



Nutrición Hospitalaria



Revisión

Disruptores endocrinos en nutrición artificial

Endocrine disruptors in artificial nutrition

María B. Badia Tahull, Elisabet Leiva Badosa, Montserrat Colls González y Josep Llop Talaverón

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Resumen

Los ftalatos son unos compuestos químicos clasificados como disruptores endocrinos que están presentes en prácticamente todos los entornos de la vida cotidiana. En el campo de la nutrición artificial son relevantes porque se encuentran como plastificantes en las líneas de infusión elaboradas con PVC. Son moléculas lipófilas que se unen débilmente al PVC y, por lo tanto, se extraen fácilmente por los compuestos lipídicos que forman parte de la nutrición tanto parenteral como enteral, tal y como demuestran diversos estudios. Como disruptores endocrinos, afectan directamente a los órganos reproductivos debido a sus efectos antiandrogénicos y estrogénicos. Favorecen la inflamación y el estrés oxidativo y también se relacionan con el desarrollo de obesidad, asma, alteraciones neurológicas y oftalmológicas, colestasis y otras alteraciones gastrointestinales. La legislación establece unos rangos máximos de exposición que están pensados para la exposición diaria; sin embargo, en el entorno médico la exposición sigue un patrón diferente, más puntual y con picos muy altos, para los cuales no hay márgenes descritos, por lo que se recomienda evitar la exposición siempre que sea posible. La industria trabaja en el desarrollo de plastificantes alternativos para los cuales la experiencia de uso es todavía limitada. Actualmente, en el campo de la nutrición artificial se recomienda utilizar líneas de infusión tanto intravenosa como enteral libres de ftalatos.

Palabras clave:

Ftalato. Nutrición artificial.
Pastificantes.
Disruptores endocrinos. DEHP. PVC.

Abstract

Phthalates are chemical compounds classified as endocrine disruptors which are present in practically every environment of daily life. In the field of artificial nutrition, they are relevant because they are found as plasticizers in infusion lines made with PVC. They are lipophilic molecules which weakly pair with PVC and, therefore, they are easily extracted by the fatty compounds that are part of both the parenteral and enteral nutrition, as various studies show. As endocrine disruptors, they directly affect the reproductive organs because of their antiandrogenic and estrogenic effects. They promote inflammation and oxidative stress and they are also related to the development of obesity, asthma, neurological and ophthalmic disorders, cholestasis and other gastrointestinal disorders. The legislation establishes the highest recommended exposure level for daily exposure; however, in the medical environment the exposure follows a different pattern, more occasional with very high peaks, for which there are no established thresholds, that is why it is recommended to avoid exposure whenever possible. The industry is working on the development of alternative plasticizers, for which the use experience is still limited. Currently, in the field of artificial nutrition it is recommended to use phthalate-free intravenous and enteral infusion lines.

Key words:

Phthalate. Artificial nutrition. Plasticizers. Endocrine disruptors. DEHP. PVC.

Recibido: 07/02/2018 • Aceptado: 07/02/2018

Badia Tahull MB, Leiva Badosa E, Colls González M, Llop Talaverón J. Disruptores endocrinos en nutrición artificial. Nutr Hosp 2018;35:469-473

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1833>

Correspondencia:

María B. Badia Tahull. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Bellvitge. Carrer de la Feixa Llarga, s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: mbadia@bellvitgehospital.cat

DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos son compuestos que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción o eliminación de las hormonas naturales responsables del mantenimiento de la homeostasis y de la regulación de los procesos de desarrollo (1).

Pueden tener origen natural, derivados de animales, de humanos o de plantas (fitoestrógenos), pero la mayor preocupación la generan los disruptores que tienen origen químico, conocidos por su acrónimo en inglés EDC (*endocrine-disrupting chemical*). La mayoría de ellos son pequeñas moléculas lipófilas que incluyen una amplia variedad de clases químicas (2) como pesticidas, componentes de la industria del plástico y otros subproductos industriales y contaminantes. Los EDC más frecuentes dentro de la industria de los plásticos incluyen compuestos polifluoroalquilados, los retardantes bromados de llama, los alquilfenoles, el bisfenol A y los ftalatos (2). Son estos últimos, los ftalatos, los que tienen mayor interés en el campo de la nutrición artificial.

¿QUÉ SON LOS FTALATOS?

Químicamente, son diésteres sintéticos del ácido dialquil ftálico o alquil aril ésteres del ácido 1,2 bencenodioxilico (3) y se pueden agrupar en función de su peso molecular. Los de bajo peso molecular son el dimetilftalato (DMP), el dietilftalato (EDP) y el dibutilftalato (DBP), y los de alto peso molecular son el dietil hexil ftalato (DEHP), el diisonil ftalato (DINP), el didisododecil ftalato (DIDP) y el benzil butil ftalato (BBzP) (4). Todos ellos se utilizan como plastificantes. Los de bajo peso molecular se utilizan principalmente en cosméticos y productos de cuidado personal, mientras que los de alto peso molecular se asocian más con lo que comúnmente denominamos plásticos, principalmente el PVC (policloruro de vinilo) (5-7). Producidos en grandes cantidades desde los años 30, prácticamente todos los productos de consumo industrial contienen ftalatos o trazas de ellos. Se encuentran tanto en pinturas y solventes industriales como en juguetes, productos de cuidado personal y equipamientos médicos.

Los ftalatos se caracterizan por no estar unidos covalentemente a la matriz del polímero, por lo que resultan muy fáciles de extraer y son cedidos fácilmente, contaminando desde la comida a prácticamente todos los entornos cerrados (8). Se ingieren con la dieta, vía inhalada, vía dérmica, vía transplacentaria, durante la lactancia y por contacto directo de los dispositivos médicos con los fluidos biológicos (9-11).

Ya hemos comentado que se utilizan como plastificantes del PVC, que es el plástico que posee la mayor cuota del mercado de los productos sanitarios. Las ventajas del PVC son la estabilidad química, la biocompatibilidad, la claridad, la transparencia, la flexibilidad, la duración, la resistencia química, la resistencia mecánica, la facilidad para la esterilización y el bajo coste (12). El plastificante más frecuentemente utilizado es el DEHP, que da al PVC flexibilidad, fuerza, claridad óptica y resistencia a la variación de un amplio margen de temperaturas (13). El PVC puede contener entre el 20% y el 40% de DEHP en peso.

Cuando el PVC entra en contacto directo con la sangre o con fluidos que contienen lípidos (nutrición enteral [NE], nutrición parenteral [NP] o fármacos lipófilos), el DEHP puede migrar muy fácilmente y entrar en el torrente sanguíneo. Una vez en el organismo, los ftalatos tienen una vida media corta y se metabolizan rápidamente en dos fases. En la primera, los diésteres de ftalato se hidrolizan a sus formas de monoéster (forma utilizada para la monitorización de la exposición) y otros metabolitos a través de una gran variedad de conversiones enzimáticas. En la segunda fase, los monoésteres conjugados se excretan en la orina (4). La presencia de ftalatos en orina es generalizada. El metabolito más importante es el mono(2-etilhexil)ftalato (MEHP), que se piensa que es responsable de la mayor parte de la toxicidad del DEHP (14).

¿DÓNDE SE ENCUENTRAN?

En medicina, los ftalatos están presentes principalmente en los hemoderivados (las bolsas de almacenamiento son de PVC), en los tubos endotraqueales y torácicos, en los equipos de infusión intravenosa y en las líneas de administración de nutrición enteral (15). El grado de la exposición depende de la frecuencia y la duración del procedimiento y del tipo de dispositivo médico (16-18). Algunas técnicas presentan un alto grado de exposición (hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante de corazón o cirugía de revascularización coronaria, membrana de oxigenación extracorpórea, transfusiones, nutrición parenteral, nutrición enteral).

En el caso de la NP, Baget y cols. (19) confirmaron la migración de DEHP desde la línea de infusión al torrente sanguíneo y que la cantidad migrada depende del tipo de lípido utilizado en la emulsión. Estudiaron seis emulsiones lipídicas (EL) a tres tiempos distintos (inicial, una hora después de iniciar la infusión y a las 24 horas) y analizaron también muestras originales de cada uno de los aceites utilizados para la fabricación de las EL (soja, coco, oliva y bacalao). Confirmaron que la extracción mayor correspondía al aceite de oliva, aunque también era alta en el aceite de pescado. En este último (pescado) lo atribuyeron a las características fisicoquímicas correspondientes a una formulación al 10% (menos triglicéridos y más fosfolípidos). Concluyeron estos autores que la NP es capaz de extraer los ftalatos de las líneas de infusión en unos ratios de amplio margen y que los factores que influyen en esta extracción son el tipo de EL, la longitud del tubo, el contenido de DEHP en el sistema, la velocidad de infusión y la temperatura ambiente.

Kambia y cols. (20) administraron durante 24 horas, utilizando equipos de PVC, cuatro formulaciones distintas de NP preparadas en bolsas EVA (etilvinilacetato). Las administraron en dos tiempos, el primero inmediatamente después de la preparación o el segundo tras el almacenamiento durante una semana a una temperatura de 4 °C. Confirmaron que había extracción de DEHP y que esta dependía tanto de la concentración del contenido lipídico como de la velocidad de infusión, así como que el grado de extracción del ftalato permanecía estable tras una semana de almacenamiento a 4 °C. La extracción era mayor a mayor concentración lipídica y

a menor flujo de administración, es decir, que el tiempo total de contacto entre la preparación y el equipo aumenta la extracción.

En el caso de la NE, también se confirma la extracción del ftalato cuando se utilizan líneas de PVC. Ni la silicona ni el poliuretano, con un coste superior al PVC, contienen ftalatos. Subotic y cols. (21) estudiaron la extracción de DEHP administrando una mezcla con una parte de jugo gástrico y dos partes de NE durante 28 días, y cuantificaron la liberación de ftalatos comprobando que el pico máximo de extracción se producía en la segunda semana.

¿QUÉ EFECTOS PRODUCEN?

DEHP y MEHP son tóxicos tanto testiculares como ováricos y afectan a la reproducción (1). Pueden producir alteraciones morfológicas gonadales y/o alteraciones funcionales en ambos sexos. Tienen efecto antiandrogénico y estrogénico en el periodo perinatal. Inhiben directamente la síntesis de testosterona en las células de Leydig y también pueden interferir con la expresión génica de los reguladores del colesterol y la homeostasis de los lípidos o las señales de insulina disminuyendo la síntesis de testosterona (22). En ratones machos, los estudios experimentales muestran una sutil toxicidad en la reproducción con alteraciones confirmadas por diversos estudios en humanos. Estos síntomas se conocen como el “síndrome del ftalato”. Se aprecian signos de feminización, siendo la reducción de la distancia anogenital la primera indicación de una desmasculinización general (23,24). Criptorquidia e hypospadias, bajo tamaño de pene y testículos y ginecomastia en la pubertad son otros de los signos, así como una disminución de la calidad del esperma relacionada con una alteración de las mitocondrias testiculares por el estrés oxidativo que induce la apoptosis de los espermatozoides causando la atrofia orgánica (25). Algunos estudios los relacionan con cáncer testicular (25,26). La toxicidad ovárica se manifiesta más tarde en forma de endometriosis o pubertad precoz. Los estudios *in vivo* demuestran que las concentraciones urinarias maternas de metabolitos de ftalato se asocian con una edad gestacional más corta y fetos con menor distancia anogenital (27). La concentración de ftalatos en leche materna y el ratio de LH/esteroles libres en los niños amamantados indican un posible efecto adverso en las células de Leydig o en el eje pituitario-gonadal (28). La menor movilidad de los espermatozoides, que llega a citotoxicidad en incubación prolongada (96 horas), se ha corroborado en estudios epidemiológicos que correlacionan la exposición a ftalatos y la baja concentración y motilidad del esperma (29).

Además de los problemas de desarrollo y reproductivos, se incrementa la preocupación por los problemas metabólicos ligados a los EDC (2). Se clasifican como obesógenos porque pueden alterar críticamente las vías de la adipogénesis, el metabolismo lipídico o el balance energético, pudiendo iniciar una exacerbación de la obesidad (8). En humanos la concentración de algunos metabolitos de los ftalatos correlaciona positivamente con la obesidad abdominal (30).

Sobre la inmunidad, inducen la inflamación e inhiben su resolución favoreciendo el estrés oxidativo (3,31,32). Kambia y cols. (33),

en pacientes con NP, relacionan la elevación de los niveles plasmáticos de DEHP con incrementos plasmáticos de malondialdehído, un parámetro indicativo del aumento del estrés oxidativo.

Afectan al desarrollo pulmonar (3,11). El alargamiento de los espacios aéreos terminales junto con una reducción del número de espacios y de la superficie total disponible para el intercambio gaseoso, observado en ratones, se asemeja a la displasia broncopulmonar de neonatos pretérmino (34). Por otra parte, cada vez son más los estudios que relacionan la exposición a ftalatos con lesiones conducentes a asma (9,35).

Se relacionan con alteraciones gastrointestinales (15). Se les atribuye algún papel en la enterocolitis necrotizante ya que en conejos, tras tres semanas de exposición, se observaron fibrosis, necrosis celular, proliferación de ducto biliar y otras alteraciones características de estrés oxidativo (36). En cuanto a la toxicidad hepática, se postula que el DEHP y algunos compuestos de estructuras similares aumentan el estrés oxidativo como la peroxidación lipídica. En ratones se ha observado tanto un agrandamiento del hígado acompañado de la alteración de las enzimas hepáticas como la aparición de cáncer hepático relacionado con el estrés oxidativo mediado por H_2O_2 (2). Por otra parte, la alteración directa de actividades enzimáticas del metabolismo hepático puede resultar en un aumento de la toxicidad de agentes tóxicos endógenos y exógenos como fármacos. En monos, ya que compiten por el sistema de excreción, se ha visto una reducción en la excreción canalicular de bilirrubina y, por lo tanto, una asociación con la colestasis (37). Von Rettbert y cols. (38) seleccionaron niños de una unidad de críticos, menores de dos años y tratados con NP con lípidos durante más de 14 días. Compararon casos similares de la época en la que los equipos de infusión contenían ftalatos con otros en los que las líneas ya eran libres de ftalatos. Concluyeron que el riesgo de desarrollar colestasis se incrementa 5,6 veces cuando se utiliza un sistema de infusión de NP con PVC y que este es uno de los factores con significación estadística asociados al desarrollo de colestasis. Los otros dos factores estadísticamente significativos fueron la inflamación sistémica y la cirugía.

En relación con las alteraciones neurológicas (15), en ratones se observa una reducción de la inervación y de la densidad de las células neuronales en regiones específicas del hipocampo (39,40). Y finalmente, el último sistema afectado es el oftalmológico, ya que en la experimentación con ratas preñadas se observó que los fetos mostraban alteraciones en el desarrollo vascular que compartían características con la retinopatía de los prematuros (41).

¿CUÁL ES EL MARCO LEGAL?

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) acepta la carcinogenicidad del DEHP en animales de experimentación y desde 2008 clasifica el DEHP como “posiblemente cancerígeno para seres humanos” (grupo 2B). En cuanto a la reproducción, el DEHP se clasifica en la categoría 1B para toxicidad reproductiva (14).

El rango de la carga corporal proveniente de todas las fuentes, excluyendo exposición ocupacional, se estima en 1-30 µg/kg/d, aunque recientes investigaciones en biomonitorización sugieren que la exposición mediana actual es de 2-5 µg/kg/d (42).

El valor de ingesta diaria tolerable (TDI) de DEHP se ha fijado en 48 µg/kg/d, basado en el NOAEL (nivel de efectos adversos no observados) de toxicidad reproductiva en ratas (4,8 mg/kg/d con el factor de corrección 100) (15). El TDI es un valor establecido considerando una exposición continua, pero la exposición a través de dispositivos médicos es transitoria y puede llegar a ser puntualmente muy elevada. En pacientes dializados se puede superar entre dos y 12 veces con valores pico 40 veces más altos que el TDI. Además de los pacientes dializados, otros grupos de riesgo identificados son los neonatos prematuros en unidades de cuidados intensivos (42).

La directiva europea 2007/47/EC, efectiva desde marzo de 2010, regula la utilización de dispositivos médicos que contienen ftalatos. Por su parte, en julio de 2015 Francia emitió una prohibición que obliga a que el material sanitario utilizado en neonatos, pediatría y unidades de maternidad no contenga DEHP (43).

AL ADMINISTRAR NUTRICIÓN PARENTERAL ¿PASAN Y SE ACUMULAN LOS FTALATOS EN SANGRE?

Kambia y cols. (44) estudiaron una población pediátrica con parenteral cíclica de como mínimo un mes de duración. Cuantificaron el contenido de ftalatos plasmáticos antes de iniciar la infusión y al finalizar la misma (12 horas). Obtuvieron que, en el momento de inicio de la administración, el DEHP no fue cuantificable en cuatro pacientes (18%). En un paciente (5%) los niveles no fueron cuantificables ni al inicio ni al final de la NP. En 17 pacientes (77%) fueron cuantificables al inicio de la NP, con mucha variabilidad interindividual. Estos resultados indican que los niveles residuales de DEHP no se eliminan totalmente durante el periodo de descanso de la NP. Asimismo, como era esperable, tras la administración de la NP, las concentraciones plasmáticas aumentaban significativamente, aunque de forma muy variable tanto inter como intraindividualmente. Los autores, atribuyen estas variaciones encontradas al diferente grado de madurez metabólica. Por otra parte, la detección de DEHP en sangre en 20 muestras de controles sanos sin tratamiento con NP dio resultados negativos.

¿HAY PLASTIFICANTES ALTERNATIVOS?

Bernard y cols. (13), en un artículo de revisión, concluyen que el proceso metabólico para muchos de los plastificantes alternativos es similar entre ellos. En líneas generales, se metabolizan rápidamente y no se acumulan, lo cual conduce a bajas dosis remanentes a las 48 horas. Sin embargo, a pesar de compartir la ruta de excreción, el perfil toxicológico de cada plastificante es diferente. Centrándonos en los tres más utilizados en los equipos de nutrición artificial:

- El DINCH (di-isononil ciclohexanos-1,2-dicarboxilato) no es tóxico para la reproducción ni es un disruptor endocrino y aunque no se ha visto que induzca mutagenicidad o genotoxicidad, sí que produce toxicidad renal e hiperplasia tiroidea en ratas.
- El TOTM (tri [2-etilhexil]) benceno - 1,2,4 - tricarbónico muestra una toxicidad hepática más débil que la del DEHP debido a su baja capacidad de transformación metabólica. El 75% de la dosis oral se elimina por las heces de forma primaria como un compuesto no alterado.
- El ATBC (acetil tri-n-butil citrato), aun cuando muestra mucha menor toxicidad que el DEHP debido principalmente a su rápida absorción y excreción, es un compuesto que preocupa por la facilidad con la que se libera del PVC.

El SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) recomienda que los investigadores sigan reemplazando el DEHP de todos los productos. Se necesita más información sobre los materiales alternativos, su perfil toxicológico y propiedades de liberación en condiciones reales de uso para desarrollar materiales alternativos que sean eficientes y seguros (14,45).

CONCLUSIÓN

La administración de nutrición artificial puede ir acompañada de la administración de ftalatos que actúan como disruptores endocrinos y metabólicos, cuya toxicidad está claramente demostrada en animales. En humanos, hay indicios que han llevado a que las agencias reguladoras los clasifiquen como cancerígenos y como tóxicos para la reproducción en humanos. Por lo tanto, se recomienda evitar su uso y, en nutrición artificial, tenemos alternativas para no utilizarlos. En cuanto a los nuevos plastificantes, en el momento actual falta información y experiencia de uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2013;26(5):440-8.
2. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011;73(1):135-62.
3. Robinson L, Miller R. The impact of bisphenol A and phthalates on allergy, asthma, and immune function: a review of latest findings. *Curr Environ Heal Rep* 2015;2(4):379-87.
4. North ML, Takaro TK, Diamond ML, et al. Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(6):496-502.
5. Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, et al. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;22(5):468-475.
6. Carlstedt F, Jönsson BAG, Bornehag C-G. PVC flooring is related to human uptake of phthalates in infants. *Indoor Air* 2013;23(1):32-9.
7. Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, et al. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect* 2005;113(11):1530-5.
8. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(5):623-34.
9. Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, et al. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):98-103.

10. Koch HM, Lorber M, Christensen KLY, et al. Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216(6):672-81.
11. Whyatt RM, Perzanowski MS, Just AC, et al. Asthma in inner-city children at 5-11 years of age and prenatal exposure to phthalates: the Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1141-6.
12. Why is PVC used in medical applications? PVCMed Alliance. Accessed February 2, 2018. Available from: <https://pvcmed.org/pvc-in-healthcare/why-pvc-used-medical-applications/>
13. Bernard L, Décaudin B, Lecoœur M, et al. Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: a review. *Talanta* 2014;129:39-54.
14. Testai E, Hartemann P, Rastogi SC, et al. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;76:209-10.
15. Mallow EB, Fox MA. Phthalates and critically ill neonates: device-related exposures and non-endocrine toxic risks. *J Perinatol* 2014;34(12):892-7.
16. Latini G, De Felice C, Del Vecchio A, et al. Di-(2-ethylhexyl)phthalate leakage and color changes in endotracheal tubes after application in high-risk newborns. *Neonatology* 2009;95(4):317-23.
17. Loff S, Kabs F, Subotic U, et al. Kinetics of diethylhexyl-phthalate extraction from polyvinylchloride-infusion lines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(5):305-9.
18. Sampson J, De Korte D. DEHP-plasticized PVC: relevance to blood services. *Transfus Med* 2011;21(2):73-83.
19. Bagel S, Dessaigne B, Bourdeaux D, et al. Influence of lipid type on bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) leaching from infusion line sets in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(6):770-5.
20. Kambia K, Dine T, Gressier B, et al. Evaluation of childhood exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition. *Int J Pharm* 2003;262(1-2):83-91.
21. Subotic U, Hannmann T, Kiss M, et al. Extraction of the plasticizers diethylhexylphthalate and polyadipate from polyvinylchloride nasogastric tubes through gastric juice and feeding solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(1):71-6.
22. Barlow NJ, Phillips SL, Wallace DG, et al. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci* 2003;73(2):431-41.
23. Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 2006;29(1):140-7. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x
24. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003;14(3):269-77.
25. Bustamante-Montes LP, Hernández-Valero MA, Flores-Pimentel D, et al. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(04):300-6.
26. Chen G-R, Dong L, Ge R-S, et al. Relationship between phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(3):195-200.
27. Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113(8):1056-61.
28. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114(2):270-6.
29. Pant N, Pant A, Shukla M, et al. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(6):507-14.
30. Stahlhut RW, Van Wijngaarden E, Dye TD, et al. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007;115(6):876-82.
31. Ferguson KK, McElrath TF, Chen Y-H, et al. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ Health Perspect* 2014;123(3):210-6.
32. Ferguson KK, Cantonwine DE, Rivera-González LO, et al. Urinary phthalate metabolite associations with biomarkers of inflammation and oxidative stress across pregnancy in Puerto Rico. *Environ Sci Technol* 2014;48(12):7018-25.
33. Kambia N, Dine T, Gressier B, et al. Correlation between exposure to phthalates and concentrations of malondialdehyde in infants and children undergoing cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(3):395-401.
34. Magliozzi R, Nardacci R, Scarsella G, et al. Effects of the plasticiser DEHP on lung of newborn rats: catalase immunocytochemistry and morphometric analysis. *Histochem Cell Biol* 2003;120(1):41-9.
35. Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, et al. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1129-34.
36. Loff PDS, Subotic U, Oulmi-Kagermann J, et al. Diethylhexylphthalate extracted by typical newborn lipid emulsions from polyvinylchloride infusion systems causes significant changes in histology of rabbit liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31(3):188-93.
37. Schneider B, Cronin J, Van Marter L, et al. A prospective analysis of cholestasis in infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13(3):285-9.
38. Von Rettberg H, Hannman T, Subotic U, et al. Use of di(2-ethylhexyl)phthalate-containing infusion systems increases the risk for cholestasis. *Pediatrics* 2009;124(2):710-6.
39. Smith CA, MacDonald A, Holahan MR. Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat. *Neuroscience* 2011;193:100-8.
40. Keeley RJ, Wartman BC, Häusler AN, et al. Effect of juvenile pretraining on adolescent structural hippocampal attributes as a substrate for enhanced spatial performance. *Learn Mem* 2010;17(7):344-54.
41. Zei D, Pascarella A, Barrese C, et al. DEHP effects on retinal vessels in newborn rats: a qualitative and quantitative analysis. *Histochem Cell Biol* 2009;132(5):567-75.
42. Testai E, Hartemann P, Rastogi SC, et al. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;76:209-10.
43. Publication of Law no. 2012-1442 for the Suspension of the Manufacture, Import, Export and Marketing of All - Purpose Food Packaging C containing Bisphenol A. France: J Off la Repub Fr (Official J French Republic); 2012. Accessed January 25, 2018. Available from: http://www.bureauveritas.com/1f11efcf-acb4-4b1e-92b7-c33d4a56f02e/Bulletin_13B-101.pdf?MOD=AJPERES
44. Kambia N, Dine T, Gressier B, et al. Strong variability of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) plasmatic rate in infants and children undergoing 12-hour cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(2):229-35.
45. Bernard L, Cuff R, Bourdeaux D, et al. Analysis of plasticizers in poly(vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition: comparison and optimization of the extraction procedures, a pre-migration test step. *Anal Bioanal Chem* 2015;407(6):1651-9.