

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Existen evidencias de que los efectos biológicos adversos ocasionados por los ésteres de ftalatos son mediados por metabolitos de los mismos. La exposición oral al DEHP no resulta en el incremento del diéster intacto en los órganos internos. Sin embargo, se sabe que ocurre una hidrólisis muy rápida en pulmón e intestino. El metabolito primario (monoéster y alcohol) es rápidamente oxidado a una variedad de productos polares, lo que ha sido observado en experimentos realizados *in vivo* como *in Vitro* y se considera que tales pueden ser biológicamente reactivos y por lo tanto más tóxicos que el compuesto patrón, pero no existe reportes acerca de sus efectos en la salud.¹²

Estudios realizados en ratas y ratones, reportan que los metabolitos excretados de DEHP consisten principalmente en productos de oxidación terminal (diácidos, cetoácidos).

En el caso de primates se han detectado metabolitos tales como MEHP, lo que muestra una diferencia importante en el metabolismo de este compuesto de acuerdo con la especie que se este estudiando. Debido a lo anterior, es necesario entender el metabolismo de los ésteres de ftalato para evaluar los posibles efectos biológicos provocados por este tipo de sustancias.¹²

Absorción

Las dos rutas más importantes de absorción son la vía digestiva y la intravenosa. Tras su ingesta oral la mayor parte del DEHP por la acción de lipasas gastrointestinales se transforman en MEHP, previo a su absorción y paso a la circulación general. El grado de biotransformación de DEHP a MEHP es importante, ya que el MEHP presenta mayor toxicidad testicular.¹²

El hígado parece ser el órgano principal metabolizador del MEHP. Se han identificado algunos otros metabolitos, siendo las principales vías metabólicas la omega- oxidación (vía metabólica de oxidación de los ácidos grasos que involucra el átomo de carbono más alejado del grupo carboxilo original). Uno o varios productos de la omega - oxidación pueden metabolizarse ulteriormente por β – oxidación (es el proceso de división de la cadena de carbón o eje central de los ácidos grasos en dos fragmentos de carbón pequeños que son metabolizados a su vez para producir energía).¹²

En la omega-oxidación se han observado cinéticas no lineales. En el metabolismo de DEHP se registran considerables diferencias entre especies. Por ejemplo la omega-oxidación es menor en el hombre que en ratas.¹²

Por vía intravenosa la fracción de conversión de DEHP a MEHP es menor que tras la exposición oral. La degradación es mucho mas lenta si el DEHP entra a la sangre directamente a través de una transfusión. Aunque cierta cantidad de MEHP es transportada a la sangre desde el intestino, esta cantidad es muy pequeña, de manera que la mayor parte del DEHP que se ingiere es eliminada por el cuerpo en las heces.¹³

Los compuestos que entran a la sangre viajan en la corriente sanguínea al hígado, riñones, testículos y a otros tejidos. Pequeñas cantidades pueden ser almacenadas en la grasa cuales podrían ser secretadas en la leche materna. La mayor parte del DEHP, así como el MEHP abandona el cuerpo por la orina y las heces dentro de las primeras 24 horas . También se ha demostrado que una cantidad significativa de DEHP es convertida a MEHP tras largos periodos después de la exposición intravenosa.¹³

El MEHP no es el único metabolito de DEHP existen otros metabolitos secundario que aun no se han estudiado su toxicidad. El metabolismo inicial de DEHP es cualitativo es muy similar entre la especie mamífera, de modo que los estudios pueden ser útiles en entender las consecuencias de la exposición humana. La capacidad de metabolizar DEHP es relativa de la edad y puede también depender del estado de salud.¹³

Excreción

Las personas excretan la mayor parte del monoéster a través del proceso de glucuronidación, que es muy inmaduro en los primero tres meses de vida. Así pues, la eliminación en neonatos y niños pequeños es muy lenta aumentado notablemente el tiempo de exposición.¹²

El MEHP interfiere con la conjugación de la bilirrubina, actuando probablemente como un inhibidor competitivo de la glucuronidación. La disminución de la capacidad de la glucuronidación podría ser responsable de los efectos tóxicos hepáticos observados en algunos niños que han recibido altas dosis de exposición médica a ftalatos.¹³