Firma

| SINODALES | FIRMA |
|--------------------------------------|--|
| DRA. SILVIA GRACIELA LEÓN CORTÉS |  |
| DR. ALEJANDRO AARÓN PEREGRINA LUCANO |  |
| DR. FELIPE DE JESÚS LOZANO KASTEN |  |
| M. EN C. ANA KARINA GARCÍA SUÁREZ |  |

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres y hermanos por el apoyo que siempre me han brindado. A mi hermano Alberto que me ha alentado y puesto el ejemplo de que el estudio es el mejor pasatiempo. A mi directora de tesis, la Dra. Silvia Graciela León Cortés, por su incondicional apoyo para la realización de mi proyecto y quien siempre estuvo al pendiente de mi trabajo para que fuera realizado en el tiempo establecido por la coordinación de la maestría. Gracias al Dr. Felipe Lozano Kasten por haberme permitido ser parte del Proyecto Chapala, cuya vinculación me abrió la puerta para realizar una estancia académica en Albany, Nueva York, donde analicé las muestras de mi trabajo de tesis, las cuales también fueron enviadas por él, además, esto me dio la oportunidad de convivir con científicos tan importantes como el Dr. Kuruntachalam Kannan y el Dr. Masato Honda. Gracias al Dr. Alejandro Aarón Peregrina Lucano por asesorarme tanto en mi proyecto de tesis como en la realización del artículo científico. Gracias a mis maestros Dra. Guadalupe Garibay Chávez, Dr. Arturo Curiel Ballesteros, Dra. Rosa Leticia Scherman Leaño, Dra. Silvia Lizette Ramos de Robles, Dr. Juan Antonio Ortega García, M. en C. Ana Karina García Suárez, porque me dieron las bases para la realización de mi trabajo y aportaron ideas para que éste fuera mejor. Gracias a mis compañeras de la maestría Nayeli, Citlalli, Rebeca e Isabel por su apoyo moral. A Diego Zavala por su apoyo incondicional. Gracias a la Universidad de Guadalajara por permitirme ser parte de ella y tener una profesión tan maravillosa como la de ser Químico Farmacobiólogo que me ha abierto muchas puertas, entre ellas la de ser parte de la Maestría en Ciencias de la Salud Ambiental y poder analizar las muestras de mi proyecto de tesis de maestría. Gracias al pueblo de México que con sus muchos impuestos aportaron para que yo recibiera mi beca durante estos dos años.

ÍNDICE

| | Página |
|--|--------|
| I. Resumen..... | 1 |
| II. Abstract..... | 2 |
| III. Introducción..... | 3 |
| IV. Justificación..... | 5 |
| V. Objetivos..... | 7 |
| 5.1 Objetivo general..... | 7 |
| 5.2 Objetivos específicos..... | 7 |
| VI. Hipótesis..... | 8 |
| VII. Antecedentes..... | 9 |
| 7.1 Primeros plastificantes..... | 9 |
| 7.2 Estudios sobre ftalatos a nivel mundial..... | 10 |
| 7.3 Estudios sobre ftalatos en México..... | 11 |
| VIII. Marco Conceptual..... | 15 |
| 8.1 Salud..... | 16 |
| 8.2 Medio Ambiente..... | 16 |

| | |
|---|----|
| 8.3 Salud Ambiental..... | 17 |
| 8.4 Exposición..... | 17 |
| 8.5 Evaluación de la exposición..... | 18 |
| 8.6 Metabolito..... | 18 |
| 8.7 Disruptores Endócrinos..... | 19 |
| 8.8 Ftalatos..... | 24 |
| 8.9 Metabolismo de los ftalatos..... | 25 |
| 8.10 Uso de los ftalatos..... | 26 |
| 8.11 Regulación del uso de los ftalatos..... | 28 |
| 8.12 Exposición a ftalatos durante el embarazo..... | 29 |
| IX. Metodología..... | 33 |
| 9.1 Diseño de la investigación..... | 33 |
| 9.2 Zona de estudio..... | 33 |
| 9.3 Población de estudio..... | 33 |
| 9.4 Consideraciones éticas..... | 33 |
| 9.5 Métodos..... | 34 |
| 9.6 Tamaño de la muestra..... | 34 |
| 9.7 Criterios de inclusión del expediente..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 9.7.1 Criterios de inclusión de la muestra..... | 34 |
| 9.8 Criterios de exclusión del expediente..... | 35 |
| 9,8,1 Criterios de exclusión de la muestra..... | 35 |
| 9.9 Criterios de eliminación..... | 35 |
| 9.10 Organización del trabajo..... | 35 |
| 9.10.1 Fase 1..... | 35 |
| 9.10.2 Fase 2..... | 36 |
| 9.10.3 Fase 3..... | 36 |
| 9.10.4 Fase 4..... | 36 |
| 9.11 Instrumentos utilizados..... | 36 |
| 9.12 Cromatografía..... | 37 |
| 9.12.1 Cromatografía de líquidos..... | 38 |
| 9.13 Espectrometría de masas..... | 38 |
| 9.14 Procedimiento..... | 40 |
| X. Descripción de la población de estudio..... | 42 |
| 10.1 Chapala..... | 42 |

| | |
|---|----|
| 10.2 Jocotepec..... | 44 |
| 10.3 El Molino..... | 46 |
| XI. Recursos Humanos y Financieros..... | 47 |
| XII. Resultados..... | 48 |
| 12.1 Objetivo 1..... | 48 |
| 12.2 Objetivo 2 | 49 |
| 12.3 Objetivo 3..... | 51 |
| XIII. Discusión..... | 59 |
| XIV. Conclusiones..... | 64 |
| XV. Bibliografía..... | 66 |
| Anexo I. Operalización de variables..... | 74 |
| Anexo II. Cuestionario para Exposición Prenatal a Ftalatos..... | 76 |
| Anexo III. Consentimiento informado..... | 78 |

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

| | Página |
|---|--------|
| Figura 1. Órganos que forman el sistema endócrino..... | 21 |
| Figura 2. Mecanismo de acción de un disruptor endócrino..... | 23 |
| Figura 3. Estructura química general de los ftalatos..... | 25 |
| Figura 4. Adición de los ftalatos al polímero rígido..... | 25 |
| Figura 5. Estructura química de algunos ftalatos..... | 28 |
| Figura 6. Desarrollo de los órganos en el humano..... | 31 |
| Figura 7. Ubicación de la población de Chapala..... | 43 |
| Figura 8. Ubicación de la población de Jocotepec..... | 44 |
| Figura 9. Ubicación de la población de El Molino, Jocotepec..... | 46 |
| Tabla 1. Estructura química de los ftalatos más comunes y sus usos.... | 27 |
| Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio..... | 48 |
| Tabla 3. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en orina de mujeres de la Ribera de Chapala..... | 52 |
| Tabla 4. Concentración media de metabolitos de ftalatos en muestras de orina por comunidad..... | 53 |
| Tabla 5. Concentración (ng/mL) de 17 metabolitos de ftalatos en muestras de orina de mujeres gestantes de tres comunidades del Lago de Chapala..... | 57 |

| | |
|---|----|
| Tabla 6. Comparación de la concentración de metabolitos de ftalatos en muestras de orina (mediana ng/mL) entre este estudio con otros países..... | 59 |
| Gráfica 1. Frecuencia de metabolitos de ftalatos en la población gestante de Chapala..... | 49 |
| Gráfica 2. Frecuencia de metabolitos de ftalatos en la población gestante de Jocotepec..... | 50 |
| Gráfica 3. Frecuencia de metabolitos de ftalatos en la población gestante de El Molino, Jocotepec..... | 51 |
| Gráfica 4. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en la población de Chapala..... | 55 |
| Gráfica 5. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en la población de Jocotepec..... | 55 |
| Gráfica 6. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en la población de El Molino, Jocotepec..... | 56 |

I. RESUMEN

Actualmente es casi imposible imaginar un mundo sin plásticos ya que se considera material ideal para fabricar infinidad de objetos. Algunas veces se le adicionan plastificantes como ftalatos para convertirlos en suaves y flexibles, y utilizarlos en la fabricación de juguetes y otros productos para bebés, en cosméticos como esmaltes para uñas, cremas suavizantes para la piel y otros artículos de uso cotidiano (Bustamante et al., 2001; Green et al., 2005).

A pesar de que fueron considerados de baja toxicidad en la industria, en años recientes estas sustancias químicas han sido motivo de estudio ya que se han encontrado efectos de disrupción endócrina en la población, pues al no estar ligados químicamente a la matriz plastificante, los ftalatos pueden abandonar el material y provocar daños a la salud y al ambiente (Hygiene and Toxicology, 1993-1994; Buck et al., 2013; Tye et al., 2014).

Como su exposición es múltiple, la mujer en etapa gestante se vuelve más susceptible debido a que se ha comprobado que los ftalatos son capaces de atravesar la barrera placentaria causando diversos efectos en el feto, se ha asociado con abortos y partos prematuros, cáncer de mama, endometriosis entre otros (Tye et al., 2014; Whyatt et al., 2012; Robin et al., 2012), además, diversos estudios han comprobado que la mujer suele tener concentraciones más altas de ftalatos que los hombres por el uso de cosméticos (Tamarra et al., 2012).

Puesto que en México no existe regulación sobre el uso de los ftalatos se consideró de relevancia realizar un estudio para determinar y cuantificar metabolitos de ftalatos en mujeres gestantes de las localidades de Chapala, Jocotepec y El Molino a través de cromatografía de líquidos acoplado a masas en muestras de orina, encontrando que el 100% de ellas contenían metabolitos de dichas sustancias, mostrando las concentraciones más altas el metil etil ftalato (mEP), relacionado con endometriosis (Germaine et al., 2013).

II. ABSTRACT

Actually, it is almost impossible to imagine a world without plastics because it is considered ideal for making countless objects. It is sometimes added plasticizers as phthalates to make plastics softer and flexible and use in the manufacture of toys and other baby products, cosmetics as nail polish, body moisturisers, and other items of daily use (Bustamante et al., 2001; Green et al., 2005).

Although phthalates were considered of low toxicity in the industry, in recent years these chemicals have been studied since found evidence of endocrine disruption in the population, because phthalates are not chemically bound to plasticizer matrix and leave the material, causing damages to health and environment (Hygiene and Toxicology, 1993-1994; Buck et al., 2013; Tye et al., 2014).

Because the exposure is multiple, pregnant women are more susceptible, it has been found that phthalates are able to cross the placental barrier causing various effects on the fetus, it has been associated with abortions and premature births, breast cancer, endometriosis, etc (Tye et al., 2014; Whyatt et al., 2012; Robbin et al., 2012) further some studies have found that women tend to have higher concentration of phthalates than men for the use of cosmetics (Tamarra et al., 2012).

Since in Mexico there is not regulation of the use of phthalates, was considered relevant conduct a study to identify and quantify phthalate metabolites in pregnant women from Chapala, Jocotepec and El Molino through high liquid chromatography and mass spectrometer in urine samples, and were found 100% of them contained metabolites of such substances, showing the highest concentration methyl ethyl phthalate (mEP) associated with endometriosis (Germaine et al., 2013).

III. INTRODUCCIÓN

Hoy en día la mayoría de los objetos que nos rodean están hechos de plástico, ya que por sus características físicas lo convierten en el material ideal para fabricar un sinnúmero de cosas. Es un polímero rígido, con largas cadenas de carbono que son moldeadas con una forma determinada al aplicar calor y presión. Sin embargo en ocasiones se hace necesaria la adición de plastificantes como ftalatos para hacer al plástico suave y flexible, sobre todo cuando se trata de la fabricación de juguetes, mordedores entre otros productos para bebés (Bustamante et al., 2001).

En la década de 1990, los ftalatos fueron considerados de baja toxicidad en la industria (Hygiene and Toxicology 1993-1994), sin embargo se han realizado estudios que comprueban lo contrario, pues se han encontrado efectos adversos en la población, ya que al no estar ligados químicamente a la matriz plastificante, los ftalatos pueden abandonar el material y provocar daños a la salud y al ambiente. Es preocupante ignorar las consecuencias de estar en contacto con estas sustancias, debido a que la cantidad de aplicaciones de los materiales plásticos no se detiene, siendo indiscriminadamente utilizados a pequeña y gran escala, incluso incursionando en campos dominados tradicionalmente por el metal y el vidrio (Bustamante et al., 2001).

Se está expuesto desde el recipiente que utilizamos para conservar los alimentos hasta en la aplicación de diversos cosméticos como tintes para cabello, esmaltes para uñas, cremas para suavizar la piel, entre otros artículos de uso personal como champús, perfumes y colonias, ropa, y diversos objetos de uso cotidiano. Cabe señalar que una población vulnerable a estas sustancias son principalmente las mujeres embarazadas, debido a que se ha comprobado que los ftalatos son capaces de atravesar la barrera placentaria causando diversos efectos en el feto, cuyo organismo está en pleno desarrollo. Recientes

investigaciones han coincidido en que muchas de las enfermedades en la vida adulta relacionadas con las hormonas se deben a la exposición de estas sustancias en etapa intrauterina (Olea, 2012; Bustamante et al., 2013; Whyatt et al., 2009).

La exposición en las mujeres en etapa gestante suele suceder en el hogar, pues ahí es donde pasa la mayor parte del día, estando en contacto con aromatizantes, objetos como cortinas de baño, sillas de plástico, guantes de limpieza, utensilios de cocina, y principalmente en la alimentación, con el uso de recipientes de plástico para contener, guardar y calentar alimentos, ya que al estar en contacto con el calor, los ftalatos abandonan la matriz plástica, poniéndose en contacto directo con los alimentos. A esto se suma la cantidad de cosméticos que utilizan para su cuidado personal (Bustamante et al., 2001; Whyatt et al., 2009).

Para demostrar la presencia de ftalatos en las comunidades de la Ribera del Lago de Chapala, se tomó una muestra de orina del tercer trimestre de embarazo a 90 mujeres de las localidades de Chapala, Jocotepec y El Molino y se determinó la presencia y cuantificación de metabolitos de ftalatos por medio de la técnica analítica de cromatografía de líquidos con espectrometría de masas, donde se realizó una separación cromatográfica como consecuencia de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en fase móvil y estacionaria permitiendo saber con precisión si existe presencia de metabolitos de ftalatos y conocer la cantidad presente en muestras de orina (Sharapin, 2000).

IV. JUSTIFICACIÓN

Siendo México un país productor de PVC plastificado y agregando que no existe ningún control para el uso de ftalatos en nuestro país, es importante considerar la salud de la mujer embarazada.

Es evidente que los plásticos han ido transformando tanto los hogares como los ambientes debido a la gran cantidad de aplicaciones a los que se ha destinado y abarcando cada vez más áreas en nuestro entorno. Para obtener las características de maleabilidad, flexibilidad, suavidad, entre otras, se le han adicionado los ftalatos, que han sido utilizados principalmente como plastificantes de diversos materiales, algunos de ellos utilizados en la fabricación de bolsas para sangre o hemodiálisis o empaques para comida. También han sido empleados como componentes de fluidos eléctricos, como ingredientes inertes en plaguicidas, como agentes de prueba en sistemas de filtración de aire, así como en la formulación de cosméticos, repelentes de insectos, perfumes, jabones, detergentes, tintas, lacas, aceites, lubricantes, durante el proceso de manufactura del papel, plaguicidas, películas fotográficas, cables y adhesivos (Bustamante et al., 2001).

Los plastificantes no se unen químicamente al material plástico, se mueven en la matriz del polímero e imparten la flexibilidad y otras características modificando el tipo y cantidad del plastificante. Como consecuencia, estos plastificantes llamados ftalatos han sido motivo de diversos estudios que han demostrado su toxicidad, posibilitando la disminución progresiva del consumo de ftalatos mediante legislaciones restrictivas en algunos países (SRI, 1996) cuando se trata de la fabricación de juguetes, chupones y teteras en recién nacidos, aunque paradójicamente, las aplicaciones médicas representan un mercado creciente, aumentando su uso en los últimos 30 años constituyendo más del 25% de todo el plástico usado en productos médicos (Huber et al., 1996).

Debido a la infinidad de aplicaciones a las que se destinan los ftalatos, la población en general está expuesta a ellos, siendo las mujeres embarazadas y los niños los grupos más susceptibles. La exposición en la mujer sucede generalmente al usar todo tipo de cosméticos como perfumes, tintes para cabello, cremas, esmaltes para uñas, maquillajes, sombras, rímel, delineador, entre otros productos de aseo personal, y en el hogar, principalmente en la alimentación, ya que debe considerarse la costumbre de los estratos sociales bajos de comer en recipientes plásticos, los cuales por añadidura son fabricados por industrias que no cuentan con un control sobre dichos materiales y son vendidos aparentemente sin restricción en mercados populares a precios accesibles (Bustamante et al., 2001; Whyatt et al., 2009). Esto ha sido motivo de preocupación debido a que se ha documentado que el uso de productos que contienen ftalatos se relacionan con posibles abortos y partos prematuros entre otros problemas en la salud de las mujeres gestantes (Tye et al., 2014).

Por lo anterior, este proyecto consideró importante determinar la exposición a ftalatos en comunidades del noroeste de la Ribera del Lago de Chapala, además de que ésta área cercana al lago se ha convertido en una zona de agricultura protegida, consumiendo grandes cantidades de plástico para la construcción de naves agrícolas, generando contaminación ambiental por la liberación de ftalatos, pues se sabe que éstas sustancias pueden contaminar aire (546 ton/día), agua (5987 ton/día) y suelo (15487 ton/día) (Rank, 2005).

De ahí surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los metabolitos de ftalatos y en qué concentración están presentes en la orina de mujeres gestantes de las comunidades de la Ribera del Lago de Chapala, Jalisco?

Para responder esta pregunta se utilizaron muestras de orina del tercer trimestre de embarazo y se analizaron con la técnica de cromatografía de líquidos con espectrometría de masas.

V. OBJETIVOS

5.1 General

- Determinar la exposición ftalatos en muestras de orina de mujeres gestantes en comunidades de la Ribera del Lago Chapala por sus interacción con objetos plastificados en su vida cotidiana.

5.2 Específicos

- Describir socio-demográficamente a la población de estudio.
- Identificar cuál metabolito de ftalato está presente en la orina del tercer trimestre de embarazo de las mujeres de la Ribera del Lago de Chapala.
- Cuantificar los metabolitos de ftalatos presentes en la orina del tercer trimestre de embarazo de las mujeres de la Ribera del Lago de Chapala.

VI. HIPÓTESIS

La interacción con objetos plastificados en la vida cotidiana contribuye a que las mujeres gestantes de esta región estén expuestas a ftalatos.

VII. ANTECEDENTES

7.1 Primeros plastificantes

En los años cuarenta durante la Segunda Guerra Mundial se dio a conocer el PVC convirtiéndose en el mayor producto en la industria de los plásticos con la adición de polietilenglicol y ácido tereftálico, asignándoles gran cantidad de aplicaciones como la fabricación de peines, cepillos de dientes, ropa, etcétera. Con el transcurso de los años aparecieron nuevas formas de hacer comercio con productos de uso cotidiano. Ejemplo de ello sucedió en las décadas de los setentas y ochentas en las “súper tiendas” que empezaron a sustituir las bolsas de papel usadas para las compras de los clientes por bolsas de polietileno plastificado, y poco después el reemplazo de los vasos de cartón por los vasos de poliestireno con el lema de “úsenlo y tírenlo”, además de que las fibras sintéticas de plástico desplazaron al algodón en la fabricación de pañales y toallas sanitarias empezando a invadir en forma desmedida el mercado. Sin embargo, nunca se pensó que el ácido tereftálico podría desprenderse de la matriz plastificante y causar serios daños a la salud de la población comportándose como un disruptor endócrino (Vega, 2011).

En los años 60's con la publicación del libro *Primavera Silenciosa* de Raquel Carson ya se advertía la desaparición de varias familias de aves debido a la acción de ciertos tóxicos y de la posible trascendencia que esto podría tener sobre los seres humanos. Posteriormente, basándose en diversas investigaciones, se siguió la pista de defectos congénitos, sexuales, y defectos en la reproducción de poblaciones silvestres, dando como origen del problema a que existían sustancias químicas que suplantaban a las hormonas naturales, trastornando los procesos de reproducción y desarrollo (Carson, 1962; INMA, 2012).

Entre esas sustancias tóxicas que actúan como si fueran hormonas se encuentran diversos plaguicidas, fenoles, dioxinas, furanos, así como otros grupos de sustancias químicas muy utilizadas como los ftalatos, empleados para que los plásticos sean difíciles de romper, aumenten su flexibilidad y durabilidad además de productos para el cuidado personal (jabones, champús, perfumes, cremas, lacas, etcétera) (Lington et al.,1997).

7.2 Estudios sobre ftalatos a nivel mundial

El creciente interés por los ftalatos ha sido el resultado de investigaciones principalmente de ambientalistas y científicos en salud, cuyas consecuencias han sido que algunos gobiernos como Estados Unidos hayan tomado acciones regulatorias para su uso (Keller, 1999) retirando del mercado en el 2008 juguetes y productos para el cuidado de niños (sonajas, chupones, mordederas) que contenían más de 0.1% de ciertos ftalatos. La Agencia de Protección al Ambiente (EPA) del estado de California, considera peligrosos: di etil hexil ftalato, di butil ftalato, di isodecil ftalato, di isononil ftalato, y di-n- octil ftalato (SCDJ, 2011). Situación similar sucedió en Europa donde han restringido el uso de ftalatos en algunos productos para bebés, cosméticos, fragancias y plásticos para entrar en contacto con los alimentos. Quizá la mayor preocupación por exposición de estas sustancias es debido a que la población se encuentra en contacto cotidiano con ellas, siendo las mujeres embarazadas de las poblaciones más vulnerables, puesto que dichas sustancias pueden pasar por la placenta al feto, provocando posibles daños irreversibles a su salud (Olea, 2012).

Su uso excesivo se debe principalmente a que a nivel mundial los ftalatos eran considerados una de las sustancias menos tóxicas en la industria puesto que decrece su toxicidad conforme incrementa su peso molecular (Encyclopedia of Occupational Health and Safety, 1984). Sin embargo actualmente se han observado efectos biológicos en animales de laboratorio como ratones y ratas, donde se distinguieron pequeñas alteraciones en los parámetros clínicos hematológicos y urinarios, así como la proliferación de peroxisomas hepáticos

principalmente de ftalato de mono-2-etilhexilo hidroxilácido (Lin li, 1987; Lington et al.,1997).

7.3 Estudios sobre ftalatos en México

En México los primeros estudios comenzaron al final de la década de los noventas (1999) cuando Green Peace solicitó a la Secretaría de Salud retirar del mercado nacional productos infantiles de uso oral que contenían ftalatos, fue entonces cuando se empezó a investigar a fondo sobre sus propiedades y sus posibles riesgos a la salud humana, aunque para esos años aún no se contaba con ningún método para cuantificar e identificar su concentración. Posteriormente, se realizaron estudios en animales de laboratorio como ratas y ratones, conejos y en otros casos primates para conocer los efectos de los metabolitos mono-2etilhexilo hidroxilácido (FMEH) y 2-etilhexanol mostrando diferencias importantes en el metabolismo, dependiendo de la especie experimentada, cuya actividad fue medida en hígado y riñón de ratas y pulmón de conejo, siendo excretadas las sustancias a través de la orina sin mostrar bioacumulación aparente (Bustamante et al. 2001).

En el 2004 Bustamante y colaboradores realizaron un estudio para determinar la prevalencia en el uso de productos infantiles de uso oral en menores de tres años, así como determinación de la concentración de ftalatos. Los resultados fueron que las concentraciones encontradas en estos productos estaban dentro de los límites reportados en otros países, sin embargo destaca en dicho estudio que los varones menores a 18 meses pertenecientes a estratos sociales bajos mostraron mayor uso de juguetes orales, por lo tanto más expuestos a los ftalatos.

En ese mismo año se realizó un estudio (Rojas 2004) cuyo objetivo fue determinar si una dieta con elevado contenido de lípidos puede favorecer la absorción de los ftalatos en el organismo incrementando de esta forma las lesiones en los tejidos internos. Para esto fueron establecidas las técnicas

analíticas para la preparación de muestras para la posterior detección y cuantificación de los ftalatos por medio de cromatografía de gases en envases, dietas, fluidos biológicos y tejidos. Se diseñaron las dietas empleadas en el estudio de toxicidad subcrónico para evitar cualquier efecto que no fuera atribuible a la presencia de los ftalatos.

Se realizaron ensayos de toxicidad aguda (LD50), vía oral, en la rata Wistar para BBP, DNOP y DEHP, para establecer las dosis que fueron empleadas en el estudio de toxicidad subcrónico. Este último se llevó a cabo durante 90 días y al término del mismo, se sacrificó a los animales. Se extrajeron hígado, riñón y gónadas, para realizar un análisis histopatológico. Se realizó un análisis de la actividad enzimática en el suero de los animales para confirmar algún daño en hígado o riñón.

Los resultados revelaron cantidades cercanas a las 27000 ppm, de dietil hexil ftalato (DEHP). El análisis estadístico de los pesos relativos de hígado, riñón y gónadas, en conjunto con las observaciones histopatológicas y el análisis de la actividad enzimática revelaron que una dieta con elevado contenido de lípidos incrementó el efecto tóxico de los ftalatos. La confirmación de la presencia de DEHP en un tipo de envases para alimentos, aunado al hecho de que una dieta alta en lípidos incrementa la toxicidad de los ftalatos, pone en alto riesgo toxicológico a la población mexicana debido a la carencia de regulaciones nacionales relativas al tema.

Después se planteó determinar si los plásticos empleados en procedimientos médicos invasivos exponen a los niños recién nacidos a ftalatos a niveles mayores que los observados en la población general. Para esto se midieron las concentraciones urinarias de los metabolitos de los ftalatos más comúnmente empleados, mostrando elevados niveles de exposición en el grupo de recién nacidos sometidos a tratamientos en terapia intensiva neonatal que los niños que estaban en cuneros, debido al contacto con materiales de plásticos del hospital (Bustamante et al., 2005).

Otro estudio relacionó la exposición prenatal a metabolitos de ftalatos con la distancia ano-genital en varones recién nacidos en el estado de México encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la exposición prenatal a metil-benzil-ftalato (MBzP) y una reducción en la longitud del pene estirado ($P < 0.05$) y el ancho del pene ($P > 0.01$) y en la reducción de la distancia entre el centro del ano a la base posterior del pene ($P = 0.001$) por exposición a metil etil ftalato (MEP) (Bustamante et al., 2008).

En el caso de las mujeres embarazadas, los primeros estudios realizados fueron en 1999 por Tavacova et al., quienes encontraron diferencias significativas en la exposición de las mujeres que vivían alrededor de una fábrica de plastificantes y mujeres que estaban lejos de esa zona. La relevancia de este estudio fue que hasta ese momento se consideró de poca importancia la exposición a ftalatos por inhalación.

Posteriormente se han estado realizando diversos estudios cuyo fin han sido demostrar la toxicidad silenciosa de estas sustancias químicas sobre la salud de la población. Algunas investigaciones han demostrado que la exposición de los ftalatos durante el embarazo está estrechamente relacionada con la duración de la edad gestacional, ya que se ha visto que puede ocurrir una interrupción en el ciclo normal de embarazo, incluso, está asociado con abortos cuando la exposición sucede durante el primer trimestre de embarazo (Tye et al., 2014, Whyatt et al., 2012). Se dice que altas concentraciones de metabolitos de mono etil hexil ftalato en la orina de mujeres embarazadas se relaciona con el decremento en el desarrollo mental y psicomotor en el feto, afectando su comportamiento en la infancia, especialmente en las niñas (Whyatt et al., 2012; Téllez et al. 2013; Bustamante et al., 2012). Otros estudios han mostrado que la exposición prenatal a estas sustancias reduce la distancia ano-genital en niños además de trastornos en la reproducción (Suzuki et al., 2012).

Un trabajo del proyecto INMA (2012) analizó la presencia de 11 ftalatos y nueve fenoles en la orina recogida en el tercer trimestre de embarazo de 120

madres, así como en 30 niños de cuatro años de edad. El resultado fue que 84% de las muestras de las mujeres, y el 100% de las de los niños contenían estas sustancias, confirmando así que la exposición es generalizada e inadvertida.

En otro estudio realizado en Italia, se tomaron muestras de cordón umbilical para medir la exposición a ftalatos a través de la sangre en 88 mujeres embarazadas. Se pidieron datos sobre la edad gestacional y se midió y pesó a los bebés recién nacidos. Los resultados mostraron que 74 mujeres (88.1%) tenían concentraciones de más de 1µg/mL de metabolitos de ftalatos, además de que la edad gestacional de estas mujeres fue más corto en comparación con las mujeres que no contenían estas sustancias en sangre (Latini et al., 2003).

VIII. MARCO CONCEPTUAL

8.1 Marco conceptual

8.1.1 Salud

8.1.2 Medio Ambiente

8.1.3 Salud ambiental

8.1.4 Exposición

8.1.5 Evaluación de la Exposición

8.2 Metabolito

8.3 Disruptores endocrinos

8.3.1 Ftalatos

8.3.2 Uso de los ftalatos

8.3.3 Exposición a ftalatos durante el embarazo

8.3.4 Regulación de los usos de ftalatos

8.4 Descripción de la población

8.1 Salud

Este proyecto de investigación está cimentado en el área de la salud ambiental, por lo que es importante conocer el concepto por separado de salud y ambiente. Una de las definiciones a mi punto de vista más acertadas de salud está la de Hernán San Martín (1981) quien la ha definido como “una noción relativa a criterios subjetivos de adaptación biológica, mental y social que traduce un estado de tolerancia y compensación física, mental y social, fuera de cualquier otro estado percibido por el individuo o grupo, es una manifestación de enfermedad”. Feito (1996) dijo que “la salud puede ser entendida como un estado de equilibrio no solamente físico, sino también psíquico y espiritual. Es uno de los anhelos más esenciales del ser humano, y constituye la cualidad previa para poder satisfacer cualquier otra necesidad o aspiración de bienestar y felicidad. En un sentido más amplio, Lalonde (1974) ubicó este concepto en cuatro grandes categorías de factores determinantes: estilo de vida, medio ambiente, biología humana y organización de los servicios de salud. Aquí ya incluye el medio ambiente.

8.2 Medio Ambiente

De acuerdo a Maya (1995) “se entiende por medio ambiente al entorno que afecta y condiciona especialmente las circunstancias de vida de las personas o la sociedad en su conjunto. Comprende el conjunto de valores naturales, sociales y culturales existentes en un lugar y un medio determinado, que influyen en la vida del ser humano y en las generaciones venideras. Es decir, no se trata sólo del espacio en el que se desarrolla la vida, sino que también abarca seres vivos, objetos, agua, suelo, aire y las relaciones entre ellos, así como elementos tan intangibles como la cultura”.

8.3 Salud Ambiental

De acuerdo con la Ley Orgánica del Ambiente de la República Bolivariana de Venezuela (2006) la ha definido como “un conjunto o sistema de elementos de naturaleza física, química, biológica o socio cultural, en constante dinámica por la acción humana o natural, que rige y condiciona la existencia de los seres humanos y demás organismos vivos, que interaccionan permanentemente en un espacio y tiempo determinado”.

La salud ambiental, se concibe como un campo del conocimiento que estudia la salud de las comunidades humanas y silvestres, que interactúan en un territorio entendidos estos como sistemas complejos y dinámicos en donde coinciden aspectos científicos, económicos, culturales, políticos, jurídicos, de salud pública y desarrollo humano. La salud ambiental analiza las interacciones de las comunidades, reconocen factores de estrés y degradación como mecanismos desequilibrantes de los ecosistemas y paisajes, la calidad de vida y el desarrollo sustentable; desde este campo se generan propuestas para desacelerar la tendencia de la degradación y contaminación ambiental, prevenir y controlar las amenazas a la salud humana y restaurar las condiciones que mantienen el equilibrio y dan certidumbre a las comunidades y territorios para hacerlos habitables y sostenibles (MCSA, 2002).

8.4 Exposición

Las personas están expuestas a una variedad de agentes potencialmente dañinos para la salud a través del aire que respiran, el alimento que ingieren, las superficies que ellos tocan y los productos que usan durante el transcurso de su vida. Un importante aspecto en salud pública es la prevención o reducción de la exposición a los agentes del medio ambiente que contribuyen, ya sea directamente o indirectamente o incrementar las tasas de muerte prematura, enfermedad o disconfort (IPCS, 2000).

8.5 Evaluación de la exposición

Para conocer si en una población existe exposición por algún contaminante se utilizan los datos generados a través de diferentes disciplinas, que nos permiten esclarecer: quién se expone, a qué agentes, a qué cantidad de estos agentes, por cuánto tiempo y bajo qué condiciones. Para su evaluación se debe tener en cuenta:

- a) La magnitud. Se establece a partir de la medición o la estimación de la cantidad del agente contaminante que se encuentra en las superficies de intercambio del cuerpo humano con el medio externo (tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y piel), durante un lapso específico. A esta cantidad se le llama concentración o dosis de exposición.
- b) Frecuencia y duración. El análisis integral de la exposición, indica la exposición promedio en periodo dado. Generalmente se obtienen promedios aritméticos para periodos que van de 1 a 24 horas (OMS, 2000).

En el caso de los ftalatos, la exposición es medida a través de sus metabolitos, los cuales son desechados en orina 24 horas después de la exposición (Bustamante et al., 2001).

8.6 Metabolito

Se le llama así a cualquier sustancia producida durante el metabolismo (digestión u otros procesos químicos corporales). Se sigue la siguiente ruta metabólica:



A, B, C, D, E son los metabolitos; el primer metabolito de la ruta (**A**) suele denominarse sustrato, el último (**E**) producto y el resto (**B, C, D**) metabolitos intermediarios (RAE, 2001).

8.7 Disruptores endocrinos

Vivimos en un mundo en el que los productos químicos artificiales son parte de la vida cotidiana. Algunos de estos contaminantes químicos pueden afectar al sistema endocrino, y como tal pueden interferir en procesos hormonalmente controlados de los seres humanos y la vida silvestre. Desde el 2002 se han realizado diversas investigaciones que han proporcionado nueva información acerca de los mecanismos por los que las sustancias químicas ambientales pueden interferir con las acciones de las hormonas, el grado en que nuestro medio ambiente está contaminado con estos productos químicos, y la relación entre la exposición a sustancias químicas y sus consecuencias en la salud de los seres humanos y la fauna silvestre (WHO, 2012).

Para entender las alteraciones endocrinas, se debe entender las características básicas del sistema endocrino, si un disruptor endocrino es una sustancia química exógena que altera la función (es) del sistema endocrino y ello causa efectos adversos a la salud, es importante tener en cuenta el papel de la acción de las hormonas en el desarrollo y la fisiología adulta como el fondo para entender tanto el potencial para la salud como las consecuencias en una población (humanos o la vida silvestre) y las formas en que podemos observar esta actividad en sistemas experimentales y en epidemiología humana (IPCS, 2002). Una hormona es una sustancia química secretada hacia la circulación en cantidades pequeñas y transportada a tejidos. Estas hormonas se transportan en el líquido extracelular a todas las partes del cuerpo para regular las funciones celulares, por ejemplo, la hormona tiroidea aumenta la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas de todas las células, con lo que se facilita el ritmo de la actividad corporal, mientras que la insulina controla el metabolismo de la glucosa, las hormonas corticosuprarrenales controlan el ion sodio, el ion potasio y el metabolismo proteico y la hormona paratiroidea controla el calcio y el fosfato en el hueso (Guyton, 2011) . El sistema nervioso regula numerosas actividades

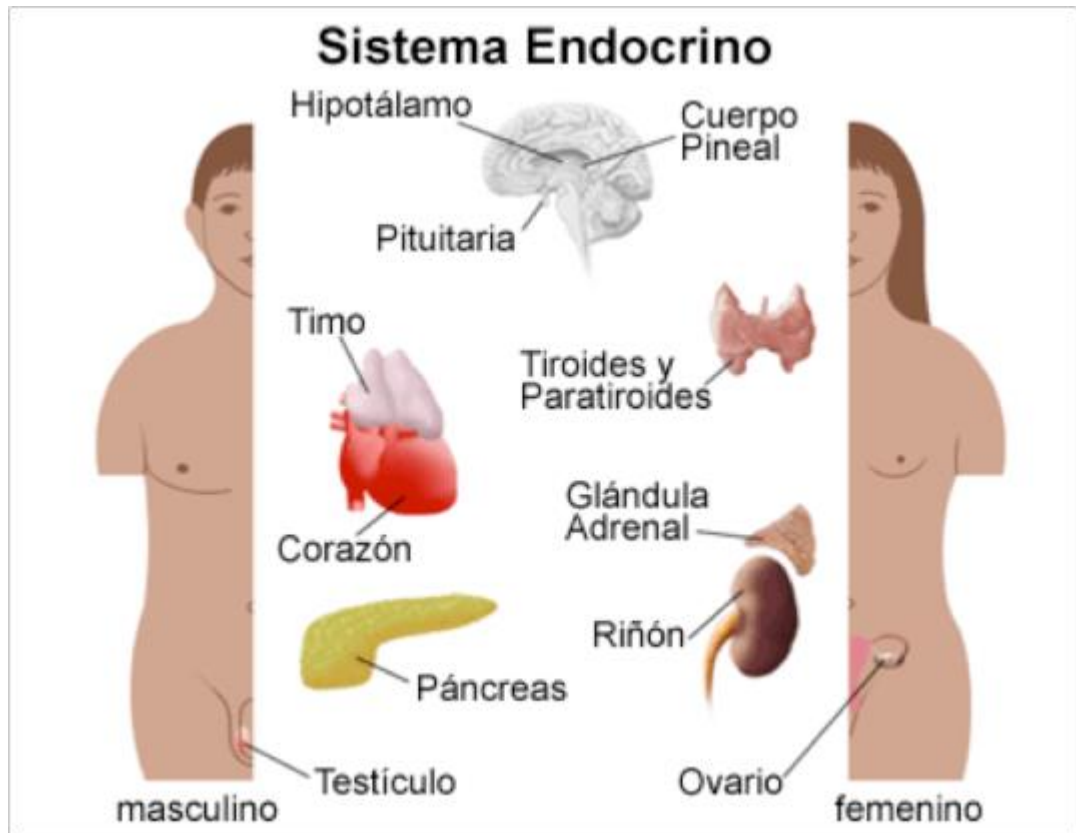
musculares y secretoras del organismo, mientras que el sistema hormonal regula muchas de las funciones metabólicas.

En general, existen dos vías por las que un producto químico podría interrumpir la acción hormonal: una acción directa en un complejo de proteínas de receptores hormonales, o una acción directa sobre una proteína específica que controla algún aspecto del control de la entrega de la hormona en el lugar adecuado en el momento adecuado. Esto podría ser una proteína que está implicada en la producción de hormonas, un transportador importante (por ejemplo, sodio/yoduro), o una proteína portadora (proteína de unión por ejemplo cortisol). Por lo tanto, un producto químico podría bloquear la síntesis de una hormona, como resultado de que los niveles en sangre, la hormona aumenta o disminuye. El impacto en la acción de aguas abajo de esa hormona probablemente sería la misma que la situación en la que los niveles hormonales se cambian debido a la enfermedad o defecto genético en el que la síntesis de hormonas se inhibe o estimula. En contraste, si una sustancia química interactúa directamente con un receptor de la hormona, a continuación, los efectos podrían ser bastante complejos (WHO, 2012).

El mecanismo por el cual un producto químico interrumpe la acción hormonal tiene un impacto muy grande en el patrón de los efectos que cabe esperar de observar. Son una serie de glándulas de secreción interna que secretan hormonas directamente en la sangre para regular varias funciones del cuerpo. La definición de hormona es una molécula producida por una glándula endocrina que viaja a través de la sangre para producir efectos sobre las células y tejidos distantes (Melmed et al., 2002). Las glándulas endocrinas incluyen la glándula pituitaria en la base del cerebro, la glándula tiroides en el cuello, las glándulas suprarrenales en el abdomen junto a los riñones, las gónadas y ciertas partes del páncreas. Además de estas glándulas endocrinas especializadas, muchos otros órganos que forman parte de otros sistemas del cuerpo, tales como el corazón, la grasa corporal, músculo, hígado, los intestinos y los riñones (tienen

funciones secundarias endocrinas y también secretan hormonas) Véase figura 1 (WHO, 2012).

Figura 1. Órganos que forman el sistema endocrino



Fuente: WHO, 2012

Los efectos de las hormonas están mediados por proteínas específicas llamados receptores. Sin receptores, las hormonas no pueden ejercer sus efectos hormonales. Las hormonas esteroides son llevadas a través de la sangre por un "portador" específico de proteínas, y es capaz de entrar en las células de forma pasiva e interactuar con los receptores dentro de las células. En contraste, la proteína y la amina (hormonas) no pueden entrar en las células de forma pasiva, por lo que los mecanismos específicos deben estar en su lugar para permitir que estas hormonas afecten a su objetivo, órganos y células y esto generalmente implica interacciones con receptores de membrana celular asociada en el exterior

de la célula. Las hormonas tiroideas son las únicas que actúan sobre los receptores dentro de las células, pero requieren de proteínas específicas de transporte para acceder en el interior de una célula, a diferencia de las hormonas esteroideas (IPCS, 2002).

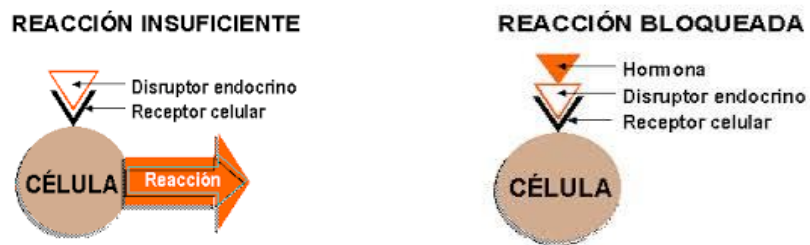
Las hormonas producen efectos actuando sobre proteínas especializadas llamados receptores, que atraen y se unen a hormonas específicas. Los receptores hormonales proporcionan especificidad a las acciones de la hormona, tanto en términos del tiempo y el lugar de la acción hormonal. Los receptores de hormonas son siempre limitados en su abundancia y causan efectos limitados y específicos aguas abajo de la unión de la hormona. Las hormonas no actúan en todas las células debido a que sus receptores no se encuentran en todas las ellas. Tampoco actúan en todo momento durante el ciclo de vida debido a que sus receptores se encuentran sólo en momentos específicos durante el desarrollo o en la edad adulta. Es importante destacar que las hormonas no actúan de la misma forma en todas las células, ni en la misma célula en diferentes momentos del desarrollo. En algunos casos, múltiples tipos de receptores median las acciones de una única hormona. Por ejemplo, hay dos clases de receptores para las hormonas tiroideas ($TR\alpha$ y $TR\beta$), y que tienen diferentes patrones temporales y espaciales de expresión. La distribución espacial de los receptores de hormonas puede variar ampliamente y esto representa el grado en que la hormona tiene efectos. Por ejemplo, los receptores de insulina se encuentran en todo el cuerpo y esto explica la capacidad de la insulina para afectar todos los tejidos (WHO, 2012).

Estos mecanismos naturales de las hormonas se ven afectados por la acción de agentes llamados disruptores endocrinos, que son sustancias exógenas que alteran la función (es) del sistema endocrino y en consecuencia provoca efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su progenie, o (sub) poblaciones (las hormonas de reproducción) (CCE, 2002).

En 1996, Colbron y colaboradores definieron el término disrupción endócrina para los agentes tóxicos que polucionan el medio ambiente y sustancias contenidas en la dieta que modulan inadecuadamente el sistema neuroendócrino. A partir de entonces surgieron algunos interrogantes sobre qué agentes podrían causar efectos detectables a nivel de exposición habitual en animales y/o humanos así como la cuantificación del riesgo de exposición al disruptor.

Más recientemente el término disruptor hormonal o endócrino “define a cualquier sustancia que una vez incorporada al organismo interfiere en el sistema hormonal mediante la suplantación de hormonas naturales, el bloqueo de su acción, o el aumento o disminución de sus niveles” (INMA, 2012). Los efectos pueden ser distintos sobre el embrión, el feto, o el adulto, presentándose con mayor frecuencia en la descendencia que en el progenitor expuesto. El momento de la exposición de los organismos en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad, y la evolución de la patología, y aunque la exposición tenga lugar durante el desarrollo embrionario, los efectos pueden presentarse hasta la madurez del individuo. De ahí la importancia de la vulnerabilidad de las mujeres embarazadas ante la exposición a estas sustancias químicas.

Figura 2. Mecanismo de acción de un disruptor endócrino



Fuente: Revista de investigación clínica

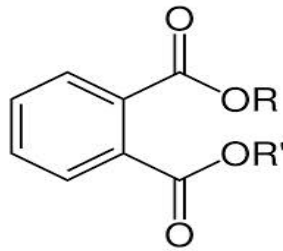
8.8 Ftalatos

Como parte de la modernidad, el uso de plásticos o polímeros ha transformado tanto los ambientes como los hogares, ya que las aplicaciones de este material han ido en aumento, y por su versatilidad, durabilidad y bajo costo, han ido sustituyendo a otro tipo de materiales como el vidrio y los metales. Con el fin de obtener una amplia gama de productos con diversas propiedades y aplicaciones ha sido necesaria la agregación de ciertos aditivos como agentes de carga, antioxidantes, retardadores de flama y plastificantes, siendo los ftalatos uno de los aditivos más utilizados en la industria de los plásticos (Bustamante et al., 2001).

Inicialmente, el desarrollo de nitrato de celulosa en 1846 condujo a la patente de aceite de ricino en 1856 para su uso como el primer plastificante. En 1870, el alcanfor se convirtió en el plastificante más favorecido para el nitrato de celulosa. Los ftalatos se introdujeron por primera vez en la década de 1920 y reemplazado rápidamente el alcanfor volátil y oloroso. En 1931, la disponibilidad comercial de cloruro de polivinilo y el desarrollo de di-ftalato comenzó el auge de la industria del PVC plastificante (AAPVC, 1999).

Ftalato es el término genérico con el que se denomina a los ésteres o diésteres del ácido ftálico (ácido 1,2 benceno dicarboxílico). 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 variara 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 (2 etil hexil) ftalato (DEHP) es el de mayor volumen de producción a nivel mundial (Ponce, 2012).

Figura 3. Estructura química general de los ftalatos.



Fuente: Revista de investigación clínica

Los ftalatos son plastificantes que dan flexibilidad y durabilidad a productos del policloruro de vinilo (PCV), y su concentración en los materiales plásticos ha sido en general de 50% en adelante del peso final del producto, de acuerdo con la flexibilidad que éste requiere. 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. Estos ésteres del ácido ftálico son considerados como contaminantes ubicuos en alimentos, aire, suelo y sedimentos (Bustamante et al., 2004).

Figura 4. Adición de los ftalatos al polímero rígido.



Fuente: Bustamante et al., 2001.

8.9 Metabolismo de los ftalatos

Se sabe que ocurre una hidrólisis muy rápida en pulmón e intestinos. El metabolito primario es rápidamente oxidado a una variedad de productos polares,

lo que ha sido observado en experimentos realizados tanto in vivo como in vitro y se considera que dichos productos pueden ser biológicamente reactivos y por lo tanto más tóxicos que el compuesto patrón. Estudios realizados en animales de laboratorio, reportan que los metabolitos excretados de DEHP consisten principalmente en productos de oxidación terminal (Bustamante et al., 2001)

8.10 Uso de los ftalatos

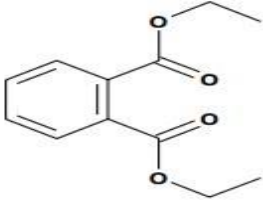
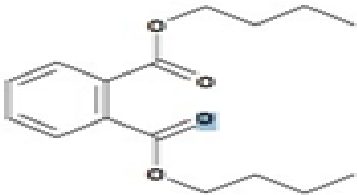
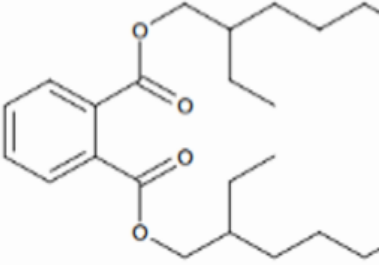
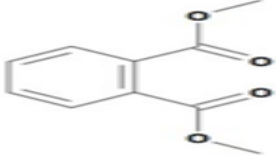
Estas sustancias químicas se utilizan principalmente como plastificantes para suavizar, blandear o flexibilizar a los plásticos rígidos como el cloruro de polivinilo (PVC), teniendo concentraciones hasta por arriba del 50% en peso del producto (AAPVC, 1999).

Algunos de los ftalatos más comúnmente utilizados y sus aplicaciones típicas son Di- etil ftalato: principalmente en PVC como plastificante, gomas de borrar, adhesivos, selladores, pinturas y fijadores, además de cepillos de dientes, partes de automóviles, herramientas, juguetes, material para empacar alimentos, cosméticos, insecticidas y en la aspirina (ASTRE, 1995). El Di-butil-ftalato: en plásticos como el PVC, adhesivos, tintas de impresión, selladores, lechadas para la construcción, aditivos para perfumes, aromatizantes ambientales, desodorantes, el reverso de las alfombras, repelente de insectos, aerosoles para el cabello, fijadores de pelo, combustible para cohetes, esmalte de uñas e insecticidas. El Di(2- etil hexil)ftalato: perfumes, productos flexibles de PVC, cortinas de baño, mangueras de jardín, pañales, películas plásticas para envolver alimentos, bolsas para sangre, catéteres, guantes y otros utensilios médicos y de puericultura como tubos para fluidos, etc. El mono etil hexil ftalato: perfumes, fijadores de pelo, adhesivos y colas, productos automotores, recubrimiento de vinilo para suelos (Ponce, 2012).

En la tabla 1 se observan las abreviaturas, estructuras químicas y usos de algunos de los ftalatos más comunes, donde abarca tanto productos de cuidado personal como productos para el hogar. Se observa que la mayoría de los ftalatos

son utilizados como plastificantes del PVC, como es el caso del Dietil ftalato, Dietil hexil ftalato y dibutil ftalato, además de otros productos que suelen ser utilizados por los niños como las gomas de borrar, adhesivos, pañales, etc.

Tabla 1. Estructuras químicas de los ftalatos más comunes y sus usos.

| Abreviatura | Nombre | Estructura | Usos |
|-------------|-------------------------|--|--|
| DEP | Dietil ftalato |  | Principalmente en PVC como plastificante; sigue presente en gomas de borrar, tintas, adhesivos, pinturas y fijadores. Cepillos de dientes y empaques de alimentos. |
| DBP | Dibutil ftalato |  | Plásticos como el PVC, adhesivos, tintas de impresión, selladores, aditivos para perfumes, desodorantes, fijadores de pelo, esmalte de uñas e insecticidas. |
| DEHP | Dietil hexil ftalato |  | Perfumes, productos flexibles de PVC como cortinas de baño, mangueras de jardín, pañales, películas plásticas para envolver alimentos, recipientes para contener alimentos, utensilios médicos, algunos fármacos, etc. |
| MEHP | Mono etil hexil ftalato |  | Perfumes, fijadores de pelo, adhesivos y colas entre otros. |

Fuente: Bustamante et al., 2001; Olea, 2012

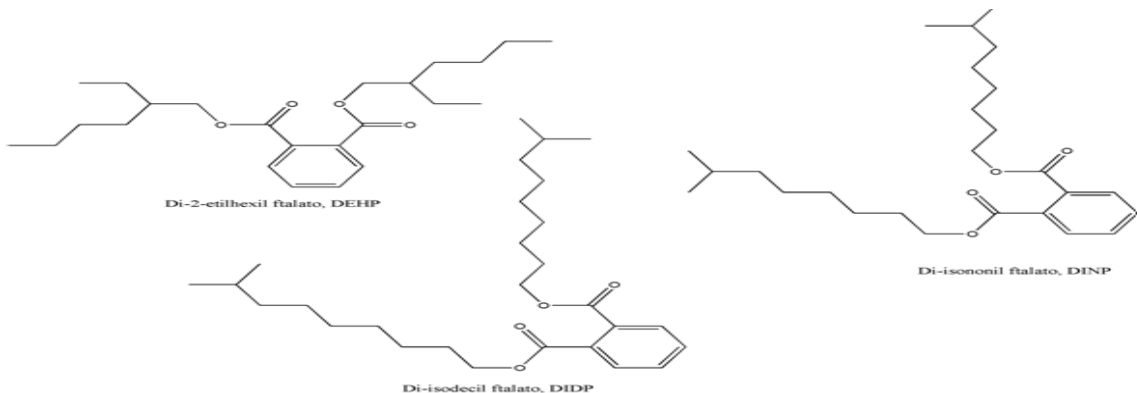
8.11 Regulación del uso de ftalatos

En México aún no existe regulación acerca del uso de estas sustancias químicas, sin embargo en otros países como Dinamarca han establecido que en los productos para niños de 0 a 3 años deben tener solamente 0.05% del peso final del producto con ftalatos. Estos productos son para la ducha, y cuidado personal, además de juguetes. En otros países como Corea del Sur y Estados Unidos señalan que la cantidad de Di(2-etil-hexil)ftalato (DEHP), di-n-octil ftalato (DNOP), bencil butil ftalato (BBP), di-n-butil ftalato (DBP) y di-iso-nonil ftalato (DINP) no debe exceder al 0.1% del peso final del producto. En Corea del Sur esta medida se aplicó en ropa para niños menores a 24 meses de edad. En Estados Unidos el DEHP, DBP y DNOP están restringidos en productos de cuidado para niños menos a 3 años.

En Canadá el di iso decil ftalato (DIDP) está prohibido para usarse en productos de cuidado para bebés. En Taiwán el dimetil ftalato (DMP) y el dietil ftalato (DEP) sólo pueden estar presente en menos del 0.1% del peso final de productos para niños (AAFA, 2013).

A pesar de las restricciones que se han hecho, cada año salen al mercado nuevos ftalatos que aún no se les ha analizado su toxicidad, por lo que se vuelve un serio problema de salud pública ambiental (OMS, 2010)

Figura 5. Estructura química de algunos ftalatos



Fuente: Olea, 2012

8.12 Exposición a ftalatos durante el embarazo

Algunos estudios afirman que aún no existe evidencia que permita concluir sobre los cambios adversos en la salud reproductora causados por el dietil-hexil ftalato (DEHP) y otro tipo de ftalatos en humanos. Sin embargo, en 1995 se concluyó que los efectos carcinogénicos, hepatotóxicos teratogénicos y más recientemente los cardiotóxicos, se han documentado suficientemente en animales, por lo que especialmente las mujeres embarazadas y los infantes pudieran ser blanco de posibles efectos (ATSDR, 1995). Cuando la madre gestante precisa determinados tratamientos médicos el feto por vía transplacentaria puede acumular suficiente cantidad de ftalato aumentando el riesgo de estrés respiratorio, coleostasis y alteraciones hepáticas (Bustamante et al., 2001).

Los ftalatos se bioacumulan en invertebrados, peces y plantas, pero no se biomagnifican porque los animales superiores metabolizan y los excretan eficientemente (Bustamante et al., 2012). La mayoría de la población probablemente está expuesta a los ftalatos a niveles bajos, pudiendo estar en contacto a través del aire debido a que se utiliza en varios productos domésticos y aromatizantes ambientales, donde algunos estudios han detectado concentraciones de 0.00018 a 0.0022 ppm en el aire de oficinas de una compañía telefónica y 0.00004 a 0.00006 ppm en el aire de Nueva Jersey, o por ejemplo al momento de aplicar el barniz de uñas y respirarlo o al contacto con la piel. También se puede estar expuesto al comer alimentos que puedan contener al di-n butil ftalato o dietil ftalato, tales como pescados y mariscos, donde se ha encontrado concentraciones de 2 ppm en peces de aguas contaminadas y hasta 1 ppm en ostras, u otros alimentos y bebidas que han sido empacados o almacenados en recipientes de plástico con di- etil ftalato, que puede escapar del plástico para empacar alimentos, detectándose concentraciones de 2 a 5 ppm. Se estima que

la ingesta diaria aproximada en seres humanos es de 4 mg en alimentos, mientras que en el agua 0.0058 mg por persona al año (ATSDR, 1995).

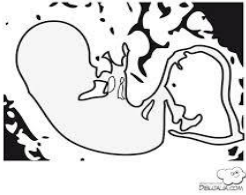


Debido a que estos plastificantes no son polimerizados dentro de la matriz plástica, pueden llegar a desprenderse con el tiempo y el uso, emigrando al ambiente, ocurriendo así la exposición a humanos. No todos los plastificantes son ftalatos, pero el 93% de ellos sí lo son, quedando aproximadamente un 7% correspondiente a ésteres o poliésteres basados en adipatos, ácido fosfórico, sebáceo, entre otros (Bustamante et al., 2001; AAPVC, 1999).

Desde el momento de la concepción del ser humano, los químicos del medio ambiente pueden afectar el desarrollo fetal y determinar la estructuración de los sistemas y su función. Este impacto no termina con el nacimiento, no sólo para los sistemas no estructurados al nacer, tales como el sistema neurológico, el inmunitario o el sexual, sino también para sistemas cuyo crecimiento puede verse modificado por las exposiciones ambientales, como es el caso de la función respiratoria. La disrupción hormonal constituye una de las vías a través de las cuales el medio ambiente interviene en estos procesos. La dieta, tanto de la madre durante la gestación y la lactancia como la del niño durante la primera infancia, constituye uno de los mecanismos fundamentales a través del cual el medio ambiente puede afectar el desarrollo fetal e infantil desde una doble vertiente: ingesta de alimentos y agua como portadores de tóxicos ambientales y alérgenos; y dieta como vehículo de agentes protectores frente a los químicos ambientales, como ocurre en el caso de los nutrientes antioxidantes (Ramón et al., 2005).

Una mujer embarazada está expuesta a estos contaminantes a través de su dieta, del agua, del aire, del polvo, del suelo. Diversas investigaciones han encontrado que las mujeres adultas tienen niveles más altos de metabolitos urinarios que los hombres por los ftalatos que se utilizan en jabones, enjuagues corporales, champús, fragancias, cosméticos y productos similares de cuidado personal (BNM, 2009). Durante la gestación, el feto se alimenta de lo que la madre ha ido depositando en su tejido adiposo, y eso significa que va a recibir todo lo

bueno, pero también todo lo malo que ella ha ido almacenando a lo largo de su vida. Esto es preocupante puesto que los ftalatos atraviesan la barrera placentaria, el feto es un organismo que está en formación (véase figura 6) por lo tanto se vuelve susceptible a cualquier sustancia ajena al organismo. Estas sustancias se comportan como hormonas, es decir, son sustancias extrañas en el cuerpo humano capaces de alterar el equilibrio hormonal del organismo pudiendo interrumpir algunos procesos fisiológicos perjudicando el desarrollo reproductivo y hormonal de la persona. Además se ha visto que la exposición a ftalatos puede predisponer a la población infantil a problemas de obesidad y resistencia a la insulina, alterar su metabolismo entre otros trastornos clínicos asociados. A ese tipo de sustancias se les llama disruptores endocrinos, y hay una enorme gama de ellos (Bustamante et al., 2001; Borja, 2012; Holtcamp, 2012).

Figura 6. Desarrollo de los órganos en el humano

|  |  |  | |
|--|---|--|-----------|
| Prenatal temprana | Mitad | Prenatal Tardío | Postnatal |
| Formación del sistema nervioso central (3 meses-20 años) | | | |
| Oídos (4-20 semanas) | | | |
| Riñones (4-40 semanas) | | | |
| Corazón (3-5 semanas) | | | |
| Extremidades (4-8 semanas) | | | |
| Sistema Inmune (8-40 semanas):memoria-10 años | | | |
| Esqueleto(1-12 semanas) | | | |
| Pulmones (3-40 semanas, alveolos desde el nacimiento -10 años) | | | |

| | | |
|---|----------------------|-------------------------------------|
| Sistema reproductor (7-40 semanas: maduración en la pubertad) | | |
| Semanas 1-16 | Semanas 17-40 | Del nacimiento a los 25 años |

Fuente: OMS, 2012

Los ftalatos también pueden entrar en contacto con el ambiente en aguas de desecho industrial, en lugares donde se haya desechado esta sustancia, directamente de los productos de consumo, durante la quema de productos plásticos y en líquidos de lixiviación de vertederos donde puede llegar hasta el suelo, cuerpos de agua y agua subterránea. La lluvia puede depositar ftalatos sobre el suelo o en el agua, viajando grandes distancias si es liberado sobre ríos que fluyen rápidamente, llegándose a detectar concentraciones de 0.00006 a 0.044 ppm. (ASTDR, 1995).

IX. METODOLOGÍA

9.1 Diseño de investigación

El diseño de investigación fue transversal, analítico, con enfoque cuantitativo, descriptivo y no probabilístico.

9.2 Zona de estudio

La zona de estudio fue en tres localidades de la Ribera del Lago de Chapala: Chapala, Jocotepec y El Molino, en el estado de Jalisco.

9.3 Población de estudio

La población de estudio fueron las mujeres participantes del Proyecto Chapala (Trasande et al., 2010; Cifuentes et al., 2011).

9.4 Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se elaboró un consentimiento informado (Anexo 3), en el cual se establecían entre otras cosas, la confidencialidad de los datos para el estudio, los objetivos y sus implicaciones, de acuerdo a las leyes de salud general vigente basados en los códigos de ética para la evaluación de mujeres embarazadas. El documento se dio a leer a las mujeres y lo firmaron.

Como el análisis se realizó en 90 muestras, se trató de buscar la firma de todas las mujeres involucradas en el estudio, sin embargo no se encontró a todas ellas. Pero como en el proyecto anterior se establecía en el consentimiento informado que las muestras podrían ser utilizadas para futuros estudios, se prosiguió con el análisis.

9.5 Métodos

Previo a un consentimiento informado a las mujeres, se analizaron las muestras de orina del tercer trimestre de gestación conservadas en congelación en el laboratorio de Chagas del CUCS. A las muestras se les determinó y cuantificó 17 metabolitos de ftalatos por la técnica analítica de cromatografía de líquidos (HPLC) con espectrometría de masas en el Laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Salud Pública de Wadsworth Center, Albany, Nueva York.

Posteriormente se aplicó un cuestionario adaptado de exposición prenatal a ftalatos (Patricia Bustamante et al., 2013) (Anexo 2), para conocer la historia clínica y los hábitos personales, de manera que se pudiera identificar posibles exposiciones a ftalatos.

9.6 Tamaño de la muestra

El estudio fue no probabilístico, seleccionando a 90 mujeres que participaron en el Proyecto Chapala cuyo expediente cumplía con los requisitos especificados en los criterios de inclusión.

9.7 Criterios de inclusión de expediente

- Se incluyeron solamente aquellas mujeres que participaron en el Proyecto Chapala y cuyo expediente clínico estuviera completo.
- Aquellas mujeres que aceptaron participar en el proyecto y firmaron el consentimiento informado.

9.7.1 Criterios de inclusión de muestras

- Mujeres de las que se tenían las muestras de orina del tercer trimestre de embarazo.

9.8 Criterios de exclusión de expediente

- Aquellas mujeres que no hayan participado en el Proyecto Chapala.
- A las mujeres cuyo expediente no estuvo completo.

9.8.1 Criterios de exclusión de la muestra

- Mujeres que no tengan muestras de orina del tercer trimestre de embarazo.

9.9 Criterios de eliminación

- Aquellas mujeres que no cumplieran con alguno de los requisitos antes mencionados de expediente y muestra.

9.10 Organización del trabajo

El estudio se llevó a cabo en 4 fases:

9.10.1 Fase 1

Se inició la búsqueda de mujeres que anteriormente habían sido parte del Proyecto Chapala y se les hizo la invitación para participar en una vertiente de dicho proyecto cuyo estudio se enfocaba en determinar el comportamiento y exposición prenatal a químicos como factores de riesgo ambiental. Para esto se contó con la ayuda de las trabajadoras sociales de las tres localidades, y en algunos casos se buscó a las señoras casa por casa.

9.10.2 Fase 2

Aquellas mujeres embarazadas que aceptaron participar en el proyecto, se les proporcionó un consentimiento informado el cual leyeron y firmaron. Posteriormente se aplicó un cuestionario de exposición a ftalatos a 51 mujeres.

9.10.3 Fase 3

Las muestras de orina de estas mujeres que se encontraban almacenadas congeladas en el Laboratorio de Chagas del CUCS fueron enviadas por el Dr. Felipe Lozano Kasten al Laboratorio de Química Orgánica, Wadsworth Center, Nueva York para ser analizadas. Estas muestras de orina obtenidas durante el tercer trimestre de embarazo, se les determinó la presencia, el tipo de metabolito y concentración en (ng/mL) de metabolitos de ftalatos a través de la técnica de cromatografía de líquidos con espectrometría de masas. Para dicha técnica, realicé una estancia académica para entrenamiento de la metodología de determinación de ftalatos en el Hospital de Salud Pública de Albany, Nueva York donde fui certificada para realizar dicho trabajo. Se contó con el apoyo y asesoría del Dr. Aarón Peregrina Lucano, del Dr. Kuruntachalam Kannan y del Dr. Masato Honda.

9.10.4 Fase 4

Se terminó con la búsqueda de mujeres y se prosiguió con el análisis de resultados.

9.11 Instrumentos utilizados

Para la captación de información se aplicó un cuestionario adaptado de 33 preguntas sobre Exposición Prenatal a Ftalatos Anexo 1 (Bustamante et al., 2013).

Las muestras de orina fueron procesadas de acuerdo a la técnica analítica de cromatografía de líquidos (HPLC) con espectrometría de masas para la determinación y cuantificación de ftalatos.

9.12 Cromatografía

La cromatografía es una técnica que permite la separación de los componentes de una mezcla debido a la influencia de dos efectos contrapuestos.

- **Retención.** Efecto producido sobre los componentes de la mezcla por una fase estacionaria, que puede ser un sólido o un líquido anclado a un soporte sólido.
- **Desplazamiento.** Efecto ejercido sobre los componentes de la mezcla por una fase móvil, que puede ser un líquido o un gas.
- **El fenómeno de migración** de los componentes de una mezcla a lo largo de la fase estacionaria, impulsados por la fase móvil, recibe el nombre de elución. La mezcla a separar se deposita sobre la fase estacionaria, mientras que la móvil atraviesa el sistema desplazando a los componentes de la mezcla a distinta velocidad, dependiendo de la magnitud de sus interacciones relativas con ambas fases. Las dos fases se eligen de forma que los componentes de la muestra se distribuyan de modo distinto entre la fase móvil y la fase estacionaria. Aquellos componentes que son fuertemente retenidos por la fase estacionaria se mueven lentamente con el flujo de la fase móvil; por el contrario los componentes que se unen débilmente a la fase estacionaria, se mueven con rapidez. Como consecuencia de la distinta movilidad, los componentes de la muestra se separan en bandas o zonas discretas que pueden analizarse cualitativa y/o cuantitativamente (Sharapin 2000).

9.12.1 Cromatografía de líquidos

En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en HPLC es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria

A diferencia de la cromatografía de gases, la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC, de high-performance liquid chromatography) no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de la muestra.

La HPLC es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. Con una fase móvil líquida interactiva, otro parámetro se encuentra disponible para la selectividad, en adición a una fase estacionaria activa (Ozores, 2011).

La HPLC ofrece una mayor variedad de fases estacionarias, lo que permite una mayor gama de estas interacciones selectivas y más posibilidades para la separación.

9.13 Espectrometría de masas

Es una técnica de análisis cualitativo, de amplia utilización para la determinación de estructuras orgánicas, por sí solas o en combinación con otras técnicas de espectrometría.

La espectrometría de masas está basada en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa; una vez obtenidos estos iones, se separan de acuerdo con su masa y su carga, y finalmente se detectan por medio de un dispositivo adecuado. Un espectro de masas será en consecuencia, una información bidimensional que representa un parámetro relacionado con la

abundancia de los diferentes tipos de iones en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

Los procesos que se llevan a cabo en el espectrómetro de masas son de naturaleza química, en consecuencia, la presencia y abundancia en el espectro de determinados tipos de iones, identificables a partir de su masa, será en función de la estructura química de cada compuesto.

Esencialmente, el espectrómetro de masas debe ser capaz de desempeñar cuatro funciones:

1. Vaporizar sustancia de volatilidades diferentes.
2. Una vez volatilizada la muestra, es capaz de originar iones a partir de las moléculas neutras en fase gaseosa.
3. Una vez generados los iones, es capaz de separarlos en función de su relación masa/carga.
4. Una vez separados los iones, detecta los iones formados y registra la información adecuadamente.

Ya que el espectrómetro debe cumplir estas cuatro funciones, deberá constar de cuatro partes más o menos independientes:

1. Sistema de introducción de muestras.
2. Fuente de iones.
3. Analizador, para la separación de iones.
4. Sistema detector y registrador.

(Esquivel, 2014).

9.14 Procedimiento

Las muestras de orina fueron congeladas para su análisis en el laboratorio de química orgánica de Wadsworth Center Department of Public Health de Albany, Nueva York, a través de la técnica analítica de cromatografía de líquidos con espectrometría de masas.

Para el análisis de las muestras, las soluciones que se prepararon fueron buffer de acetato de amonio (pH=4.5), solución de β -glucuronidasa, buffer de fosfatos (pH=2), ácido fórmico (0.1M) y una solución acetonitrilo/agua 1/9. Se utilizaron 14 estándares de metabolitos de ftalatos, incluyendo (mCPP) mono-3-carboxipropil ftalato, (mMP) mono metil ftalato, (mEP) mono etil ftalato, (miBP) mono-2-isobutil ftalato, (mBP) mono n butil ftalato, (mECP) mono-2-etil-5carboxipentil ftalato, (mCMHP) mono-2-carboximetil hexil ftalato, (mEHHP) mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalato, (mCHP) mono ciclo hexil ftalato, (mBzP) mono benzil ftalato, (mEHP) mono-2-etilhexil ftalato, (mNP) mono iso nonil ftalato, (mOP) mono octil ftalato, mezcla:(miDP, mHxP, mHpP).

En la preparación de las muestras se tomó 0.5 mL de orina y se le añadió acetato de amonio, solución β -glucuronidasa, agua destilada estándar interno de 1 ppm. Dicha mezcla se incubó a 37°C durante toda la noche. Al día siguiente se sacaron las muestras. Se utilizaron columnas de separación Cartridge Nexus Varian de 60 mg/3 mL por cada muestra y se colocaron sobre el manifold. Enseguida se condicionaron las muestras y se agregó acetonitrilo, buffer de fosfatos y todo el contenido de la muestra (0.5 mL). Se adicionó ácido fórmico (0.1M) y agua destilada. Después se recogieron las muestras al agregar acetonitrilo y etil acetato. Posteriormente ésta fracción colectada se evaporó hasta casi sequedad y se le adicionó una solución de acetonitrilo/agua destilada 1/9 y se mezcló. Finalmente esta solución fue recogida en un vial para su análisis en el cromatógrafo.

Los equipos utilizados fueron: API 2000 LC/MS/MS System (Applied Biosystems, MDS SCIEX), triple cuadrupolo, y el Agilent 1100 series, la columna utilizada fue Betasil C-18 (Dim: 100 *2.1 mm, Particle size: 3 um, Thermo Scientific). La fase móvil fue una solución de ácido acético al 0.1% en acetonitrilo y una solución de ácido acético al 0.1% en agua.

X. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

10.1 Chapala

Chapala se localiza al centro del estado de Jalisco en las coordenadas extremas 20° 25' de latitud norte, 20° 17' al sur y 103° 05' al oriente y 103° 18' de longitud oeste, a una altura de 1.530 metros sobre el nivel del mar. Limita al norte con los municipios de Ixtlahuacán de los Membrillos y Juanacatlán; al sur, el lago de Chapala; al este, Poncitlán; y al oeste, Jocotepec. El municipio presenta una topografía irregular, caracterizada por altitudes que varían entre los 1,500 a 2,100 metros; en los extremos noreste y oeste varían entre los 900 y 1,500 y entre 2,100 y 2,700 metros respectivamente. Las superficies accidentadas ocupan casi la mitad del territorio, y las zonas planas ocupan la cuarta parte. Cuenta con una superficie de 385.58 kilómetros cuadrados. En la figura 5 se muestra la ubicación del municipio.

Principales Sectores

Agricultura

Destacan los cultivos de maíz, sorgo, calabacita, cebolla, chayote, chícharo, chile, frijol, garbanzo, jitomate, lechuga, y trigo. De los frutales: la granada, guayaba, lima, limón, membrillo y aguacate.

Ganadería

Se cría ganado bovino de carne y leche, porcino, caprino y colmenas.

Industria

Los principales ramos son: la carpintería, fábrica de dulces, calzado, talleres de ropa y artes manuales.

Pesca

La actividad pesquera se realiza en el lago de Chapala, capturándose las especies de carpa, tilapia, charal, blanco y bagre.

[Recuperado de <http://www.jalisco.gob.mx/es/jalisco/municipios/chapala>]

Figura 7. Ubicación de la población de Chapala



Fuente: INEGI, 2015

10.2 Jocotepec

Es un municipio de la Región Ciénega del estado de Jalisco. Se localiza en la región Ciénega, con una altura promedio de 2,100 metros sobre el nivel del mar. Los datos geográficos de la cabecera municipal son: 20°17' 08" de latitud, 103° 25' 52" de longitud y 1,580 metros de altura. Colinda al norte con el municipio de Tlajomulco de Zúñiga; al este con Ixtlahuacán de los Membrillos, Chapala y el lago del mismo nombre; al sureste con Tuxcueca; al sur con Teocuitatlán de Corona; al oeste con Zacoalco de Torres y al noroeste con Acatlán de Juárez. Su extensión territorial es de 384.36 km², cuya área representa el 0.48% de la superficie total del estado, ocupando por este concepto el septuagésimo noveno lugar entre los municipios de acuerdo a su extensión. Se tienen además, 29 kilómetros de costa con el lago de Chapala.

El suelo (38,436 hectáreas en total) en su mayoría tiene un uso agrícola (10,819 hectáreas de uso forestal, 567 son de suelo urbano y 8,349 tienen otro uso). En lo que a propiedad se refiere, una extensión de 15,089 hectáreas es privada y otra de 23,347 es ejidal, no existe propiedad comunal. En la figura 6 se muestra el mapa del municipio de Jocotepec.

Figura 8. Ubicación de la población de Jocotepec



Fuente: INEGI, 2015

Principales Sectores

Agricultura

De los cultivos que destacan son el maíz, garbanzo, sorgo y chayote.

Ganadería

Se cría ganado bovino de leche y carne, porcino, caprino, equino y colmenas.

Pesca

Charal, carpa, bagre y pescado blanco.

Industria

Embotelladora y talabartería, fábrica de mosaico, herrería y taller de tejido de lana.

[Recuperado de: <http://www.jalisco.gob.mx/es/jalisco/municipios/Jocotepec>]

10.3 El Molino

La localidad de El Molino está situado en el Municipio de Jocotepec (en el Estado de Jalisco). Tiene 1643 habitantes. El Molino está a 1570 metros de altitud. En la localidad hay 795 hombres y 848 mujeres. La relación mujeres/hombres es de 1.067. El ratio de fecundidad de la población femenina es de 3.02 hijos por mujer. El porcentaje de analfabetismo entre los adultos es del 6.94% (6.54% en los hombres y 7.31% en las mujeres) y el grado de escolaridad es de 5.25 (5.35 en hombres y 5.15 en mujeres).

[Recuperado de: <http://www.jalisco.gob.mx/es/jalisco/municipios/jocotepec>]

Figura 9. Ubicación de la población de El Molino, Jocotepec



Fuente: INEGI, 2015

XI. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Las muestras de orina fueron tomadas durante el tercer trimestre de embarazo por el equipo del Proyecto Chapala durante el 2010. Las muestras fueron preparadas para su envío por la C.D. Diana Citlalli García Ramírez. Para su análisis fueron enviadas desde Guadalajara hasta Nueva York por el Dr. Felipe Lozano Kasten, y su procesamiento se llevó a cabo con el apoyo financiero del Laboratorio de Química Orgánica, Departamento de Salud de Wadsworth Center en Albany, Nueva York. Para el procesamiento de muestras se contó con el apoyo del Dr. Alejandro Aarón Peregrina Lucano y la supervisión del Dr. Kuruntachalam Kannan, profesor investigador del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Albany, Nueva York, y el Dr. Masato Honda.

En la búsqueda de las mujeres se contó con el apoyo del personal del centro de salud de las tres localidades.

XII. RESULTADOS

12.1 Objetivo 1

Del cuestionario aplicado se obtuvieron los resultados del objetivo 1 y fueron los siguientes:

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio. n=51.

| Edad | 18-22años | 23-27 años | 28-32 años | 33-36 años | 37-42 años | |
|----------------------------------|-------------|------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|
| Frecuencia | 29% | 37% | 16% | 6% | 12% | |
| Escolaridad | Primaria | | Secundaria | | Preparatoria | |
| Frecuencia | 59% | | 39% | | 2% | |
| Ocupación | Ama de casa | | Empleada | | Negocio propio | |
| Frecuencia | 61% | | 33% | | 6% | |
| Uso de cosméticos por día | 1-5 | 6-10 | 11-15 | 16 o más | | |
| Frecuencia | 18% | 67% | 14% | 6% | | |
| Cabello teñido | Sí | | | No | | |
| Frecuencia | 78% | | | 22% | | |
| Uso de recipientes de plástico | Sí utiliza | | | No utiliza | | |
| Frecuencia | 98% | | | 2% | | |
| Uso de aromatizantes | Sí | | | No | | |
| Frecuencia | 82% | | | 18% | | |
| Uso de métodos anticonceptivos | Sí | | | No | | |
| Frecuencia | 59% | | | 41% | | |
| Embarazo | Aborto | No aborto | Parto prematuro | Parto normal | Quistes | Sin Problema |
| Frecuencia | 10% | 90% | 8% | 92% | 8% | 92% |
| Hijos nacidos con malformaciones | Sí | | | No | | |
| Frecuencia | 2% | | | 98% | | |
| Fuman | Sí | | | No | | |
| Frecuencia | 29% | | | 71% | | |
| Beben | Sí | | | No | | |
| Frecuencia | 47% | | | 53% | | |

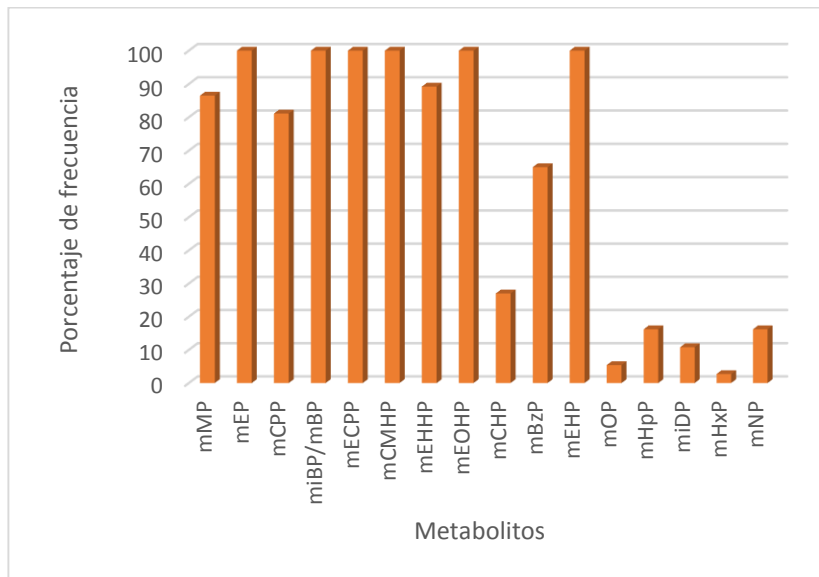
Fuente: Cuestionario adaptado

12.2 Objetivo 2

A través de la técnica de cromatografía de líquidos con espectrometría de masas se determinó la presencia de 17 metabolitos de ftalatos en 90 muestras de orina del tercer trimestre de embarazo en mujeres de tres comunidades de la Ribera del Lago de Chapala entre 18 y 44 años. Se encontró que el 100% de las muestras contenían al menos 1 metabolito de ftalato.

En la gráfica 1 se observa la frecuencia de los metabolitos de ftalatos en Chapala cuyos resultados fueron que el 100% de las muestras tuvieron mEP, miBP/mBP, mECP, mEOHP, mCMHP y mEHP. Le siguieron mEHHP (89.2%), mMP (86.5%), mCPP (81.1%), mBzP (65%), mCHP (27%), mNP y mHpP (16.2%), miDP (10.8%), mOP (5.4%) y mHxP (2.7%).

Gráfica 1. Frecuencia de metabolitos de ftalatos en la población gestante de Chapala. n=38.

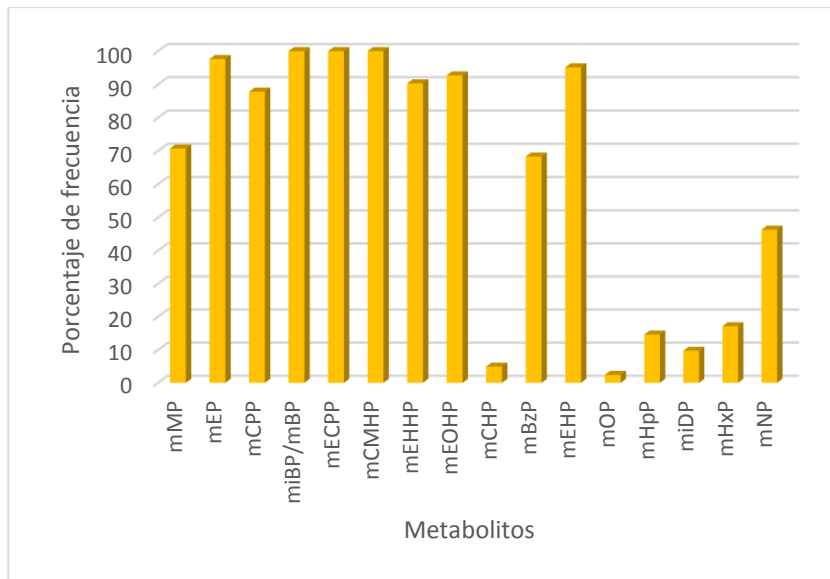


Fuente: Análisis directo por cromatografía de líquidos con espectrometría de masas.

En la gráfica 2 se observa que los metabolitos de ftalatos que estuvieron en el (100%) de las muestras son miBP/mBP, mECP y mCMHP. La única

diferencia entre ésta población y la de Chapala y El Molino fue que en el caso del mEP sólo en una muestra no estuvo presente (97.6%), mEHP (95.1%), mEOHP (92.7%), mEHHP (90.3%), mCPP (87.8%), mMP (70.7%), mBzP (68.3%), mNP (46.3%), mHxP (17.1%), mHpP (14.6%), miDP (9.7%) y mOP (2.4%).

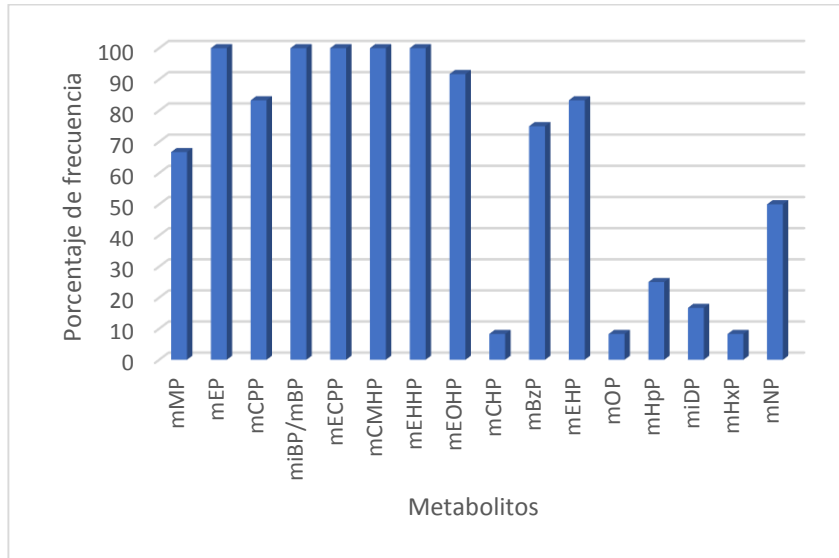
Gráfica 2. Frecuencia de metabolitos de ftalatos en la población gestante de Jocotepec. n=40.



Fuente: Análisis directo por cromatografía de líquidos con espectrometría de masas.

La frecuencia de metabolitos de ftalatos encontrada en las mujeres de El Molino fue de 100% en mEP, miBP/mBP, mECPP, mCMHP y mEHHP, los cuatro últimos con frecuencia similar a la población de Chapala y Jocotepec. (91.7%) mEOHP, (83.3%) mCPP y mEHP, (75%) mBzP, (66.7%) mMP, (50%) mNP, (25%) mHpP, (16.7%) miDP y (8.3%) mHxP, mCHP y mOP.

Gráfica 3. Frecuencia de metabolitos de ftalatos en la población gestante de El Molino. n=12.



Fuente: Análisis directo por cromatografía de líquidos con espectrometría de masas.

12.3 Objetivo 3

Se midieron las concentraciones de 17 metabolitos de ftalatos en 90 muestras de orina del tercer trimestre de embarazo en mujeres de tres comunidades de la Ribera de Chapala entre 18 y 44 años.

La concentración mayor fue de 1830 ng/mL del metabolito mono etil ftalato (mEP) cuya muestra pertenece a una mujer del municipio de Chapala. Este metabolito estuvo presente en 89 muestras (98.9% del total), siendo el que mostró más altas concentraciones en las tres poblaciones a comparación del resto de los metabolitos, seguido del mono iso butil ftalato y mono butil ftalato (miBP/mBP), mono metil ftalato (mMP), mono-2-carboximetil hexil ftalato (mCMHP) y el mono 2-etil hexil ftalato (mEHP) con concentraciones máximas de 357 ng/mL, 265 ng/mL, 199 ng/mL, 199 ng/mL y 196 ng/mL respectivamente como se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en orina de mujeres de la Ribera de Chapala n=90.

| Metabolito | Valor | | |
|------------|--------|--------|--------|
| | Máximo | Media | Mínimo |
| mMP | 265 | 10.82 | n.d. |
| mEP | 1830 | 180.25 | n.d. |
| mCPP | 27.20 | 0.45 | n.d. |
| miBP/mBP | 357 | 79.1 | 4.41 |
| mECP | 133 | 37.12 | 2.72 |
| mCMHP | 199 | 37.58 | 2.61 |
| mEHHP | 62.30 | 10.43 | n.d. |
| mEOHP | 52 | 10.45 | n.d. |
| mCHP | 4.80 | 0.21 | n.d. |
| mBzP | 69.90 | 5.80 | n.d. |
| mEHP | 196 | 31.61 | n.d. |
| mOP | 1.31 | 0.04 | n.d. |
| mHpP | 6.42 | 0.17 | n.d. |
| miDP | 1.14 | 0.1 | 0.05 |
| mHxP | 0.99 | 0.04 | n.d. |
| mNP | 1.21 | 0.14 | n.d. |

Fuente: Análisis directo.

Los metabolitos que tuvieron las concentraciones más bajas fueron mono hexil ftalato (mHxP), mono-8-metil-1-nonil ftalato (miDP), mono iso nonil ftalato (mNP), mono octil ftalato (mOP) y el mono ciclo hexil ftalato (mCHP) con 0.99 ng/mL, 1.14 ng/mL, 1.21 ng/mL, 1.31 ng/mL y 4.82 ng/mL respectivamente.

Tabla 4. Concentración media de metabolitos de ftalatos en muestras de orina por comunidad. Chapala n=38, Jocotepec n=41, El Molino n=12.

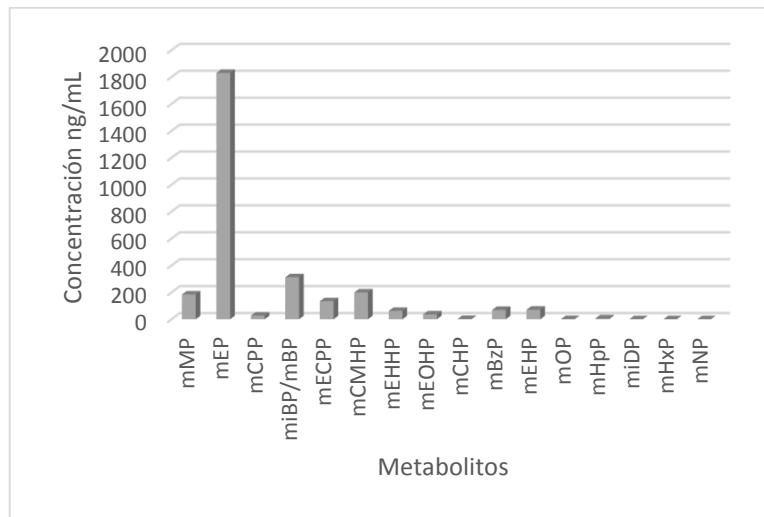
| Metabolito | Comunidad | | |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| | Chapala | Jocotepec | El Molino |
| mMP | 10.04 | 13.46 | 3.38 |
| mEP | 164.25 | 222.57 | 66.30 |
| mCPP | 4.17 | 4.91 | 3.84 |
| miBP/mBP | 69.06 | 87.17 | 74.81 |
| mECPP | 30.12 | 38.09 | 50.49 |
| mCMHP | 34.58 | 36.69 | 46.98 |
| mEHHP | 8.45 | 10.17 | 16.34 |
| mEOHP | 9.15 | 10.11 | 14.47 |
| mCHP | 0.27 | 0.16 | 0.09 |
| mBzP | 5.83 | 5.40 | 6.11 |
| mEHP | 30.21 | 33.53 | 28.64 |
| mOP | 0.05 | 0.02 | 0.07 |
| mHpP | 0.24 | 0.13 | 0.15 |
| miDP | 0.03 | 0.06 | 0.07 |
| mHxP | 0.01 | 0.07 | 0.05 |
| mNP | 0.05 | 0.20 | 0.21 |

Fuente: Análisis directo.

La concentración media de metabolitos de ftalatos de cada población se encuentra en la tabla 4. En el caso del mEP que tuvo la concentración más alta, el valor medio fue de 164.25 ng/mL, 222.57 ng/mL, 66.30 ng/mL, with miBP/mBP 69.06 ng/mL, 87.17 ng/mL, 74.81 ng/mL, y mEHP 30.21 ng/mL, 33.53 ng/mL, 28.64 ng/mL en Chapala, Jocotepec y El Molino respectivamente. Chapala y Jocotepec tuvieron valores similares con el mCMHP 34.58 ng/mL y 36.69 ng/mL respectivamente. La población de El Molino en general tuvo valores medios más bajos que Chapala y Jocotepec, sin embargo en el caso del metabolito mECPD tuvo concentraciones más altas en comparación con las otras dos poblaciones 50.49 ng/mL, 38.09 ng/mL, 30.12 ng/mL respectivamente. Los valores medios del resto de los metabolitos tuvieron concentraciones más bajas.

En la gráfica 4 se observan las concentraciones de metabolitos de ftalatos de las mujeres en etapa gestante de Chapala con la concentración más alta de las tres poblaciones, el metabolito mEP de 1830 ppm, seguido de miBP/mBP 312 ng/mL, mCMHP con 199 ng/mL, mMP 184 ng/mL, mECPD 134 ng/mL, el resto tuvieron concentraciones menos a 100 ng/mL, mEHP 71.10 ng/mL, mBzP 69.20 ng/mL, mEHHP 62.30 ng/mL, mEOHP 35.80 ng/mL, mCPP 27 ng/mL, mHpP 6.42 ng/mL, mCHP 2.23 ng/mL, mOP 1.31 ng/mL, mNP 0.64 ng/mL, miDP 0.46 ng/mL y la más baja de mHxP 0.38 ng/mL, con una población de 38 mujeres.

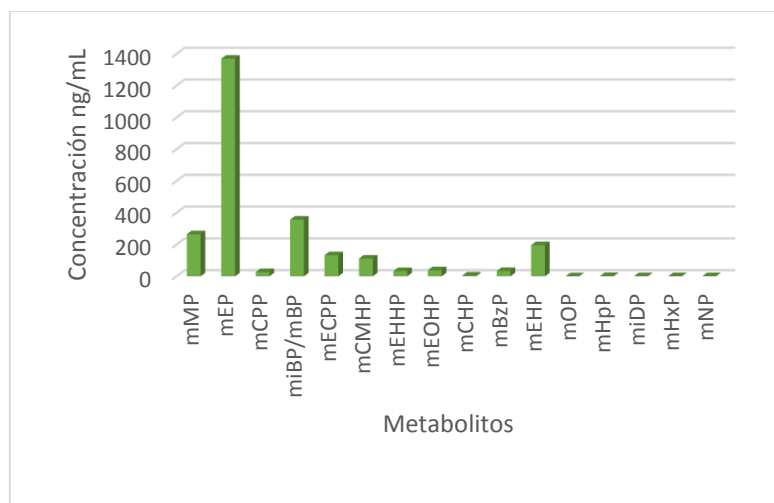
Gráfica 4. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en la población de Chapala. n=38



Fuente: Análisis directo

En la gráfica 5 de nuevo se observa que el metabolito mEP presenta la mayor concentración que el resto de los metabolitos con 1370 ng/mL, seguido de miBP/mBp 357 ng/mL, mMP 265 ng/mL, mEHP 196 ng/mL, mECPP 133 ng/mL, mCMHP 112 ng/mL, mEOHP 38.20 ng/mL, mBzP 33.80 ng/mL, mEHHP 33.30 ng/mL, mCPP 26.90 ng/mL, mCHP 4.82 ng/mL, mHpP 1.75 ng/mL, mNP 1.21 ng/mL, miDP 1.14 ng/mL, mHxP 0.99 ng/mL, y mOP 0.89 ng/mL.

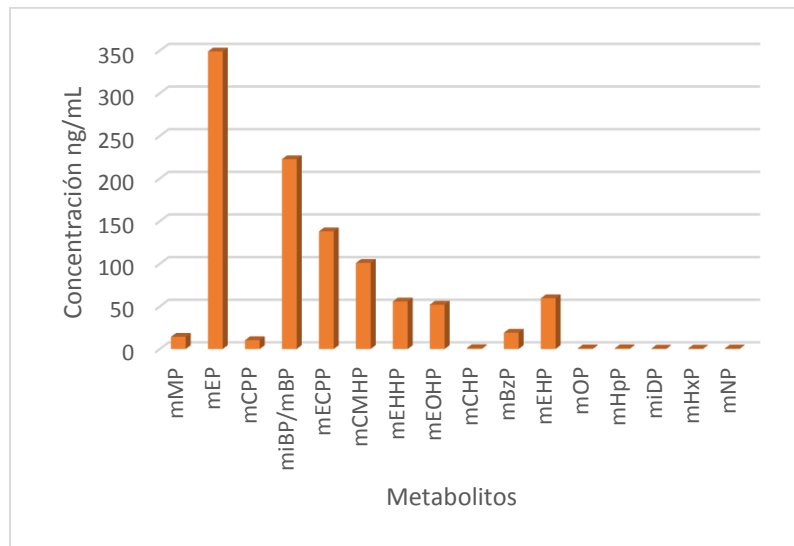
Gráfica 5. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en la población de Jocotepec. n=40



Fuente: Análisis directo de muestras

Como se observa en la gráfica 6, la población de El Molino mostró un comportamiento similar a las anteriores poblaciones, con la mayor concentración en el mEP 349 ng/mL, seguido de miBP/mBP 222.6 ng/mL, mECP 138 ng/mL, mCMHP 101 ng/mL, mECP 95.20 ng/mL, mEHP 59.60 ng/mL, mEHHP 55.80 ng/mL, mEOHP 52 ng/mL, mBzP 19.10 ng/mL, mMP 14.30 ng/mL, mCHP 1.13 ng/mL, mHpP 0.95 ng/mL, mOP 0.88 ng/mL, mNP 0.73 ng/mL, miDP 0.60 ng/mL, mHxP 0.58 ng/mL.

Gráfica 6. Concentración (ng/mL) de metabolitos de ftalatos en la población de El Molino, Jocotepec, México. n=12



Fuente: Análisis directo

Tabla 5. Concentración (ng/mL) de 17 metabolitos de ftalatos en muestras de orina de mujeres gestantes de tres comunidades del Lago de

| Metabolito | Total (n=90) | | | Chapala (n=38) | | | Jocotepec (n=40) | | | El Molino (n=12) | | |
|------------|--------------|---------|---------|----------------|---------|----------|------------------|---------|---------|------------------|---------|----------|
| | GM ± GSD | Mediana | Rango | GM ± GSD | Mediana | Rango | GM ± GSD | Mediana | Rango | GM ± GSD | Mediana | Rango |
| mMP | 2.4 ± 34.1 | 2.1 | nd-265 | 3.0 ± 29.6 | 3.3 | nd-184 | 2.4 ± 42.2 | 2.1 | nd-265 | 2.0 ± 4.3 | 1.5 | nd-14.3 |
| mEP | 55.8 ± 344 | 46.3 | nd-1830 | 63.5 ± 329 | 51.3 | 1.8-1830 | 61.1 ± 398 | 57.6 | nd-1370 | 33.0 ± 95.9 | 31.5 | 2.9-349 |
| mCPP | 2.5 ± 5.7 | 2.8 | nd-27.2 | 2.0 ± 6.0 | 1.9 | nd-27.2 | 2.9 ± 5.9 | 3.1 | nd-26.9 | 2.1 ± 4.0 | 2.0 | nd-10.4 |
| miBP/mBP | 50.2 ± 81.0 | 48.6 | 4.4-357 | 42.5 ± 73.9 | 37.5 | 4.4-312 | 57.6 ± 89.9 | 58.2 | 9.4-357 | 49.9 ± 74.3 | 43.3 | 18.4-222 |
| mECPP | 25.8 ± 33.2 | 27.6 | 2.7-133 | 20.4 ± 28.4 | 20.4 | 2.7-134 | 29.6 ± 31.9 | 29.4 | 6.7-133 | 34.1 ± 47.4 | 28.7 | 7.0-138 |
| mCMHP | 26.9 ± 32.0 | 25.6 | 2.6-199 | 23.3 ± 36.8 | 24.3 | 2.6-199 | 28.6 ± 26.6 | 27.1 | 5.5-112 | 37.0 ± 32.8 | 30.6 | 11.2-101 |
| mEHHP | 5.8 ± 11.6 | 6.6 | nd-55.8 | 4.3 ± 12.0 | 5.5 | nd-62.3 | 7.4 ± 8.6 | 7.0 | nd-33.3 | 10.9 ± 17.1 | 7.7 | 3.4-55.8 |
| mEOHP | 5.5 ± 10.7 | 6.2 | nd-41.2 | 6.2 ± 8.8 | 5.7 | 0.5-35.8 | 6.1 ± 10.1 | 6.8 | nd-38.2 | 6.9 ± 16.8 | 8.0 | nd-52.0 |
| mCHP | 0.7 ± 1.3 | nd | nd-4.8 | 0.8 ± 0.6 | nd | nd-2.2 | 3.1 ± 1.9 | nd | nd-4.8 | - | nd | nd-1.1 |
| mBzP | 1.7 ± 9.6 | 2.6 | nd-69.2 | 1.8 ± 12.1 | 2.0 | nd-69.2 | 1.8 ± 7.7 | 2.4 | nd-33.8 | 4.3 ± 6.2 | 4.1 | nd-19.1 |
| mEHP | 26.7 ± 23.0 | 26.7 | nd-196 | 26.0 ± 16.1 | 25.6 | 4.5-65.4 | 23.7 ± 29.8 | 28.3 | nd-196 | 26.3 ± 15.6 | 26.8 | nd-59.6 |
| mOP | 1.0 ± 0.2 | nd | nd-1.31 | 1.0 ± 0.3 | nd | nd-1.31 | - | nd | nd-0.89 | - | nd | nd-0.9 |
| mHpP | 0.7 ± 1.6 | nd | nd-6.4 | 0.8 ± 2.4 | nd | nd-6.4 | 0.5 ± 0.8 | nd | nd-1.7 | 0.6 ± 0.3 | nd | nd-0.9 |
| miDP | 0.4 ± 0.3 | nd | nd-1.1 | 0.4 ± 0.3 | nd | nd-0.4 | 0.5 ± 0.4 | nd | nd-1.1 | 0.4 ± 0.2 | nd | nd-0.6 |
| mHxP | 0.4 ± 0.2 | nd | nd-1.0 | 0.5 ± 0.3 | nd | nd-0.4 | 0.4 ± 0.3 | nd | nd-1.0 | - | nd | nd-0.6 |
| mNP | 0.3 ± 0.2 | nd | nd-1.2 | 0.3 ± 0.2 | nd | nd-0.4 | 0.3 ± 0.2 | nd | nd-1.2 | 0.4 ± 0.1 | 0.1 | nd-0.7 |

GM = Media Geométrica; GSD = Desviación estándar geométrica; nd = No detectado

Chapala

En la tabla 5 se observa la media geométrica de cada metabolito, así como la mediana. En algunos casos no fue posible calcularla debido a que en metabolitos como mCHP y mHxP en el caso de El Molino y mOP en el caso de Jocotepec y El Molino solamente se registró una muestra. En los metabolitos mOP, mHpP, miDP y mHxP, la mediana no fue detectada en las tres poblaciones pues las concentraciones máximas detectadas fueron muy bajas. El valor de la mediana de los metabolitos mBP/miBP en Jocotepec tuvo el valor más alto con 58.2 ng/mL en comparación con Chapala (37.5 ng/mL) y El Molino (43.3 ng/mL), también en el caso del metabolito mEP, Jocotepec tuvo un valor de la mediana mayor (57.6 ng/mL), Chapala (51.3 ng/mL), El Molino (31.5 ng/mL). El Molino tuvo una mediana mayor en el caso del metabolito mCMHP (30.6 ng/mL), Jocotepec (27.1 ng/mL), Chapala (24.3 ng/mL). El municipio de Chapala tuvo medianas más bajas en comparación con Jocotepec y El Molino.

Se calculó la media geométrica para promediar los índices y cifras relativas de las concentraciones. El municipio de Chapala tuvo la media geométrica más alta en el caso del metabolito mEP (63.5 ng/mL) el cual tuvo la concentración más alta de las 90 muestras (1830 ng/mL), seguido de Jocotepec (61.1 ng/mL), El Molino (33.0 ng/mL). Sin embargo en el municipio de Jocotepec tuvo una media geométrica mayor con el metabolito miBP/mBP (57.6 ng/mL), seguido de El Molino (49.9 ng/mL) y Chapala (42.5 ng/mL).

XIII. DISCUSIÓN

El 100% de las muestras contenían al menos un metabolito de ftalato, estos resultados fueron superiores a un estudio realizado por Guo y colaboradores (2011) en países de Asia (China, India, Japón, Corea, Kuwait, Malasia y Vietnam) para determinar la concentración de metabolitos de ftalatos en orina, y de igual forma el mEP presentó las concentraciones más altas en comparación con los otros metabolitos analizados y no estuvo presente en una muestra 89/90, que en el caso del estudio de Guo fueron 22/24 muestras. Además también estuvieron presentes en el 100% de las muestras los metabolitos mECPP, mCMHP y mEOHP en las tres poblaciones. En la tabla 6 se realizó una comparación entre este trabajo y otros estudios realizados en otros países con algunos metabolitos que coincidieron con este estudio.

Tabla 6. Comparación de la concentración de metabolitos de ftalatos en muestras de orina (mediana, ng/mL) entre este estudio con otros países

| País | Año | N | Metabolitos | | | | | | | | |
|---------|------|-----|-------------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| | | | mMP | mEP | mCPP | mECPP | mCMHP | mEHHP | mEOHP | mBzP | mEHP |
| México | 2014 | 90 | 2.1 | 46.3 | 2.8 | 27.6 | 25.6 | 6.6 | 6.2 | 2.5 | 26.7 |
| India | 2011 | 22 | 5.8 | 19.5 | 1.2 | 15.7 | 14.2 | 7.1 | 4.9 | nd | 2.3 |
| China | 2010 | 183 | 12 | 21.5 | 1.3 | 30.0 | 18.5 | 11.3 | 7.0 | 0.6 | 2.1 |
| Suiza | 2008 | 42 | 1.2 | 35.0 | 1.5 | na | na | 15.0 | 11.0 | 13.0 | 9.0 |
| Holanda | 2008 | 100 | nd | 117 | 1.0 | 18.4 | 6.2 | 14.0 | 14.5 | 7.5 | 6.9 |

na= no se analizó, nd= no detectable

Fuente: Análisis directo; Gou et al., 2011; Guo et al., 2010; Högberg et al., 2008; Ye et al., 2008.

Otro estudio reciente (Tye et al., 2014) en Canadá con mujeres embarazadas, también mostró que el metabolito con mayor concentración fue el mEP, seguido del mono-n-butil ftalato (MnBP), mono-2-etilhexil ftalato (mEHP), mono-2-etil-5-oxo-hexil ftalato (mEOHP) y el mono-2-etil-5-hidroxi-hexil ftalato (mEHHP) y mostraron frecuencia parecida los metabolitos de MEP (99.8%), MEHP (97.6%) MBP (99.7%), mEOHP (99.6%) y mEHHP (99.0%).

Los valores medios fueron muy diferentes entre cada metabolito en las tres comunidades, pero coincidieron en el caso del mEP que fue la más alta concentración, el valor de la media fue de 164.25 ng/ml, 222.57 ng/ml, 66.30 ng/ml, con miBP/MBP 69.06 ng/ml, 87.17 ng/ml, 74.81 ng/ml, y MEHP 30.21 ng/ml, 33.53 ng/ml, 28.64 ng/mL en Chapala, Jocotepec y El Molino respectivamente. En el caso de mCMHP sólo Chapala y Jocotepec tuvieron valores medios similares de 34.58 ng/ml y 36.69 ng/ml, respectivamente. Los valores medios del resto de los metabolitos de ftalatos fueron más bajos. El valor medio del metabolito mECP en El Molino fue 50.49 ng/mL, completamente diferente al valor de la mediana de Jocotepec 38.09 ng/mL y Chapala 30.12 ng/mL.

El metabolito mEP que tuvo concentraciones más altas en las tres poblaciones proviene del dietil ftalato (DEP), utilizado en productos como cosméticos, cepillos de dientes, partes de automóviles, herramientas, juguetes, material para envolver alimentos, insecticidas, en la aspirina, entre otros. Se dice que en el caso de los plásticos utilizados para empacar alimentos se han detectado concentraciones de 2 a 5 ppm, teniendo en promedio hasta 4 mg de DEP por día durante la ingesta de alimentos (ATSDR, 1995). De acuerdo a ACGIH (Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales Gubernamentales), el NIOSH (Instituto Nacional para la Salud y Seguridad en el Trabajo), NFPA (Asociación Nacional para la Protección contra Incendios) y la EPA (Agencia de protección al Medio Ambiente), han ubicado al DEP en la lista de sustancias peligrosas y la presencia de su metabolito se ha asociado con posibles padecimientos de endometriosis (Germaine et al., 2013).

Aunque en la población de Jocotepec fue mayor en comparación con las de Chapala y el Molino (40, 38 y 12 respectivamente), la frecuencia de metabolitos fue menor que en las otras dos poblaciones, es decir, en Jocotepec tres metabolitos (mECP, miBP/mBP, mCMHP) estuvieron presentes en las 40 muestras, mientras que en el caso de Chapala fueron seis (mEP, miBP/mBP,

mECPP, mCMHP, mEOHP y mEHP) y en El Molino cinco (mEP, miBP/mBP, mECPP, mCMHP y mEHHP).

Los metabolitos miBP/mBP, mCMHP que estuvieron presentes en todas las muestras, provienen principalmente de cosméticos, que en las tres poblaciones han reportado en promedio 8 tipos diferentes, entre ellos están desodorantes, esmaltes para uñas, perfumes, maquillajes, crema corporal, crema para la cara, tintes para el cabello, pinta labios, rímel, rubores, aceite de bebé, delineador de ojos, fijadores de pelo, sombras para párpados, gloss, champú y gel de baño. Esto es importante ya que aunque no se planteó en este trabajo, algunos estudios han asociado a los metabolitos mECPP y mEHP (este último muy utilizado para empacar alimentos, fabricación de juguetes para niños, juguetes sexuales, etc.) como causantes de ciertos efectos anatómicos como la reducción de la distancia ano-genital en niños varones recién nacidos (Adibi et al., 2009; Suzuki et al., 2012). El metabolito miBP durante el embarazo ha sido relacionado con la disminución en el desarrollo psicomotor, mayores probabilidades de retraso psicomotor y problemas de conducta en el bebé. (Robin et al., 2012).

El mEHP que proviene del dietil hexil ftalato (DEHP) es el plastificante más utilizado y el más estudiado, considerado de gran preocupación en la salud pública ambiental por relacionarse con padecimientos tales como cáncer de mama, endometriosis quística y por cruzar la barrera placentaria (Calafat et al., 2004). La placenta, que se establece como el punto de contacto entre la madre y el embrión/feto, juega un papel fundamental en el crecimiento del feto ya que desarrolla multitud de funciones. La exposición al mEHP durante esta etapa se le ha asociado con periodos de gestación más cortos (Latini et al., 2003) además de efectos carcinogénicos, hepatotóxicos teratogénicos y más recientemente cardiotóxicos (Robin et al., 2009; Bustamante et al., 2004). Cuando la madre gestante precisa determinados tratamientos médicos, el feto por vía transplacentaria, puede acumular suficiente cantidad de ftalato para aumentar el riesgo de estrés respiratorio, colesteasis y alteraciones hepáticas (Bustamante et

al., 2004). La agencia para sustancias tóxicas y el registro de la enfermedad (ATDSR) estima que la exposición diaria máxima a DEHP para la población en general es cerca de 2 mg/día. Sin embargo, las exposiciones ocupacionales y médicas pueden alcanzar niveles mucho más altos. Estos datos deben tomarse en cuenta, puesto que en este estudio su metabolito mEHP estuvo presente en el 95.5% de las muestras.

Del resto de los metabolitos no se han realizado suficientes estudios que comprueben una asociación directa entre la exposición y alguna afectación.

Algunos estudios toxicológicos de los ftalatos han ubicado a los di-n-alkilo sustituidos como DBP, DEHP y DPP en el rango de los más tóxicos, el último mostró cambios histológicos después de 24 horas de su administración (Gangolli, 1982). De los isómeros mono-n-butílicos, sólo el orto sustituido posee actividad tóxica. La disparidad en la actividad tóxica de los ftalatos se puede justificar por la variedad de las propiedades fisicoquímicas tales como distribución, metabolismo y excreción del organismo. La diversidad de la actividad tóxica de los ésteres de ftalatos puede consistir en la intensidad de su absorción en el tracto digestivo. (Lake et al., 1977).

Otro autor ha considerado a los ftalatos entre los disruptores endocrinos más peligrosos, pues asegura que “lo que pueden hacer a nuestros cuerpos no tiene fin: va desde el aumento de la producción de ciertas hormonas, una disminución de la producción de otras, imitar a las hormonas, convertir una hormona en otra, interferir con la señalización hormonal, decirle a las células que mueran prematuramente, competir con los nutrientes esenciales, unirse a hormonas esenciales, acumularse en órganos que producen hormonas”. (Mercola, 2013). Aunque aún faltan muchos estudios que comprueben todas estas afirmaciones, es importante que se tome en cuenta, puesto que los ftalatos los encontramos en la mayoría de los productos de uso cotidiano y por los resultados de este estudio, están presentes en nuestro organismo.

Aunque la toma de muestras de orina fue realizada hace 4 años y se mantuvieron congeladas, no existe problema para la determinación de metabolitos de ftalatos, puesto que no existe degradación, aún con los cambios de temperatura (Guo et al., 2013).

XIV. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran que las localidades de Chapala, Jocotepec y El Molino estuvieron expuestas a ftalatos, pues se encontró que el 100% de ellas tenían al menos 4 metabolitos diferentes de ftalatos, siendo el metabolito metil etil ftalato el que tuvo concentraciones más altas (1830 ng/mL) que el resto de los metabolitos.

Estos resultados confirman que la exposición a ftalatos en esta región de la Ribera de Chapala es amplia, por lo que se debería tener un control sobre los materiales plastificados que han ido reemplazando productos como el vidrio para contener, guardar y calentar alimentos. A esto se suma el uso cotidiano de productos para el cuidado personal pues el 100% de las mujeres del estudio, utilizan cosméticos entre otros productos que contienen ftalatos. Por este motivo se encontró al metabolito (mEP) con concentraciones más altas que el resto de los metabolitos en las tres poblaciones, debido a que se encuentra en maquillajes, pinta labios y contenedores de alimentos.

Como en México no existe regulación sobre la cantidad de ftalatos adicionada a los plásticos y a otros productos de uso personal para que dichos productos no sean un riesgo para el consumidor, resulta importante que la población por lo menos conozca los efectos que estas sustancias pueden causar en el organismo productos tan cotidianos como las botellas de plástico para contener agua y los cosméticos, ya que según los resultados reflejados en este estudio indican que la exposición a estas sustancias es muy evidente.

Quizá sea difícil dejar de consumir y utilizar productos que contengan ftalatos, sin embargo podemos hacer mucho por reducir su exposición, ya sea evitando comprar alimentos envueltos en plástico o enlatados, y almacenarlos preferentemente en recipientes de vidrio, en el caso de los alimentos. En el caso de los cosméticos de preferencia no usarlos o evitar en lo posible las fragancias y perfumes. Para los demás productos de uso cotidiano existen

muchas otras alternativas que permitirán evitar el abuso de productos plastificados. En ocasiones los materiales plásticos hacen la vida más cómoda, pero no se toma en cuenta la contaminación ambiental que lleva consigo su uso.

Por ello existe la necesidad de continuar con estudios sobre este tema para que en un futuro no muy lejano se tenga un control que permita a la población acceder a productos seguros. Ya se tiene la referencia de lo que otros países han hecho al respecto, sin embargo aún falta más investigación sobre los nuevos ftalatos que año con año se van integrando a distintos productos. Aunque en México se han realizado pocos estudios al respecto, existe evidencia suficiente para que el tema de los ftalatos sea tomado en cuenta y abra una ventana de investigación como contaminante ambiental.

XV. BIBLIOGRAFÍA

- Adibi, J.J., Hauser, R., Williams, P.L., Whyatt, R.M., Calafat, A.M., Nelson, H. (2009). Maternal urinary metabolites of di-(2ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. *Ambiental Journal Epidemiology*. 169(8):1015-1024.
- Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR). (1995). Resumen de salud pública del dietil ftalato. *Servicio de salud Pública*. 84 (66).
- American Apparel & Footwear Association's (AAFA). (2013). Restricted Substance List. (13)1-65.
- Asociación Argentina de PVC. (1999). El PVC y los plastificantes. Centro de Información Técnica.
- Biblioteca Nacional de Medicina (BNM). (2009). Ftalatos. *Instituto Nacional de Salud*.
- Borja, M. (2012). Intoxicados al nacer. *Guía enfermedades*. (12). 23-24.
- Braga, B.M., Dobs, A.S., Muller, D.C., Carducci, M.A., John, M. Egan, J. (2006). Metabolic síndrome in men with prostate cáncer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *Clin Oncol*. (24):3979-3983.
- Bustamante, M.L.P., Lizama, S.B., Olaíz, F.G, Vázquez, M.F. (2001) Ftalatos y efectos en la salud. *Revista internacional de contaminación ambiental*. (17) 205-215.
- Bustamante, M.L.P., Lizama, S.B., Vázquez, M.F., María Magdalena, García, F.M.M., Corea, T.K.S., Olaiz, F.G., Borja, A.V.H. (2004). Exposición infantil

a plastificantes potencialmente tóxicos en productos de uso oral. *Salud Pública México*. (46) 6: 501-508.

Bustamante, M.L.P., García, F.M.M., Martínez, R. E., Vázquez, M.F., Muñoz, N.S., Karam, C.M.A., Ozorno, T. R., Borja, A.V.H. (2005). Exposición a ftalatos por procedimientos médicos en varones recién nacidos. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*. (21) 63-70.

Bustamante, M.L.P., Hernández, V.M.A, Flores, P.D, García, F.M., Amaya, C.A., Barr, D.B, Borja, A.V.H. (2008). Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *Pub. Med.* (4) 300-3006.

Bustamante, M.L.P., Hernández, V.M.A., Flores, P.D., García, F.M., Amaya, C.A., Barr, D.B., Borja, A.V.H. (2013). Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. (4) 300-306.

Calafat, A.M., Slakman, A.R., Silva, M.J., Herbert, A.R., Needham, L.L. (2004). Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *Journal Chromatography B, Analytical Technologies Biomedical Life Science*. 805(1):49-56.

Carson, R.L. (1962) *Silent Spring*. Adaptado de: Corvalán, C.F., Briggs, D. Z.G. (2002). *Editorial Crítica*. Edición 2010. *Decision-making in environmental health. From evidence to action*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2000.

Cifuentes, E., Lozano, K.F., Trasande L., Goldman, L.R. (2011). Ressetting our priorities in environmental health: an example from the south-north partnership in Lake Chapala, México. *Environ Res*. 111(6): 877-880.

- Colbron, T., Dumonosky, D., Myers, J.P. (1996). Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence and survival? *New York: Penguin Books Inc.*
- Diccionario de la lengua española. (2001). *Real Academia Española* (22.^a edición).
- Encyclopedia of Occupational Health and Safety (1984). Ginebra, Suiza.
International Labor Office, Vols. I y II.
- Esquivel, R.B. (2014). Espectrometría de masas. *Instituto de química de la UNAM.* 237-239.
- Feito, L. (1996). La definición de la salud. *Diálogo filosófico.* 64.
- Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). (2013). México. Salud y nutrición.
- Gangolli, S.D. (1982). Testicular effects of phthalate esters. *Environmental Health Perspective* (45)77-84.
- García, M.V.R., Larraña V.A., Docet C.M.F., Lafuente G.A. (2011). Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinología y Nutrición. Elsevier Doyma.* 59 (4): 261-267.
- Germaine, M.B.L., Peterson, M., Chen, Z., Croughan, M., Sundaramn, R., Standford, J., Varner, M.W., Kennedy, A., Giudice, L., Fujimoto, V.Y., Sun, L., Guo, Y., Kannan, K. (2013). Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the endometriosis: natural history, diagnosis and outcomes study. *Fertility and Sterility.* (100)162-170.
- Guo, Y., Wu, Q., Kannan, K. (2010). Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. *Environmental International.* (37) 893-898.

- Guo, Y., Alomirah, H., Cho, H.S., Minh, T.B., Mohd, M.A., Nakata, H., Kannan, K. (2011). Occurrence of phthalate metabolites in human urine from several Asian countries. *Environmental Science & Technology*. (45)3138-3144.
- Guo, Y., Wang, L., Kannan, K. (2013). Effect of storage time and temperature on levels of phthalate metabolites and bisphenol A in urine. *Advances in Environmental Research*. (2)9-17.
- Gutiérrez, A., Del Río, J.C., González, V.F.J., Martín, F. (1998). Analysis of lipophilic extractives from wood and pitch deposits by solid-phase extraction and gas chromatography. *Journal of chromatography*. 21.
- Hamilton, B. (2002). Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *Alternat Complement Medical*. (8) 185-192.
- Hygiene and Toxicology. (1993-1994). 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F. *Toxicology 4'h*.
New York.
- Högberg, J., Hanberg, A., Berglund, M., Skerfving, S., Remberger, M., Calafat, A.M. (2008). Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental Health Perspectives*. 116(3), 334-339.
- Holtcamp, W. (2012). Obesogens: and environmental link to obesity. *Environmental Health Perspectives*. (120) 62-68.
- Infancia y Medio Ambiente (INMA). (2012). Disruptores hormonales. *Proyecto INMA*.
- International Program on Chemical Safety (IPCS). (2002). Global assessment of the state of the science endocrine disruptors. *Geneva, International Programme Chemical Safety*. (184):1-57.

- Keller, L. (1999). Temas regulatorios y de seguridad de los ésteres de ftalatos. *Exxon Chemical Company*. 1-12.
- Lake, B.G., Foster, J.R., Collins, M.A., Stubberfield, C.R., Gangolli, S.D., Srivastava, S.P. (1982). Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat. *Acta Pharmacology. Toxicology*. (51) 217-226.
- Lalonde, M. (1974). A New Perspective on the Health of Canadians. Ottawa, *Health and Welfare Canada*.
- Latini, G., De Felice, C., Presta, G., Del Vecchio, A., París, I., Ruggieri, F., Mazzeo, P. (2003). In utero exposure to di (2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Children's Health*. (111) 1783-1785.
- Lington, A.W., Bird, M.G., Plutnick, R.T., Stubbefield, W.A., Scala, R.A. (1997). Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundament. Appl. Toxicol.*36, 7989.
- Lin, L. K. (1987). The use of multivariate analysis to compare peroxisome induction on phthalate esters in rats. *Toxicol. Ind. Health*3, 2548.
- Maya, A.A. (1995). La fragilidad ambiental de la cultura. Universidad Nacional de Colombia. 112.
- Melmed, S., Kenneth, S., Polonsky, P., Larsen, R., Kronenberg, H. M. (2002). Williams Textbook of Endocrinology. *Endocrinology Internal Medicine*. 1-1920.
- Municipios de Jalisco (s.f.). Recuperado 7 de enero de 2015, de: <http://www.jalisco.gob.mx/es/jalisco/municipios>
- Olea, S.N., Zuluaga, G.A. (2001). Exposición infantil a disruptores endócrinos.

Anales Españoles de pediatría. (54) 58-62.

- Olea, S.N. (2012). Exposición materno-infantil a disruptores endócrinos. Curso de actualización. *Pediatría*. Exilbris Ediciones. 173-177.
- Olguín, P.L.A., Rodríguez M.M.H. (2004). Cromatografía de gases. *Métodos en biotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México*. 15-41pp.
- OMS. (2000). Exposición y dosis. [Recuperado 3 de septiembre de 2014: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/eco/036993-I/036993-2.1.pdf>]
- OMS. (2010). Estrategia mundial sobre el régimen alimentario, actividad física y salud. 1-14.
- Ozores, B.M.I. (2011). Cromatografía de líquidos (HPLC). *Análisis químicos*. Ed. Valladolid 47011.
- Pajuelo, J., Rocca, J., Gamarra, M. (2003). Obesidad infantil: sus características bioquímicas y antropométricas. *Anales de la facultad de medicina*. (64)1-9.
- Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., Sala, M., Tardón, A., Marco, A., Posada, M. (2005). Infancia y medio ambiente. *Revista Española de Salud Pública*. (70) 2.
- Rank, J. (2005). Classification and risk assessment of chemicals: the case of DEHP in the light of reach. *The Journal of Transdisciplinary Environmental Studies*. (4)1-17.
- Rojas, G.C. (2004). Importancia e implicaciones de la presencia de ftalatos (plastificantes) en los envases flexibles, sobre la calidad sanitaria y toxicología de los alimentos. *Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición*. 245-252.

- Sharapin, N. (2000). La cromatografía. Fundamentos de tecnología de productos terapéuticos. Editorial Convenio Andrés Bello. 159-190.
- Silva, M.J. (2000). Urinary levels of seven phthalate metabolites in the US population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental Health Perspectives* 112 (3): 331-338.
- Stahlhut, R.W., Van, W.E., Dye, T.D., Cook, S. Swan, S.H. (2007). Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult US males. *Environ Health Perspectives*. (117):876-882.
- State of California Department of Justice. (2011). Implementation of California State law restricting phthalates.
- Suzuki, Y., Yoshinaga, J., Mizumoto, Y., Serizawa, S. Shiraishi, H. (2012). Fetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int. J. Androl.* (3) 236-244.
- Tavacova, S., Little, R., Balavaeva, L. (1999). Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiology*. (10) 127.
- Téllez, R.M.M., Cantoral, A., Cantonwine, D.E., Schnaas, L., Peterson, K., Hu, H. (2013). Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ*. 386-390.
- Trasande, L., Cortés, E.J., Landrigan, J.P., Abercrombie, I.M., Bopp, F.R., Cifuentes, E. (2010). Methylmercury exposure in a subsistence fishing community in Lake Chapala, México: an ecological approach. *Environmental Health*. (9)11-21.

- Guyton y Hall, J.E. (2011). Tratado de fisiología médica. *Editorial Elseiver*. 12ª edición. 223.
- Tye, E.A., Davis, K., Marro, L., Fisher, M., Legrand, M., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, G.W., Choeurng, V., Fraser, D.W. (2014). Phthalate and bisfenol A exposure among pregnant women in Canada – Results from the MIREC study. *Environmental International*. 55-65.
- Vega, F.L. (2011). Ftalatos: ¿Son estos duendes ocultos en PET nocivos para la salud? Cuento aún inconcluso. *Revista Mexicana de Pediatría*. (78) 5355.
- Whyatt, R.M., Adibi, J.J., Calafat, A.M., Camann, D.E., Rauh, V., Bhat, H.K. (2010). Prenatal di(2 ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an innercity cohort. *Pediatrics*. (124) 1213-1220.
- World Health Organization (WHO). (1998). Obesity. Preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO consultation of obesity*. Geneva. 1-45.
- World Health Organization (WHO). (2012). State of the science of endocrine disrupting chemical. 1-233.
- Ye, X.B., Pierik, F.H., Hauser, R., Duty, S., Angerer, J., Park, M.M. (2008). Urinary metabolite concentrations of organophosphorus pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, The Netherlands: the Generation R study. *Environ Res*. 104(2):260-267.

XV. ANEXO I

Operacionalización de variables

| Categoría | Variable | Concepto | Indicador | Escala | Instrumento |
|------------------------------------|-----------------|--|--------------------------------|---------------|--|
| Características sociodemográficas | Edad | Años transcurridos desde el nacimiento | Años | Discreta | Cuestionario |
| | Escolaridad | Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza | Años | Discreta | Cuestionario |
| | Estado civil | Condición de una persona en relación con los derechos y obligaciones civiles, sobre todo en los que hace en relación a su condición de soltería, matrimonio, viudez. | Sí/No | Nominal | Cuestionario |
| | Ocupación | Empleo u oficio al que se dedica | | Nominal | Cuestionario |
| Ambiente: Exposición a ftalatos | Ftalatos | Sustancia química utilizada como plastificante para suavizar o moldear plásticos | Objetos que contengan ftalatos | Continua | Técnica analítica de cromatografía de gases acoplado a masas |

| | | | | | |
|------------------------------|----------------------------------|---|---------------|----------|--|
| | Metabolito | Cualquier sustancia producida durante el metabolismo (digestión u otros procesos químicos corporales) | Concentración | Continua | Técnica analítica de cromatografía de gases acoplado a masas |
| | Exposición | Duración en que una persona permanece en contacto con un químico, en cierto periodo de tiempo | Años | Discreta | Técnica analítica de cromatografía de gases acoplado a masas |
| Salud: Efectos a la salud | Duración de la etapa gestacional | Periodo comprendido entre la concepción y el nacimiento | Meses | Discreta | Expediente clínico |

ANEXO II

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN PRENATAL A FTALATOS (Adaptado del de Patricia Bustamante 2013)

1. Datos personales

Nombre:

Domicilio:

Teléfono:

Edad:

Escolaridad:

Ocupación actual:

Ocupación anterior:

2. Datos sobre historial clínico

¿Usted tiene o ha tenido alguna (s) de las siguientes enfermedades?

- a) Diabetes b) Presión alta c) Cáncer d) Problemas de tiroides
e) Convulsiones o ataques f) Otra _____

¿Qué métodos anticonceptivos ha utilizado?

- a) Método natural (Ritmo) b) Curva de temperatura basal c) Billings
d) Coito interrumpido e) Preservativo o condón f) Hormonales tomados (píldora)
g) Hormonales inyectables h) Espermatocidas i) DIU
j) Quirúrgicos (ligadura de trompas) k) Vasectomía l) Otros _____

¿Cuánto tiempo utilizó ese método anticonceptivo antes y durante el embarazo?

Duración del embarazo

¿Su hijo o hijos vivos han presentado alguna malformación?

Tipo de malformación _____

¿Este tipo de malformación se ha presentado en algún miembro de su familia? ¿Quién?

¿Ha presentado problemas sobre quistes en el ovario?

¿Ha presentado quistes en el seno?

¿Su menstruación o regla con qué periodicidad ocurre?

¿Ha tenido algún aborto?

3. Hábitos personales

¿Usted fuma actualmente o ha fumado?

¿Ingiere o ha ingerido bebidas alcohólicas?

¿Qué cosméticos utiliza para su cuidado personal?

¿Se tiñe el cabello con frecuencia?

¿Se pinta las uñas?

4. Hábitos en el hogar

¿Utiliza recipientes de plástico para guardar alimentos preparados?

¿Utiliza alguna marca de recipientes de plástico en especial?

¿Dispone usted de horno de microondas?

¿Utiliza recipientes de plástico para calentar en el microondas?

¿Envuelve en material de plástico o bolsas de plástico los alimentos que guarda?

¿Compra alimentos empacados en plástico?

¿Consume bebidas en bolsas de plástico?

¿Consume bebidas en botellas de plástico?

¿Consume frituras envasadas en bolsas de plástico?

¿Acostumbra a quemar envases o bolsas de plástico?

¿Aplica algún aromatizante en el hogar?

ANEXO III



Institutional Review Board
Human Research Protection Program
1 Park Avenue | 6th Floor | New York, NY 10016 <http://irb.med.nyu.edu>

Leonardo Trasande, MD, MPP

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR Y AUTORIZACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN

Exposición a ftalatos en mujeres gestantes de las localidades de la Ribera del Lago de Chapala.

A. PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

El estudio le solicita su participación voluntaria. Este formato de consentimiento/autorización incluye información acerca de este estudio. El propósito es examinar la exposición química ambiental en comunidades cerca de la Ribera de Chapala, Jalisco, México, en muestras de orina que se le tomaron durante el embarazo.

PARTICIPACIÓN DE MUJERES:

Estimamos que el siguiente número de mujeres se involucren en el estudio:

Total en todos los sitios: 50

PARTICIPACIÓN DE SUJETOS:

Hospitalización

Ambulatorio

Otros [sujetos sanos, etc.] Por favor especifique: Comunidades del Lago de Chapala

[La IRB espera que la investigación esté disponible, así como apropiada, a todas las personas sin importar la raza, género, edad, o circunstancias económicas]. Su participación involucrará una hora de visita.

B. DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Si usted decide participar en este estudio, contestará unas preguntas acerca de su comportamiento en la vida cotidiana. También pediremos el expediente médico para conocer sus antecedentes sobre el embarazo.

Puede que usted haya participado previamente en estudios de exposiciones ambientales prenatales realizados por investigadores en la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York. Si usted acepta participar en este estudio, enlazaremos información del estudio previo a la información recolectada en este estudio.

C. COSTO/REEMBOLSO:

No hay ningún costo para la participación en este estudio. Este estudio está siendo patrocinado por una beca de la Fundación para la Investigación en Salud Pública Global de la Universidad de Nueva York. Parte del Dr. Trasande, Dr. Calzada, Dr. Lozano y sus equipos de trabajo están siendo apoyados por esta beca.

D. CONFIDENCIALIDAD:

Información privada acerca de usted, que la identifica, puede ser usada o compartida para los propósitos de este proyecto de investigación. Esta sección del formato de consentimiento/autorización describe como su información será usada y compartida en este estudio, y la manera en la que la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York protegerá su privacidad y confidencialidad.

Otras personas y organizaciones, incluyendo co-investigadores, agencias federales y estatales, y la supervisión de la investigación de la IRB puede recibir su información durante el curso de la misma. Excepto cuando sea requerido por la ley, la información del estudio que se comparte con personas exteriores a la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York (NYUSM) no se le identificará por su nombre, número de seguro social, dirección, teléfono, o cualquier otra identificación personal.

Cuando la información del estudio sea compartida fuera de la NYUSM como parte de la investigación, la información que pueda identificarla como se mencionó anteriormente, será eliminada y se le asignará un código único. La NYUSM no revelará el código que se le asignó, excepto que se requiera por la ley.

Su expediente de estudio incluye información que la identifica y que se guarda en los archivos de investigación. Trataremos de mantener esta información confidencial, pero no podemos garantizarlo. Si los datos de este estudio se son publicados o presentados, primero eliminaremos la información que la identifica.

Retención de su información del estudio

Los resultados del estudio se guardarán en su archivo de investigación por al menos seis años o hasta que el estudio haya concluido, lo que sea mayor. En ese momento, ya sea la información que aún no se encuentre en sus registros médicos será destruida o la información que la identifique será borrada de los resultados de investigación en NYU. Cualquier información en su registro médico se mantendrá indefinidamente.

Su autorización HIPAA

Una nueva regulación federal, la ley federal de privacidad médica, ha entrado en vigor como lo exige la Ley de Portabilidad y Responsabilidad (HIPAA). Bajo la Regla de Privacidad, en la mayoría de los casos debemos buscar su permiso escrito para usar o divulgar información médica sobre usted que utilizamos o creamos [su "información de salud protegida"] en relación con la investigación que involucra su tratamiento o registro médico. Éste permiso se llama Autorización.

Si usted firma este formulario está dando su autorización para el uso y divulgación de su información de salud protegida descrita a continuación. Usted tiene derecho de negarse a firmar este formulario. Si usted no firma este formulario puede que no participe en el programa de investigación, pero si se niega a firmar no afectará su atención de salud (o el pago por su atención) fuera del estudio.

Esta autorización no expirará a menos que se retire por escrito. Usted tiene derecho de retirar su autorización en cualquier momento, excepto en la medida que la Universidad de Nueva York necesite la información para completar el análisis de datos o para reportar datos de este estudio. El procedimiento para revocar su autorización se describe a continuación en la sección K.

Al firmar este formulario usted autoriza el uso y divulgación de la siguiente información para esta investigación:

- Su registro de investigación
- Observaciones clínicas y de investigación realizadas durante su participación en la investigación

Al firmar este formato usted autoriza a las siguientes personas y organizaciones para recibir su información de salud protegida para fines relacionados con esta investigación:

- Cada sitio de investigación para este estudio, incluyendo este hospital e incluyendo el personal de investigación y médico
- Todo profesional de salud que le provee servicios y este vinculado al estudio

- Cualquier laboratorio y otros individuos u organizaciones que analice su información de salud y que estén vinculados a este estudio en acuerdo con el protocolo del estudio
- Las agencias de investigación reguladoras de los Estados Unidos y otras agencias extranjeras
- Los miembros y personal de los hospitales afiliados a la Junta de Revisión Institucional
- Los miembros y personal de los hospitales afiliados a la Junta de Privacidad
- Principal Investigador: Dr. Leonardo Trasande y Esther Calzada
- Coordinador del estudio
- Miembros del equipo de investigación
- El defensor del paciente o investigador defensor del pueblo (CTSI)
- Miembros de la oficina de NYU/NYUMC oficina de ensayos clínicos/Oficina de investigación y programas patrocinados
- Otros (como se describe a continuación): Dr. Lozano y sus equipos de investigación en la Universidad de Guadalajara

Si alguna de las compañías o instituciones mencionadas anteriormente se fusionan o se venden durante el curso de esta investigación, su autorización cubrirá los usos y divulgaciones de su información de salud protegida a la nueva compañía o institución que asume las responsabilidades de la investigación.

Por favor tenga en cuenta que una vez que su información de salud protegida se da a conocer a una persona u organización que no está cubierta para por la ley federal médica de privacidad, la información ya no será protegida por la Regla de Privacidad y puede ser sujeta a una nueva divulgación por el destinatario.

Aviso relativo a información sobre el VIH

Si usted autoriza la divulgación de información relacionada con el VIH, usted debe ser consciente de que el destinatario (s) se le prohíbe volver a revelar cualquier información relacionada con el VIH sin su autorización salvo que esté permitido hacerlo bajo la ley federal o estatal. Usted también tiene el derecho de solicitar una lista de personas que pueden recibir o utilizar su información relativa al VIH sin autorización. Si usted experimenta la discriminación a causa de la liberación o de la divulgación de información relacionada con el VIH, puede contactar a la División Estatal de Nueva York de Derechos Humanos en (212) 480-2493 o la Comisión de Derechos Humanos de la ciudad de Nueva York en (212) 306-7450. Estas agencias son responsables de proteger sus derechos.

I. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y AUTORIZACIÓN:

Su decisión de si debe o no participar en este estudio es completamente voluntaria (de su libre albedrío). Si usted decide no participar en este estudio no afectará la atención que recibe y no dará lugar a la pérdida de beneficios a los que tiene derecho.

Se le informará de cualquier resultado nuevo, significativo desarrollado durante el curso de la investigación que pueden influir en su voluntad de continuar participando en la investigación.

Su decisión en cuanto a si debe dar su autorización para el uso y divulgación de su información protegida de salud para este estudio es completamente voluntaria, sin embargo, si usted se niega a dar su autorización o si usted retira su autorización no podrá participar en el estudio.

J. RETIRO DEL ESTUDIO Y/O RETIRO DE AUTORIZACIÓN:

Si usted desea formar parte de este estudio, puede dejar de participar en cualquier momento sin sanción o pérdida de beneficios a los que tendría derecho. Usted también puede retirar su autorización para usar o divulgar su información protegida de salud para el estudio.

Si usted decide retirar su consentimiento, le pedimos que se comunique con el Dr. Trasande y hacerle saber que usted se está retirando del estudio. Su dirección postal es 227 East 30th Street, New York, NY 10016. Si usted al igual desea retirar su autorización, debe comunicarse con el Dr. Leonardo Trasande por escrito a 227 East 30th Street, New York, NY 10016.

Recuerde que retirar su autorización sólo afecta el uso y el intercambio de información una vez que la petición por escrito ha sido recibida, y usted no podrá retirar su autorización para uso o divulgaciones que se han hecho con anterioridad o que debe seguir para completar el análisis o informe de datos de la investigación.

El investigador principal u otro miembro del equipo del estudio discutirá con usted cualquier consideración involucrada en discontinuar su participación en el estudio. Se le dirá como retirarse del estudio y se le puede pedir que regrese para una última revisión.

L. PERMISO PARA CONTACTARLO EN INVESTIGACIONES FUTURAS:

Yo autorizo al investigador principal y sus co-investigadores en contactarme acerca de futuras investigaciones sobre la salud infantil dentro de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York y la Universidad de Guadalajara, siempre que la investigación futura este aprobada por el expediente IRB original y que el investigador principal y co-investigador están afiliados con el protocolo de investigación.

Si estoy de acuerdo, entonces alguien del personal de investigación del Dr. Trasande puede ponerse en contacto conmigo en el futuro y él o ella me dirá acerca del estudio de investigación. En ese momento, yo puedo decidir si me interesa que mi hijo participe en un estudio en particular. Entonces tendrán la oportunidad de ponerse en contacto con el investigador para programar una cita para estar plenamente informado sobre el proyecto de investigación.

Estoy de acuerdo en ser contactado por el investigador principal o co-investigadores del estudio de investigación titulado: “Comportamiento y exposición prenatal a químicos como factores ambientales de riesgo para la obesidad infantil en México”

Yo **no deseo** ser contactado por el investigador principal o co-investigador del estudio de investigación titulado: “Comportamiento y exposición prenatal a químicos como factores ambientales de riesgo para la obesidad infantil en México”

—
Firma del participante o representante legal

Fecha

Su permiso para que podamos comunicarnos con usted acerca de futuras investigaciones sería muy apreciada, pero es completamente voluntaria. Si decide no permitir que nos comuniquemos con usted, no va a afectar la *atención hacia usted* en cualquiera de las instalaciones NYUSM. Por favor, comprenda que dar su permiso para hacer esto es sólo con el propósito de ayudarnos a identificar a los sujetos que pueden calificar para uno de nuestros estudios de investigación futuros. Esto no significa que usted debe participar en ningún estudio.

M. PERSONA(S) DE CONTACTO:

Para más información acerca de sus derechos como sujeto de investigación, o si no está satisfecho de la manera en como este estudio se está llevando a cabo y quisiera que discutamos su participación en el estudio con un representante institucional, el cual no forma parte de este estudio, por favor contacte al administrador de la Junta de Revisión Institucional, al teléfono 212-263-4110.

Si usted tiene alguna pregunta o adquiere una lesión durante el curso de la investigación o experimenta alguna reacción adversa a un medicamento o procedimiento, por favor contacte al investigador principal Leonardo Trasande al siguiente número telefónico +1 646 501 2520 o al Dr. Felipe Lozano al 33 10 54 660.

ACUERDO PARA PARTICIPAR Y AUTORIZACIÓN PARA EL USO O DIVULGACIÓN DE SU INFORMACIÓN DE SALUD PROTEGIDA:

Parte del proceso de consentimiento incluye la autorización para el uso de información de salud protegida para los fines de este estudio, como se ha descrito anteriormente. Si no desea autorizar el uso de esta información, usted no debe aceptar participar en este estudio.

- He leído este formato de consentimiento ó
- Fue leído a mí a través de: _____.

Cualquier pregunta que tuve fue respondida por: _____.

Yo Estoy No estoy participando en otro proyecto de investigación en este momento
(Si es así, usted debe discutir esto con su médico del estudio.)

Acepto participar voluntariamente en este programa de investigación en:

- NYUSM [Instituto Skirball; Instituto Nelson de Medicina Ambiental; Posgrado Facultad de Medicina]
- Centro Hospitalario de la Universidad de Nueva York (Tisch Hospital; el Instituto Rusk de Rehabilitación Médica;
- Centro Hospitalario Bellevue: esta información y la información del estudio estarán disponibles a la administración del Hospital Bellevue y sus auditores.
- Hospital de enfermedades articulares Instituto Ortopédico;
- Universidad de Nueva York Facultad de Odontología;
- Asuntos Veteranos del Sistema de Salud del Puerto de Nueva York Campus Nueva York.
- Otros, por favor especifique: comunidades del Lago de Chapala

Entiendo que tengo derecho y se me entregará una copia firmada de este formulario de consentimiento/autorización.

Al firmar este formulario de consentimiento/autorización, doy mi autorización para el uso y divulgación de mi información de salud protegida como se describe anteriormente.

FIRMA

Nombre impreso del participante
o representante legal*

_____/_____
Firma del participante Fecha
o representante legal*

** Cuando los elementos del consentimiento informado se presentan verbalmente al sujeto o su representante, se requiere un testigo de la presentación oral.