



**Universidad
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**

**ENFOQUE REGULATORIO PERUANO Y DE LAS AGENCIAS
REGULADORAS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA
DE LA UNIÓN EUROPEA Y AMÉRICA SOBRE EL USO DE
DISPOSITIVOS MÉDICOS CON DI (2-ETILHEXIL) FTALATO EN LA
POBLACIÓN VULNERABLE.**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br.: Linda Erica Acuña Graciano.

Br.: Sandra Sofía Salvatierra Guerrero

Asesor:

Mg. Yvonne Llatas Gonzales

Lima – Perú

2018

DEDICATORIA:

A Dios por permitirme cumplir con mis objetivos y darme salud para culminar satisfactoriamente mis estudios; además por su infinita bondad y amor conmigo y con los seres que quiero.

A mis padres y mi pareja Ricardo Miyagi, porque son ellos el pilar fundamental de mi vida y de lo que soy; tanto académicamente, profesionalmente y personalmente.

Linda Acuña

A mi familia y amigos por su ejemplo, amor incondicional y apoyo infinito.

Para ti Anaís, porque eres la motivación de cada día de mi vida, por el tiempo que me prestaste para culminar este proyecto con éxito, gracias por ser mi sonrisa, fortaleza y energía, que sin ellas no hubiera podido.

Sandra Salvatierra

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos infinitamente a Dios por protegernos e iluminarnos en todo nuestro trayecto de vida y nuestro camino universitario; además por darnos las fuerzas para superar las dificultades en situaciones adversas.

A nuestros padres, que con su infinito amor nos han enseñado a no desfallecer, ni rendirnos ante cualquier circunstancia desfavorable de la vida, gracias por los sabios consejos y la confianza depositada en nosotras.

A nuestra asesora de tesis la Mg. Yvonne Llatas Gonzales le reiteramos nuestra gratitud y admiración por su apoyo incondicional, su valioso tiempo y su gran aporte de conocimientos respaldados en su amplia experiencia y trascendencia profesional.

A la Universidad Norbert Wiener por acogernos como alumnas, por permitirnos vivir muy gratos momentos y reconfortantes experiencias.

A nuestros maestros universitarios, quienes gracias a sus sólidos conocimientos, consejos y amplia experiencia; guiaron constantemente nuestro aprendizaje.

A nuestros compañeros de aulas, con quienes compartimos muchas experiencias y aprendimos de manera simultánea, retroalimentándonos unos con otros con el objetivo de terminar nuestra meta.

Agradecemos a los respetables miembros del jurado, quienes contribuyeron en la culminación de esta tesis.

INDICE GENERAL

RESUMEN

SUMARY

I. Introducción.....	1
1.1 Planteamiento del Problema.	2
1.2. Formulación del Problema.....	3
1.2.1. Problema General	3
1.2.2. Problemas Específicos	3
1.3. Objetivos	4
1.3.1. Objetivo General.....	4
1.3.2. Objetivos Específicos	4
1.4. Justificación	5
1.5. Limitaciones	5
II. Antecedentes	6
2.1 Antecedentes Internacionales.	6
2.2 Antecedentes Nacionales.	9
III. Marco Teórico.....	10
3.1 Di (2-etilhexil) ftalato.	10
3.1.1. Definición	10
3.1.2. Identidad Química.....	10
3.1.3. Propiedades Físicas y Químicas	11
3.1.4. Uso y Contenido de DEHP en dispositivos médicos.....	12
3.1.5. Exposición y Toxicidad en la población vulnerable	13
3.2 Dispositivos Médicos.....	14
3.2.1. Definición	14
3.2.2. Cronología de la reglamentación de dispositivos médicos	15
3.2.3. Reglamentación Peruana	16
3.2.3.1 Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.....	16
3.2.3.2 Clasificación de Dispositivos Médicos.....	17
3.2.3.3 Regulación de Dispositivos Médicos.....	21

3.3 Enfoque Regulatorio de Países de Alta Vigilancia Sanitaria.....	23
3.3.1. Estados Unidos: FDA	23
3.3.2. Canadá: Health Canada.....	28
3.3.3. Unión Europea	29
3.3.3.1 Alemania: BfArM	36
3.3.3.2 Bélgica: AFMPS	37
3.3.3.3 Dinamarca: Danish Medicine Agency	39
3.3.3.4 España: AEMPS	41
3.3.3.5 Francia: ANSM.....	43
3.3.3.6 Holanda: MEB	45
3.3.3.7 Italia: Ministero della Salute.....	46
3.3.3.8 Noruega: Agencia Noruega De Medicamentos	47
3.3.3.9 Portugal: INFARMED	48
3.3.3.10 Reino Unido: MHRA.....	49
3.3.3.11 Suecia: Agencia Sueca de Medicamentos	50
3.3.3.12 Suiza: SWISSMEDIC	52
3.4 Otros Enfoques.	53
3.5 Glosario de Términos.....	60
IV. Metodología.....	63
4.1 Tipo de Investigación.....	63
4.2 Diseño de Investigación.....	63
4.3 Estrategia metodológica de la investigación.....	63
4.3.1. Método de la investigación	63
4.3.2. Diagrama Metodológico	63
4.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección	64
4.4.1. Técnica	64
4.4.2. Instrumento	64
4.5 Análisis de la Información.....	64
V. Discusión.....	66
VI. Conclusiones.....	67

VII. Recomendaciones.....	69
VIII. Referencias bibliográficas.....	71
IX. Anexos	87
9.1 Anexo 1: Matriz de Consistencia.....	87
9.2 Anexo 2: Instrumento - Matriz de Categorización	90
9.3 Anexo 3: Matriz de Estudios Clínicos	94
9.4 Anexo 4: Estrategia Preventiva Internacional	95

RESUMEN:

La presente investigación muestra la normativa, gestión, y pronunciamiento de las Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria (ARPAVS) de la Unión Europea y América en la materia del uso de dispositivo médicos con di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), los principios y lineamientos fundamentales de la regulación sanitaria peruana relacionados a dicho tema.

De igual manera, este trabajo recopila consideraciones sobre el rol de otras instituciones especializadas que conceden sustento científico para la elaboración de regulaciones más adecuadas. Durante más de 40 años, la regulación sanitaria se basó en un concepto de otorgamiento de autorizaciones para la comercialización de dispositivos médicos sin validar la inocuidad de los mismos y el posible impacto sobre la población vulnerable.

La proyección del futuro de la regulación sanitaria peruana debe partir de modificaciones hechas a la normativa vigente tomando como referencia un modelo regulatorio ágil, sencillo, transparente, eficaz, con bases científicas y procedimientos técnicos confiables que aseguren la preservación de la salud pública.

Palabras clave: normativa, dispositivo médico, DEHP, regulación sanitaria, inocuidad, población vulnerable, salud pública.

SUMMARY:

The present research shows the regulations, management and statements by the European Union and Latin American ARPVS, regarding the use of medical devices with DEHP. The principals and the main outlines of the medical device regulation in Peru.

Similarly, this essay compiles all the considerations about the role of other specialized institutions, which provide scientific support to create more appropriate regulations. Health regulation was based on granting authorizations for the commercialization of medical devices for over forty years, this used to be without testing them in terms of harmfulness or their possible impact on vulnerable communities.

Future projections of health regulations should start from the changes done to current regulations using a simple, transparent, agile and efficient model. A model with modern scientific foundations and technical procedures.

Key words: Regulations, medical devices, DEHP, health regulation, harmfulness, vulnerable communities.

I. INTRODUCCIÓN:

En la actualidad, las poblaciones alrededor del mundo están mostrando una creciente preocupación por el efecto de los contaminantes químicos, en particular de los denominados disruptores endocrinos, tal es el caso del di (2-etil-hexil) ftalato (DEHP), cuyo uso como plastificante del PVC, genera controversia, dados sus posibles efectos tóxicos en la función reproductiva de mamíferos y otros organismos vivos. ⁽¹⁾

La presente investigación resalta la importancia de la regulación de las agencias de los países de alta vigilancia sanitaria, sobre esta sustancia química, en la fabricación de dispositivos médicos empleados en poblaciones vulnerables durante los procedimientos médicos de larga duración ⁽¹⁾, lo cual constituye parte de la vigilancia sanitaria de los productos fabricados y comercializados en sus territorios.

Esta iniciativa ha motivado la realización del presente trabajo, brindando un panorama fidedigno e imparcial sobre el tema, con el fin de fortalecer y coadyuvar con un aporte específico a la Autoridad Nacional del Medicamento (DIGEMID).

Finalmente, reconocer la importancia de los asuntos regulatorios para el rol del Químico Farmacéutico, el cual debe velar por la seguridad, la salud y el bienestar de las personas; así como también el equilibrio de los recursos naturales y el medio ambiente.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El presente proyecto de investigación surge como necesidad de fortalecer la regulación sanitaria peruana en aspectos legales, ya sea de cumplimiento obligatorio o recomendaciones; frente a los posibles efectos perjudiciales de sustancias químicas tóxicas como el Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP), reconocido en diversos estudios científicos como un disruptor endocrino ^(2,3) y catalogado como tóxico químico para la reproducción en la legislación de la Comunidad Europea, expresado en su Reglamento de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas (REACH) ^(4,5). El DEHP es empleado como un aditivo para la fabricación de productos de policloruro de vinilo (PVC) tales como: envases de alimentos, artículos de puericultura, juguetes y dispositivos médicos ⁽⁶⁾. Las principales autoridades de regulación vinculadas a la salud y al medio ambiente han presentado iniciativas legislativas para evitar posibles riesgos y eventos adversos, como lo ocurrido con la Talidomida en la década de los sesenta, paradigma del mayor desastre terapéutico de la farmacología moderna.

Las agencias sanitarias internacionales que desarrollan reglamentos para sustancias tóxicas, incluyen a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) y el Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH), las últimas mencionadas son quienes emiten recomendaciones acerca del uso, ingesta tolerable y niveles de exposición al DEHP en el medio ambiente, alimentos, fármacos y dispositivos médicos, las autoridades competentes se basan en estudios científicos como fuente y criterio para la toma de decisiones.

La exposición a dispositivos médicos que contienen elevados niveles de DEHP pueden afectar a la población de riesgo tales como: neonatos, infantes, pre púberes, gestantes y pacientes expuestos a tratamientos médicos prolongados, debido a sus características farmacocinéticas ^(7,8). Los procedimientos médicos con mayor riesgo de exposición al DEHP son: diálisis renal, transfusión sanguínea, oxigenación de la membrana extracorpórea (ECMO) y otros procedimientos en unidad de cuidados intensivos (UCI) ⁽⁹⁾. En diversos estudios de investigación se detalla, que la exposición a DEHP ha producido efectos adversos en animales de experimentación, siendo los de mayor relevancia las alteraciones en el desarrollo de los órganos sexuales y probables

efectos carcinogénicos ⁽¹⁰⁾. Dichas alteraciones se manifiestan específicamente en el funcionamiento del aparato reproductor masculino, infertilidad, cáncer de mama y daños en el sistema endocrino. Asimismo, cabe señalar que la exposición a estas sustancias químicas puede causar efectos irreparables en las generaciones futuras.

Aunque en la actualidad se cuenta con estudios experimentales sobre los ftalatos en particular sobre el DEHP y sus efectos; se discuten las evidencias sobre la toxicidad de este componente en humanos, siendo los países de alta vigilancia sanitaria quienes vienen emitiendo pronunciamientos orientados a prevenir el riesgo del uso de este producto en la población más vulnerable.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.2.1 Problema General:

¿Cuál es el enfoque regulatorio Peruano y de las Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria (ARPAVS) de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable?

1.2.2 Problemas Específicos:

- ¿Cuáles son las disposiciones de regulación sanitaria vigente que establecen las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable?
- ¿Cuál es la ingesta diaria tolerable de DEHP en dispositivos médicos establecida por las ARPAVS de la Unión Europea y América, usados en la población vulnerable?
- ¿Cuáles son los límites permisibles del contenido de DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, instaurados por las ARPAVS de la Unión Europea y América?
- ¿Cuál es la población vulnerable reconocida por las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad del DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, reconocidos por las ARPAVS de la Unión Europea y América?

- ¿Cuáles son las estrategias preventivas frente al uso de dispositivos médicos con DEHP empleados en la población vulnerable, de las ARPAVS de la Unión Europea y América?

1.3 OBJETIVOS:

1.3.1 Generales:

- Describir el enfoque regulatorio Peruano y de las Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria de la Unión europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con di (2-etilhexil) ftalato en la población vulnerable.

1.3.2 Específicos:

- Determinar las disposiciones de regulación sanitaria vigente que establecen las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable.
- Precisar la ingesta diaria tolerable de DEHP establecida por las ARPAVS de la Unión Europea y América, usados en la población vulnerable.
- Describir y comparar los límites permisibles del contenido de DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, instaurados por las ARPAVS de la Unión Europea y América.
- Identificar la población vulnerable reconocida por las ARPVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP.
- Conocer las manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad del DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, reconocida por las ARPAVS de la Unión Europea y América.
- Describir las estrategias preventivas frente al uso de dispositivos médicos con DEHP empleados en la población vulnerable, de las ARPAVS de la Unión Europea y América.

1.4 JUSTIFICACIÓN:

El presente proyecto de investigación se justifica en los siguientes aspectos:

En el aspecto de salud, tiene como propósito contribuir al desarrollo de futuros estudios científicos sobre el DEHP, colaborando con la mejora en el uso y manejo de los dispositivos médicos en el campo sanitario; con el fin de proteger la salud de la población vulnerable.

En el aspecto legal, mediante la comparación de los enfoques regulatorios establecidos por las ARPAVS y la normativa peruana; realizada en la presente investigación, pretende coadyuvar en un largo plazo a complementar las medidas de seguridad que regulan la comercialización y el uso de los dispositivos médicos de PVC que contienen DEHP en el Perú.

En el aspecto ambiental, se busca dar a conocer el impacto del DEHP; sustancia toxica ampliamente utilizada en varios rubros de la industria (farmacéutica, alimentaria, construcción, textil y productos de cuidado personal) y la repercusión del mismo en el equilibrio del ecosistema.

1.5 LIMITACIONES:

En la presente tesis se encontraron las siguientes limitaciones:

- La escasez de bases teóricas nacionales, en temas de legislación sanitaria de sustancias químicas potencialmente tóxicas; la cual fue superada con el apoyo de la asesora.
- La traducción de documentos oficiales o portales webs de idiomas no tan divulgados de las Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, tales como: el neerlandés, danés y sueco.

II. ANTECEDENTES:

2.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES:

En el artículo “Situación de la regulación de los dispositivos médicos en la Región de las Américas” ⁽¹¹⁾ de la Revista Panamericana de Salud Pública del año 2016, tuvo el objetivo de describir y analizar la situación actual y los desafíos de la regulación de dispositivos médicos en la Región de las Américas; así como presentar los resultados del mapeo regional, los avances en la construcción de indicadores avanzados de evaluación y los logros obtenidos por el grupo de trabajo regional. Métodos: se desarrolló una herramienta de evaluación integrada por 45 preguntas organizadas en seis secciones, que se distribuyó en 15 países para su autoevaluación (la tasa de participación fue 100%). A partir de los datos recibidos se establecieron nueve indicadores básicos y se acordó el desarrollo de indicadores avanzados para medir el nivel de implementación de los programas regulatorios de dispositivos médicos. Conclusiones: Los resultados muestran una heterogeneidad significativa a nivel regional. La implementación de indicadores avanzados contribuyó en identificar oportunidades y fortalezas para la creación del perfil regulatorio. Aunque se ha avanzado en el fortalecimiento de los programas regulatorios de dispositivos médicos, aún hay brechas que deben reducirse mediante estrategias e iniciativas que serán lideradas por el Grupo de Trabajo.

En el artículo “Medical Devices Regulations: A Current perspective”⁽¹²⁾ del año 2016, concluye que la regulación de dispositivos médicos en todo el mundo es muy diversa, existe un aumento en la cantidad, variedad y complejidad de dispositivos médicos en las últimas dos décadas. La regulación de estos dispositivos también ha avanzado debido a la exigencia de una perspectiva reguladora estable. La mayoría de los países están tratando de armonizar las directrices reglamentarias para dispositivos médicos a través de su participación en la GHTF (Grupo de Trabajo internacional para la armonización), LAHWP (la armonización de América Latina del Grupo de Trabajo) y AHWP (Banco Asiático de Armonización del Grupo de Trabajo). La regulación armonizada de los dispositivos médicos conducirá a la disponibilidad de productos de calidad. Algunos estudios de dominio público ilustran que las reformas regulatorias promueven evidencias de alta calidad para la aprobación de dispositivos de alto riesgo.

En la investigación “Tecnovigilancia y Registro Sanitario de Dispositivos Médicos en México”⁽¹³⁾, realizada en el 2013 con el objetivo de evaluar y resaltar la importancia de la Tecnovigilancia y el registro sanitario de dispositivos médicos en México, se pretende concentrar las principales y actuales regulaciones sanitarias que son aplicadas para los dispositivos médicos en México, con el propósito de generar un interés sobre los estudiantes, docentes y al mismo tiempo poder fomentar el desarrollo, investigación y aplicación de la regulación que rige hoy en día sobre estos insumos para la salud. Conclusión: la revisión y evaluación de la regulación sanitaria nacional e internacional impacta sobre los dispositivos médicos entre los marcos regulatorios.

En la Tesis “Tecnovigilancia: complemento del Sistema de Salud de Calidad de la Atención en Salud”⁽¹⁴⁾, realizada en Colombia en el año 2010, tiene como objetivo describir la complejidad de los procesos de atención en salud en la actualidad y concluye que la tecnovigilancia es de cumplimiento obligatorio para los servicios de salud y es imprescindible como sistema, ya que tiene implicaciones económicas muy significativas; por ello es necesario que se mejore los sistemas de salud ya existentes actualizándolos debidamente. No obstante; menciona que la evaluación de la tecnología debe ser una actividad multidisciplinaria e integral, que busque investigar las consecuencias técnicas, que son casi siempre clínicas, económicas y sociales, para su cumplimiento es necesario un grupo comprometido que trabaje en pro de la calidad y que reúna estrategias para buscar mejores resultados sociales y económicos con el fin de fortalecer la cultura de seguridad del paciente.

En la investigación “Material de acondicionamiento primario de medicamentos”⁽¹⁵⁾, realizada en Madrid año 2014, con el objetivo de estudiar las páginas web de las agencias reguladoras (AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, EMA: Agencia Europea de Medicamentos, FDA: Food and Drug Administration) y las normas publicadas por organismos nacionales e internacionales referentes al material de acondicionamiento primario de medicamentos, se pretendió evidenciar que existe un riesgo potencial de interacción entre el envase y el medicamento que alberga. Conclusiones: El uso del DEHP como plastificante en la fabricación de envases de PVC es admitido en las tres farmacopeas estudiadas, aunque la revisión bibliográfica realizada muestra los numerosos efectos tóxicos provocados por la exposición a esta sustancia, sobre todo en determinados grupos de población, como es el caso de los neonatos y determinadas vías de administración. Por ello; se

propone sustituir el DEHP por otro plastificante en envases destinados a acondicionar formulaciones medicamentosas. Algunos fabricantes, conscientes de la toxicidad de algunas sustancias como el DEHP, destacan la ausencia de ftalatos en sus productos como una garantía de seguridad.

La tesis doctoral de la Universidad de Córdoba “Contribución al Estudio de las Alteraciones del Bisfenol A sobre el Tendón y los Efectos de Recuperación mediante la Aplicación de Plaquetas (prp) y Monocitos Medulares”⁽¹⁶⁾ fue realizada en el año 2018, con el objetivo de conocer la evolución de los tenocitos, la incorporación de las fibras de colágeno, y la recuperación del tendón afectados por la acción del BPA mediante la aplicación de tratamientos con plaquetas, se utilizó el método experimental y como modelo cerdos Minipig procedentes del Servicio de Animales de Experimentación de la Universidad de Córdoba, se han utilizaron numerosas técnicas experimentales tanto el microscopio óptico como electrónico, y técnicas inmunoenzimáticas. Este estudio concluyó que en pacientes sometidos a tratamientos enriquecidos con plaquetas, sí ocurre una alteración por la acción del BPA en la recuperación del tendón y sus fibras cartilaginosas dificultando su regeneración.

En la tesis doctoral “Estudio Translacional de los Efectos del Disruptor Endocrino Di (2-etilhexil) Ftalato (DEHP) sobre la Función Reproductiva Femenina en un Modelo Animal Ovino”⁽¹⁷⁾, realizada en Madrid en el año 2011, tuvo como objetivo principal la valoración de los efectos de la exposición a di (2-etilhexil)ftalato (DEHP), durante cortos periodos de tiempo, sobre la función reproductiva femenina, para ello se utilizó como modelo experimental ovejas y se efectuó en dos fases consecutivas. En primer lugar; el diseño del modelo, mediante la valoración de los niveles espontáneos, o basales de DEHP en individuos no expuestos experimentalmente al compuesto y la posterior evaluación de su comportamiento cinético (biodisponibilidad, distribución y eliminación) para crear un modelo de intoxicación. En esta fase se analizaron los niveles de DEHP en plasma mediante cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE), los resultados indicaron una alta incidencia, de exposición a DEHP en ovejas criadas en el campo; el porcentaje de animales con presencia de DEHP se incrementó con la edad, posiblemente por un mayor periodo de exposición, y durante la gestación, probablemente debido a la movilización de las reservas corporales. En segundo lugar; el estudio propiamente dicho de los efectos del DEHP sobre la actividad reproductiva en

hembras adultas (función neuroendocrina y ovárica), utilizando un modelo experimental, se analizó la actividad ovulatoria cíclica, el patrón de crecimiento morfológico y la actividad secretora de los cuerpos lúteos, en hembras ovinas adultas, en este análisis se concluye que la exposición al DEHP se relaciona con alteraciones en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, presuntamente producidas por alteraciones en el metabolismo de los esteroides, incompatibles con una adecuada actividad reproductiva.

2.2 ANTECEDENTES NACIONALES:

La investigación “Comparación de las estructuras de las regulaciones sanitarias de dispositivos médicos en Latinoamérica; Argentina, Brasil, Colombia, Cuba y México como Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia Regional (ARNr); con la regulación peruana”⁽¹⁸⁾ del año 2017, con el objetivo de comparar las estructuras de las regulaciones sanitarias de dispositivos médicos de las ARNr de Latinoamérica con la regulación peruana. Método: fue del tipo descriptivo, retrospectivo y transversal, se utilizó el método de análisis bibliográfico. Conclusiones: no garantiza que el dispositivo médico registrado sea seguro, eficaz y de calidad en su totalidad, ya que no exige parámetros de calidad normalizados internacionalmente, no cumple con los plazos de evaluación señalados en la normativa y no gestiona de forma eficiente su Sistema de Tecnovigilancia.

La investigación “Implementación de nuevas estrategias para una mejora en la regulación de los dispositivos médicos en el Perú”⁽¹⁹⁾, fue realizada en el año 2016, con el objetivo de presentar nuevas propuestas que podrían contribuir en una mejora entorno a la regulación, control y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos en el Perú, se utilizó el método de análisis bibliográfico. Conclusiones: El Perú necesita involucrarse y adaptarse al nuevo escenario, usando la tecnología para la recuperación de la salud, sin lugar a dudas, el avance tecnológico en dispositivos médicos, está logrando consolidarse como una de las herramientas más utilizadas en el sector Salud. Por tanto, el Perú debe afirmar su compromiso en llevar la legislación a la vanguardia del mercado internacional, para facilitar el ingreso de los dispositivos de última generación, garantizar su inocuidad; todo esto en busca de ofrecer a los pacientes nuevas y mejores alternativas que permitan la recuperación de la salud.

El Oficio Circular N°10491-2015 “Información de las Preparaciones Parenterales cuyo Material de Envase Inmediato son elaborados con PVC y

Dispositivos Médicos, cuyo Material sea de PVC que contengan DEHP”⁽²⁰⁾, emitido por DIGEMID el 29 de mayo del 2015 y dirigido a los titulares de Registros Sanitarios de los productos farmacéuticos y dispositivos médicos, tuvo como objetivo solicitar a los titulares de los mismos que cumplan con comunicar a la DIGEMID el nombre del producto o dispositivo, nombre del titular y número de registro sanitario de los mismos; en un plazo de 15 días hábiles después de la publicación del Oficio Circular antes mencionado e indicar en el rotulado y/o inserto del Dispositivo la presencia de DEHP, según corresponda. Además, en el caso de las preparaciones parenterales, incluir en el rotulado y/o inserto las siguientes recomendaciones de uso. Asimismo, se describe que se debe evitar en lo posible el uso de los dispositivos médicos y productos farmacéuticos que contengan DEHP en poblaciones de riesgo (recién nacidos, pre púberes masculinos y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia).

III. MARCO TEÓRICO:

3.1. DI (2-ETILHEXIL) FTALATO:

3.1.1 DEFINICIÓN:

El Di (2-etilhexil) ftalato es un éster ftálico, que consiste estructuralmente en un par de ésteres sobre un anillo de ciclohexatrieno (ácido bencenodicarboxílico). La configuración “orto” está implicada en el uso genérico del término “ésteres de ftalatos”. Los ésteres de ftalatos son sintetizados comercialmente por la condensación de alcoholes con anhídrido ftálico.⁽²¹⁾

Los ftalatos y en particular el DEHP han sido ampliamente empleados en la industria principalmente como plastificantes, estas sustancias incorporadas al PVC incrementan su flexibilidad, maleabilidad y elasticidad.⁽²²⁾

Debido a su performance y bajo costo, el DEHP es la base de productos versátiles, durables y accesibles para el consumidor, siendo el más usado en aplicaciones médicas.⁽²³⁾ Asimismo se encuentra presente en un 30 a 40 % de su peso total en dispositivos médicos tales como las bolsas de suero intravenoso y de sangre; en otros dispositivos como los tubos endotraqueales puede llegar a un 80 % de su peso.⁽²⁴⁾

3.1.2 IDENTIDAD QUÍMICA:

NOMBRE IUPAC: Di (2-etilhexil) ftalato

N° CAS 117-81-7

EINECS No. 204-211-0

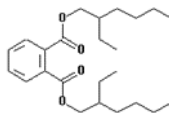
SINÓNIMOS:

- Ácido 1,2 - bencenodicarboxílico, éster bis (2 - etilhexílico)
- Ácido ftálico, éster bis (2 - etilhexílico)
- Bis (2 - etilhexil) 1,2 - bencenodicarboxilato
- Bis (2 - etilhexil) o - ftalato
- Ftalato de bis (2-etilhexilo)
- Di - 2 - etilhexil - ftalato
- Ftalato de etilhexilo
- Ftalato de dioctilo
- Di (isooctil) ftalato
- Ftalato de octilo
- DOP (pseudo-sinónimo, incluyendo también otras formas isómeras del
- Parte de alcohol)
- Éster dióxido de ácido ftálico

Fórmula Molecular: $C_{24}H_{38}O_4$

Peso molecular: 390.56

Fórmula estructural:



Pureza: $\geq 99,7\%$ p / p

Impurezas: El bisfenol A"; 4,4'-isopropilidenodifenol (CAS No. 80-05-7) como aditivo en el intervalo de 0,025 a 0,5% y otros ftalatos.

3.1.3 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS:

A temperatura ambiente, el DEHP es un líquido aceitoso, incoloro, con ligero olor.

Tabla 1: Resumen de las propiedades físico-químicas del DEHP

Propiedad	Valor
Estado Físico	Líquido incoloro aceitoso
Punto de fusión	-50°C / -55°C
Punto de ebullición	385 °C a 1013 hPa
Densidad relativa	0.984 g / mL a 20°C
Presión de vapor a 20 ° C	0.000034 Pa
Solubilidad en agua	3 µg / L a 20 ° C
Coefficiente de partición N-octanol/lwater (valor de registro) Log Kow	7.50
Constante de la ley de Henry	4,43 Pa m ³ / Mol
Punto de inflamación	200°C

Fuente EBC 2008

3.1.4 USO Y CONTENIDO DE DEHP EN DISPOSITIVOS MÉDICOS:

Los esteres de ftalatos se usan hace más de 50 años en la industria ⁽²⁵⁾, según el Consejo Europeo de Plastificantes e Intermediarios, el DEHP sigue siendo el principal ftalato utilizado en la fabricación de dispositivos médicos ⁽²⁶⁾ y está incluido en la Farmacopea Europea para aplicaciones de PVC de grado médico, en equipamientos para transfusiones de sangre y plasma, lo que no es el caso de otros ftalatos de uso general tales como DINP (Di- iso- nonil- ftalato) o DIDP (Di- iso-decil- ftalato)⁽²⁷⁾.

El DEHP es agregado al PVC rígido para darle forma a las cánulas intravenosas y bolsas de sangre, alrededor del 95 % de las aplicaciones médicas de PVC plastificado son contenedores de soluciones, tubos flexibles y guantes médicos. La mayoría de envases, están diseñados para llevar soluciones estériles tales como: fluidos nutricionales, soluciones para irrigar órganos, drogas para diálisis continuas, ambulatorias, peritoneales o anticoagulantes. Los contenedores de sangre se usan durante la recolección, la preparación del plasma y almacenamiento de componentes,

otros se usan para congelar y almacenar plasma humano. Actúan como unidades de drenaje o dispositivos para la recolección de orina. Los tubos de PVC, se usan para conectar bolsas o contenedores con otros dispositivos médicos: tubos endovenosos, equipos de infusión, catéteres, tubos endotraqueales y tubos de circuito de sangre. Los guantes de PVC flexible, son usados por profesionales e investigadores médicos durante los exámenes y procedimientos quirúrgicos. Los esteres de ftalatos dan la fuerza y durabilidad para resistir desgarros ⁽²⁵⁾.

Tabla 2: Formulación típica de una bolsa de sangre de PVC

Componente	%
Polímero de PVC	55%
Plastificante DEHP	40%
Octanoato de zinc	1%
Estearato de calcio o zinc	1%
N, N 'di-acil etilendiamina	1%
Epoxi de soja o aceite de linaza	10%

Fuente Health Canada, 2002

3.1.5 EXPOSICIÓN Y TOXICIDAD EN LA POBLACIÓN VULNERABLE:

El DEHP se desprende fácilmente de su matriz plástica pudiendo ser lixiviado al medio ambiente o directamente a los fluidos corporales, exponiendo a los seres humanos a una posible toxicidad por medio de la ingestión, inhalación, absorción dérmica o vía intravenosa. Durante los procedimientos médicos tales como ventilación mecánica, nutrición enteral y/o parenteral y transfusión sanguínea realizados en UCI, en el recién nacido y pacientes pediátricos están expuestos a dosis muy altas de DEHP.⁽²⁸⁾ En adultos, aproximadamente el 80 a 90% de los metabolitos urinarios se conjugan al ácido glucurónico y se excreta fácilmente, pero en recién nacidos y prematuros, esta vía de conjugación es inmadura.⁽²⁹⁾ Además, el aclaramiento renal se reduce debido a filtración glomerular en desarrollo, esto también puede aumentar el riesgo de toxicidad.

La tasa de liberación de DEHP depende del contenido en el dispositivo médico de PVC, su naturaleza lipofílica, el caudal de la solución en contacto con el material, las interacciones con fármacos, la temperatura durante el uso y el periodo de almacenamiento.⁽³⁰⁾

3.2 DISPOSITIVOS MÉDICOS:

3.2.1 DEFINICIÓN:

Los dispositivos médicos son cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, reactivo o calibrador in vitro, aplicativo informático, material u otro artículo similar o relacionado, previsto por el fabricante para ser empleado en seres humanos, solo o en combinación, para uno o más de los siguientes propósitos específicos:⁽³¹⁾

- Diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- Diagnóstico, monitoreo, tratamiento, alivio o compensación de una lesión.
- Investigación, reemplazo, modificación o soporte de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- Soporte o mantenimiento de la vida.
- Control de la concepción.
- Desinfección de dispositivos médicos.

Varios países y organizaciones han formulado diversas definiciones de “dispositivo médico”. A medida que el comercio de estos dispositivos ha ido adquiriendo una dimensión mundial, ha aumentado la necesidad de control reglamentario y una definición única armonizada. En el 2005, el Global Harmonization Task Force (GHTF o grupo de trabajo internacional para la armonización), un grupo de expertos establecidos en 1992 conjuntamente con la industria de dispositivos médicos y las autoridades de reglamentación, aprobó una definición que refleja la multitud de formas y usos de los dispositivos médicos y que desde entonces ha logrado una amplia aceptación ⁽³²⁾ y del cual DIGEMID adoptó su concepto como definición del mismo.

Según la definición del GHTF; también es un propósito de los dispositivos médicos proporcionar información mediante el examen in vitro de especímenes derivados del cuerpo humano. ⁽³³⁾

En la definición de dispositivos médicos, es esencial hacer énfasis que la acción principal que desea obtener el dispositivo médico no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero en cuya función pueden concurrir tales medios. Aquí se hace una demarcación entre dispositivos médicos y medicamentos. Esta diferencia recae, en lo fundamental, en el mecanismo de la acción principal de estas tecnologías; pues los medicamentos sufren generalmente la

acción metabólica para ejercer su efecto, o lo ejercen mediante acción química o farmacológica; mientras que los dispositivos médicos, el mecanismo de la acción principal depende generalmente de la interacción física, mecánica, térmica, eléctrica u otra forma no metabólica para lograr su función. ⁽³⁴⁾

3.2.2 CRONOLOGÍA DE LA REGLAMENTACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS:

A lo largo de la historia, los países han establecido una reglamentación, o la han reforzado, sólo cuando los gobiernos se han visto obligados a ello por la indignación pública ante un acontecimiento dramático o inesperado.

La reglamentación llegó relativamente tarde al mundo de los dispositivos médicos. En las décadas de 1960 y 1970, el riesgo de microdescargas eléctricas de dispositivos conectados a los pacientes generó una gran preocupación pública. ⁽³⁵⁾

En las décadas de 1970 y 1980, los graves efectos adversos de ciertos dispositivos anticonceptivos intrauterinos (Dalkon shield y copper-7) y varias marcas de tampones motivaron la reivindicación de una legislación reglamentaria más firme.

Asimismo, comenzaron a reforzarse los sistemas de reglamentación. Los primeros en hacerlo fueron: Austria, Canadá, Estados Unidos, Japón y la Unión Europea que representan en conjunto cerca del 85% de la cuota del mercado de dispositivos médicos. En 1976 el gobierno de los Estados Unidos reestructuró su marco normativo relativo a “alimentos, medicamentos y cosméticos” (que también incluía a los dispositivos médicos) y continuó mejorándolo y consolidándolo con nuevas enmiendas.

En Europa el entorno reglamentario se hizo más riguroso principalmente para aumentar la cohesión del mercado interno. Desde 1990, todos los Estados Miembros de la Unión Europea han adoptado para los dispositivos médicos un enfoque reglamentario basado en unos “requisitos esenciales” obligatorios de seguridad, eficacia y calidad. ⁽³⁵⁾

A mediados de 2009, 76 Estados Miembros de la OMS ya contaban con algún tipo de reglamentación (véase el Tabla 3).

Tabla 3.- Países que cuentan con un sistema de reglamentación de los dispositivos médicos

Albania	Croacia	Hungría	Malta	Serbia
Alemania	Cuba	India	México	Singapur
Arabia Saudí	Chipre	Indonesia	Nicaragua	Sudáfrica
Argentina	Dinamarca	Irlanda	Nueva Zelanda	Suecia
Australia	Ecuador	Islandia	Noruega	Suiza
Austria	Egipto	Italia	Países Bajos	Tailandia
Bahrein	Emiratos Árabes	Iraq	Pakistán	Turquía
Bélgica	Eslovaquia	Japón	Panamá	Ucrania
Bolivia	Eslovenia	Kazajstán	Paraguay	Uruguay
Brasil	España	Kenya	Perú	Venezuela
Bulgaria	Estados Unidos	Kuwait	Polonia	Vietnam
Canadá	Rusia	Letonia	Portugal	
Chile	Filipinas	Liechtenstein	Reino Unido	
China	Finlandia	Lituania	Republica Checa	
Colombia	Francia	Luxemburgo	República de Corea	
Costa Rica	Grecia	Malasia	Rumania	

***Sin tener en cuenta si el sistema de reglamentación es completo o incompleto.**

Fuentes:⁽³⁵⁾

3.2.3 REGLAMENTACIÓN PERUANA:

3.2.3.1 DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS (DIGEMID):

Es un órgano de línea del Ministerio de Salud, creado con el Decreto Legislativo N° 584 del 18 de abril del año 1990. ⁽³⁶⁾

La DIGEMID es una institución técnico normativo que tiene como objetivo fundamental, lograr que la población tenga acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad y que estos sean usados racionalmente, por lo cual ha establecido como política:

- Desarrollar sus actividades buscando brindar un mejor servicio a los clientes.
- Aplicar la mejora continua en cada uno de sus procesos.
- Establecer y mantener un Sistema de Gestión de la Calidad basado en el cumplimiento de la norma ISO 9001:2001 y la legislación vigente.
- Proporcionar a los trabajadores capacitación y recursos necesarios para lograr los objetivos trazados.

Además, tiene como funciones:

1. Proponer y evaluar las políticas en materia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios y establecimientos farmacéuticos, incluyendo aspectos de propiedad intelectual y convenios internacionales.

2. Proponer y evaluar los lineamientos, normas, planes, estrategias, programas y proyectos orientados a asegurar la gestión integrada, participativa y multisectorial público y privadas de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos, productos sanitarios y establecimientos farmacéuticos a nivel nacional, así como las que garanticen el acceso y uso de medicamentos y otras tecnologías sanitarias.

La DIGEMID como Autoridad Nacional es responsable de garantizar la eficacia, la seguridad y la calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, contribuyendo así con el acceso y el uso racional en beneficio de la salud de la población. Su visión es ser la Autoridad Nacional de referencia internacional, eficiente, autónoma, transparente e innovadora, reconocida por la excelencia y liderazgo de su gestión, que genera confianza y credibilidad en los ciudadanos. ⁽³⁷⁾

3.2.3.2 CLASIFICACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS:

Debido a que el auge de la industria de los dispositivos médicos, constituye una tendencia global creciente, las medidas de control deben ser proporcionales a la clase de riesgo que implique su uso. En ese sentido se hace cada vez mayor la necesidad de desarrollar regulaciones armonizadas cuyas medidas de control no deben de representar una carga innecesaria para reguladores o regulados, siendo preciso para fabricantes, droguerías y reguladores el uso de un sistema de clasificación armonizado internacionalmente. ⁽³⁴⁾

Los Dispositivos médicos deben de clasificarse en base al grado de riesgo que representen para la salud del consumidor, paciente, operador o terceros involucrados, tomando en consideración los factores tales como: duración de contacto con el cuerpo, grado de invasión, si el dispositivo médico le aporta medicamentos o energía al paciente, si se usan solos o en combinación y el contacto con la sangre y con otras partes del cuerpo especialmente vulnerables como el sistema circulatorio y el sistema nervioso central. ⁽³⁴⁾

La Autoridad de Salud establece y regula las definiciones, la clasificación, y condiciones esenciales que deben de cumplir los dispositivos médicos conforme al

ordenamiento jurídico vigente y a los compromisos asumidos en el marco de la Organización Mundial del Comercio y de la Comunidad Andina. ⁽³⁸⁾ En nuestro país la clasificación de dispositivos médicos se adopta dentro del marco de la ley N° 29459 los cuatro niveles de riesgo: ⁽³⁴⁾

1. Clase I o Bajo Riesgo
2. Clase II o De Moderado Riesgo
3. Clase III o De Alto Riesgo
4. Clase IV o Críticos en Materia de Riesgo

1. **CLASE I:** Son aquellos dispositivos médicos de bajo riesgo, sujetos a controles generales, no destinados para proteger o mantener la vida o para un uso de importancia especial en la prevención del deterioro de la salud humana y que su falta de uso no representa un riesgo potencial razonable de enfermedad o lesión. ⁽³⁴⁾

Dentro de esta clase se consideran:

- a. Los dispositivos médicos no invasivos que se usan como barrera mecánica para la compresión o la absorción de exudados.
- b. Los dispositivos médicos no quirúrgicos, invasivos no conectados a un equipo biomédico activo, y que son usados por un periodo de tiempo transitorio.
- c. Los dispositivos médicos no quirúrgicos, no conectados a un equipo biomédico activo y que son usados por corto tiempo en la cavidad oral hasta la faringe, en las fosas nasales anteriores o en el conducto auditivo externo hasta el tímpano y en la cavidad vaginal hasta el cuello del útero.
- d. Los instrumentos quirúrgicos reutilizables y de uso dental.

2. **CLASE II:** Son los dispositivos médicos de riesgo moderado, sujetos a controles especiales en la fase de fabricación para demostrar su seguridad.

Dentro de esta clase se consideran:

- a. Los dispositivos médicos invasivos que penetran el cuerpo a través de un orificio corporal o que están en contacto con la superficie del ojo por corto plazo.
- b. Todos los condones de látex.
- c. Los dispositivos médicos no invasivos, usados para almacenar o canalizar gases, líquidos, tejidos o fluidos corporales, con el propósito de ser introducidos al cuerpo por medio de infusión u otra vía de administración.

d. Todo dispositivo médico no invasivo que ha sido diseñado para estar en contacto con la piel dañada, excluyendo los que se utilizan como barrera mecánica para la comprensión o la absorción de exudados y los que se destinan principalmente a utilizarse con heridas que hayan producido una ruptura de la dermis y sólo puedan cicatrizar por segunda intención.

e. Los dispositivos médicos no invasivos destinados a modificar la composición biológica o química de la sangre, de otros fluidos corporales o de otros líquidos destinados a introducirse en el cuerpo mediante tratamiento de filtración, centrifugación o intercambio de gases o de calor.

f. Todos los materiales dentales y los aparatos de ortodoncia.

g. Los dispositivos médicos activos para terapia, usados para administrar o intercambiar energía desde o hacia otro cuerpo.

h. Los dispositivos médicos activos para el diagnóstico que suplen energía con el propósito de generar imágenes o monitorear procesos fisiológicos.

i. Todo dispositivo médico activo que es utilizado para administrar o retirar drogas, fluidos corporales u otras sustancias para o desde el cuerpo.

j. Anticonceptivos tipo esponja, diafragmas y sus accesorios e introductores.

3. **CLASE III:** Son los dispositivos médicos de riesgo alto, sujetos a controles especiales en el diseño y fabricación para demostrar su seguridad y eficacia.

Dentro de esta clase se consideran:

a. Los dispositivos médicos quirúrgicos usados para ser absorbidos por el cuerpo o que van a permanecer en el cuerpo al menos (30) días consecutivos.

b. Los dispositivos médicos invasivos no activos, no quirúrgicos que permanecen en el cuerpo en contacto con la superficie del ojo, al menos por corto plazo.

c. Los dispositivos médicos invasivos no quirúrgicos utilizados para prevenir la transmisión de agentes infecciosos durante la actividad sexual, excepto los de látex.

d. Todos los condones que no son de látex ni de membrana natural.

e. Los dispositivos intrauterinos y sus introductores usados en anticoncepción;

f. Los dispositivos médicos no invasivos usados para modificar la composición biológica o química de la sangre o de otros líquidos o fluidos corporales, con el propósito de ser introducidos dentro del cuerpo humano por infusión u otra vía de administración, excepto los señalados en el inciso “e” de la clase II

g. Todo dispositivo médico activo que es usado para monitorear o diagnosticar una enfermedad, desorden, estado físico anormal o embarazo, cuya lectura errónea pueda provocar un peligro inminente.

h. Los dispositivos médicos para terapia usados para administrar o intercambiar energía desde o hacia el cuerpo, que puedan ser potencialmente riesgosos tomando en cuenta la naturaleza de la administración o intercambio, la intensidad de la energía y la parte del cuerpo involucrada.

i. Todo dispositivo médico activo que es utilizado para administrar retirar drogas, fluidos corporales u otras sustancias para o desde el cuerpo, cuya administración o retiro son potencialmente peligrosos, considerando la cantidad y la naturaleza del proceso de administración o retiro, de la sustancia involucrada o la parte del cuerpo afectada.

j. Los dispositivos médicos usados para el control y monitoreo del funcionamiento de los equipos terapéuticamente activos, cuando administran niveles o formas de energía potencialmente peligrosas para el cuerpo humano, y cuando administran o intercambian productos farmacéuticos, líquidos corporales u otras sustancias potencialmente peligrosas.

k. Los dispositivos médicos activos que incorporan un producto farmacéutico o gases como parte integral y cuya acción en combinación con el equipo puedan afectar su biodisponibilidad.

l. Dispositivos médicos utilizados para emitir radiaciones ionizantes, incluyendo cualquier equipo o software utilizados para el control y monitoreo, ya sea como equipo o que influya directamente sobre su desempeño.

4. **CLASE IV:** Son los dispositivos médicos de muy alto riesgo sujetos a controles especiales, destinados a proteger o mantener la vida o para un uso de importancia sustancial en la prevención del deterioro de la salud humana. El no uso presenta un riesgo potencial de enfermedad o lesión.

Dentro de esta clase se consideran:

a. Los condones de membrana natural.

b. Todo dispositivo médico quirúrgico invasivo usado para diagnosticar. Monitorear o corregir un defecto del corazón, del sistema nervioso central o del feto dentro del útero.

c.Los dispositivos médicos no invasivos usados para modificar la composición biológica o química de la sangre, o de otros líquidos o fluidos corporales, con el propósito de ser introducidos dentro del cuerpo humano por infusión u otra vía de administración, cuyas características hacen que, durante el proceso de modificación, se pueda introducir una sustancia extraña en una concentración potencialmente peligrosa.

d.Los dispositivos médicos para terapia usados para administrar o intercambiar energía desde o hacia el cuerpo, que es usado para el control y tratamiento de la condición de un paciente a través de un mecanismo de autocontrol, que pueda ser potencialmente riesgoso tomando en cuenta la naturaleza de la administración o intercambio, la intensidad de la energía y la parte del cuerpo involucrada.

e.Todo dispositivo médico activo que es utilizado para administrar o retirar drogas, fluidos corporales u otras sustancias para o desde el cuerpo a través de un sistema de autocontrol cuya administración o retiro es potencialmente peligroso, considerando la cantidad y la naturaleza del proceso de administración o retiro, de la sustancia involucrada o la parte del cuerpo afectada.

f.Los dispositivos médicos que son usados para desinfectar sangre, tejidos u órganos para ser transfundidos o trasplantados.

g.Todo dispositivo médico que incorpora en su fabricación en parte o en la totalidad, tejidos o sus derivados, de origen animal o humano, viables o no, así como productos obtenidos a través del uso de tecnología ADN recombinante.

h.Los dispositivos médicos implantables. ⁽³⁴⁾

3.2.3.3 REGULACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS:

En el marco normativo que comparten los países en los que se fabrica la inmensa mayoría de los dispositivos médicos utilizados en la actualidad, Australia, Canadá, Japón, Estados Unidos y los países de la Unión Europea, está constituido por como mínimo, los componentes siguientes: ⁽³²⁾

- Las normas reglamentarias.
- Un organismo de reglamentación designado por el gobierno (para velar por el cumplimiento de las normas)
- Uno o más organismos de evaluación de la conformidad (que están acreditados por un Estado Miembro de la Unión Europea y pueden emitir autorizaciones de

comercialización), para determinar si un fabricante o un dispositivo satisface los requisitos reglamentarios.

- Un sistema de clasificación de los dispositivos según el grado de riesgo asociado a su uso (generalmente se emplean tres o cuatro niveles o categorías); la mayor parte de los dispositivos pertenecen a las categorías de riesgo bajo o moderado y menos del 10%, a la de riesgo moderado o alto)
- Un sistema de garantía o control de la calidad, gestionado por el fabricante, para certificar que un dispositivo cumple los criterios y las normas de calidad.
- Un sistema de evaluación de seguridad clínica y el funcionamiento del dispositivo.
- Un sistema para la concesión de la autorización de comercialización (acceso al mercado) a los dispositivos que se ajustan a las normas reglamentarias.
- Un sistema de vigilancia con capacidad para detectar e investigar los eventos adversos asociados al uso efectivo de un dispositivo comercializado. ⁽³²⁾

En nuestro país la base legal de los dispositivos médicos se inicia a partir de la creación de la Ley General de Salud N° 26842 de 1997, a partir de ello se establece la Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (Ley 29459 del año 2009), donde el Estado promueve el acceso universal a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios como componente fundamental de la atención integral de salud. Asimismo, en esta ley el Estado dicta y adopta medidas para garantizar el acceso de la población a los mismos con criterio de equidad, empleando diferentes modalidades de financiamiento, monitoreo y evaluando su uso.

A partir del año 2009 y de sus reglamentos del año 2011: Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (D.S N° 016-2011-SA) y Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos (D.S. N° 014-2011-SA), se inició un proceso de regulación más exhaustivo de normas complementarias para el cumplimiento de la función de regulación de los mismos así como la implementación de sistemas de farmacovigilancia y tecnovigilancia, con el fin de identificar problemas de seguridad en el uso de medicamentos y dispositivos médicos en los establecimientos de salud y farmacéuticos a nivel nacional, con el propósito de tomar medidas orientadas al control, prevención y gestión de riesgo. Es así que desde el año 2015, se viene desarrollando acciones de farmacovigilancia activa con la participación directa de los titulares de los

registros sanitarios en nuestro país y se ha fortalecido la herramienta de comunicación de alertas DIGEMID, que brindan información sobre problemas de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios y acciones que salvaguardan la salud de las personas.

Con respecto a los dispositivos médicos; se establecieron requisitos según clasificación por nivel de riesgo y a partir del año 2016 se otorgan registro sanitario de acuerdo a su nivel de riesgo, acorde a las normativas vigentes y recomendaciones internacionales.

En lo que refiere a la tecnovigilancia, desde el 2014 se realizan acciones de campo con las empresas comercializadoras de dispositivos médicos para la revisión de los incidentes adversos reportados e implementar medidas de prevención; sin embargo, aún no se ha logrado fortalecer este sistema, ya que hasta la fecha sigue siendo muy insipiente en comparación con la farmacovigilancia. ⁽³⁹⁾

3.3 ENFOQUE REGULATORIO DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA:

3.3.1 ESTADOS UNIDOS: FDA (ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS ESTADOS UNIDOS)

La Administración de Alimentos y Medicamentos es responsable de proteger la salud pública al garantizar la seguridad, eficacia y seguridad de los medicamentos humanos y veterinarios, productos biológicos y dispositivos médicos. La FDA acelera las innovaciones que hacen que los productos médicos sean más efectivos, seguros y asequibles; además permite al público obtener la información precisa y científica.

Las responsabilidades de la FDA están estrechamente relacionadas con las de otras agencias gubernamentales. La FDA regula medicamentos humanos, veterinarios, biológicos, dispositivos médicos, productos electrónicos que emitan radiación, cosméticos, productos veterinarios, publicidad, alcohol, abuso de drogas, carnes y aves de corral, vacunas, agua y pesticidas. ⁽⁴⁰⁾

La FDA supervisa los informes de eventos adversos de dispositivos médicos y alerta a los profesionales de la salud y al público cuando es necesario, con el fin de garantizar el uso adecuado de los dispositivos, la salud y la seguridad de los pacientes.

⁽⁴¹⁾

La FDA publica Comunicaciones de Seguridad de dispositivos médicos para describir el análisis de un problema actual, proporciona enfoques normativos específicos y recomendaciones clínicas para el manejo del paciente. ⁽⁴²⁾

Asimismo; cuenta con una Lista de retiros de dispositivos (base de datos), donde se publica resúmenes de información sobre los retiros más serios de dispositivos médicos, esto ocurre cuando hay una posibilidad razonable de que puedan causar problemas graves de salud o la muerte. ⁽⁴³⁾

No obstante, cuenta con una herramienta de vigilancia posterior a la comercialización llamada Medical Device Reporting (MDR), encargada de supervisar el rendimiento del dispositivo médico, detectar posibles problemas de seguridad y contribuir a la evaluación de riesgos y beneficios de estos productos. Los informantes obligatorios de estos reportes son los fabricantes e importadores, pero la agencia alienta a los profesionales de la salud, pacientes, cuidadores y consumidores a enviar informes voluntarios sobre los eventos adversos graves que pueden estar asociados con un dispositivo médico, así como los errores de uso, la calidad del producto y las fallas terapéuticas. ⁽⁴⁴⁾

La FDA trabaja de manera conjunta con organizaciones y agencias federales para regular el uso de sustancias tóxicas como el DEHP. Entre estas tenemos:

AGENCIAS FEDERALES REGULADORAS:

•Agencia de Protección Ambiental (EPA):

Su misión es proteger la salud humana y el medio ambiente, teniendo como propósitos primordiales asegurar que todos los estadounidenses estén protegidos de riesgos significativos para la salud humana y el medio ambiente en el que viven, aprenden y trabajan; No obstante, asegura que las leyes federales que protegen la salud humana y el medio ambiente se apliquen de manera justa y eficaz. La EPA reúne datos de salud, seguridad y exposición y controla las exposiciones humanas y ambientales para numerosas sustancias químicas y mezclas. Además, regula la producción y distribución de productos químicos comerciales e industriales para garantizar que los productos químicos puestos a la venta no dañen a la salud humana ni al medio ambiente. ⁽⁴⁵⁾

La Ley de Control de Sustancias Tóxicas de 1976 le otorga a la EPA la autoridad para exigir informes, registros y requisitos de prueba, y restricciones relacionadas con

sustancias químicas y / o mezclas. La EPA limita la cantidad de DEHP en el agua potable a 6 partes de DEHP por mil millones de partes de agua (6 ppb).⁽⁴⁶⁾

●**Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA):**

Es un organismo nacional de salud pública, dedicado a defender al empleador mediante la proposición básica de que ningún trabajador debe tener que escoger entre la vida y el empleo.

El Congreso de Estados Unidos creó la OSHA para que los hombres y las mujeres trabajaran en condiciones seguras y saludables, mediante el establecimiento y la aplicación de normas y la capacitación, programas y actividades de alcance, educación y asistencia para el cumplimiento. En el marco jurídico de la OSHA, los empleadores tienen la responsabilidad de proporcionar un lugar de trabajo seguro y saludable a sus empleados.⁽⁴⁷⁾

ORGANIZACIONES FEDERALES:

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

La ATSDR, con sede en Atlanta, Georgia, es una agencia de salud pública federal del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, es responsable de proteger a las comunidades de los efectos perjudiciales para la salud relacionados con la exposición a sustancias peligrosas naturales o causadas por el hombre, esta agencia responde a emergencias de salud ambiental; investiga amenazas emergentes para la salud ambiental; la realización de investigaciones sobre los impactos en la salud de los sitios de desechos peligrosos; y la creación de capacidades y la provisión de orientación factible a los socios estatales y locales de salud. Su misión es servir al público, usando la mejor ciencia, tomando acciones de salud pública que corresponden y proporcionar información de salud confiable, para prevenir exposiciones nocivas y enfermedades relacionadas a sustancias tóxicas.⁽⁴⁸⁾

Esta agencia publicó una declaración de salud pública para el DEHP en setiembre del 2002 y sus efectos tóxicos de exposición.⁽⁴⁹⁾

•Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH):

Es la agencia federal de los EE.UU. encargada de hacer investigaciones y recomendaciones para la prevención de enfermedades y lesiones relacionadas con el trabajo. NIOSH es parte de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. ⁽⁵⁰⁾

Marco legal y antecedentes de la FDA:

El Centro de Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH) de la FDA, es responsable de regular a las empresas que fabrican, reenvasan, etiquetan y / o importan dispositivos médicos vendidos en los Estados Unidos. Los dispositivos médicos se clasifican en Clase I, II y III. El control regulatorio aumenta de la Clase I a la Clase III. ⁽⁵¹⁾

- Clase I (riesgo bajo a moderado): controles generales
- Clase II (riesgo moderado a alto): controles generales y controles especiales
- Clase III (alto riesgo): controles generales y aprobación previa a la comercialización (PMA) ⁽⁵²⁾

La FDA considera que la exposición al DEHP ha producido una serie de efectos adversos en animales de experimentación, pero los de mayor preocupación implican efectos sobre el desarrollo de los testículos y la producción de espermatozoides normales en animales jóvenes. Es posible que los efectos observados en los estudios con animales puedan ocurrir en humanos. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios en humanos que demuestren tales efectos. Los dispositivos que contienen DEHP se han utilizado en bebés recién nacidos durante muchos años sin efectos adversos aparentes, aunque no se han realizado estudios que descarten los efectos sobre los seres humanos.

En efecto, la FDA a través del Centro de Dispositivos y Salud Radiológica realizó en el año 2002 una Notificación de Salud Pública a la comunidad médica, identificando procedimientos que podrían resultar en la exposición a niveles relativamente altos de DEHP en pacientes sensibles, identificando así 2 factores de riesgo; la primera es la sensibilidad del paciente (el feto masculino, el neonato masculino y el varón peri puberal); el segundo factor, es la dosis de DEHP recibida por el paciente. Esto se determina en gran medida por el tipo de procedimiento realizado, así como la frecuencia y duración de estos. Asimismo, se encuentran las recomendaciones de usar materiales alternativos (tales como etileno-acetato de vinilo

(EVA), silicona, polietileno o poliuretano) y recomendaciones de minimizar la exposición, por ejemplo, utilizando los productos sanguíneos más frescos posibles almacenados a la temperatura más baja posible o utilizando circuitos ECMO recubiertos con heparina. ⁽⁵³⁾

En cuanto al pronunciamiento del DEHP la OSHA indica que la concentración promedio de DEHP en el aire del lugar de trabajo está limitada por OSHA a 5 miligramos de DEHP por metro cúbico (mg / m^3) de aire durante una jornada laboral de 8 horas. El límite de exposición a corto plazo (15 minutos) es $10 \text{ mg} / \text{m}^3$. ⁽⁴⁶⁾

En el año 2009 El Centro de Dispositivos y Salud Radiológica de la FDA emitió recomendaciones con respecto a minimizar la exposición a dispositivos de PVC que contienen DEHP y proporcionó recomendaciones para procedimientos de alto riesgo (CDRH "DEHP en dispositivos médicos de plástico"). ⁽⁵³⁾

Pronunciamiento final del uso de DEHP:

El Congreso ha prohibido el uso de DEHP en juguetes para niños o artículos para el cuidado infantil en concentraciones superiores al 0.1 por ciento en niños de 3 años o menos desde el año 2008. ⁽⁵⁴⁾

La FDA considera que la exposición prolongada a múltiples dispositivos que contienen DEHP podría causar toxicidad al feto masculino, a través de la exposición de su madre, los machos peri puberales y sobre todo los bebés varones muy jóvenes que están gravemente enfermos. El Programa Nacional de Toxicología, un componente de los Institutos Nacionales de Salud, ha llegado recientemente a una conclusión similar. Por el contrario, existe poca preocupación por los adultos que reciben soluciones intravenosas o aquellos sometidos a diálisis peritoneal.

Por tanto, la FDA a través de una notificación recomienda que los dispositivos fabricados con materiales alternativos o que estén hechos de PVC que no contienen DEHP se utilicen para estos procedimientos. Si se deben usar dispositivos de PVC que contengan DEHP, recomiendan que se tomen medidas para minimizar la exposición, por ejemplo, utilizando los productos de sangre más frescos y más fríos disponibles o utilizando tubos de sangre recubiertos de heparina. ⁽¹⁸⁾

3.3.2 CANADÁ: HEALTH CANADA

Es la agencia reguladora federal que garantiza el acceso a medicamentos y productos de salud seguros y efectivos. Teniendo como máxima prioridad mantener el equilibrio de la seguridad pública, trabajan en conjunto con otros departamentos de gobierno canadiense, profesionales de la salud, pacientes, consumidores, comunidades de investigación y fabricantes.

Su función es minimizar los factores de riesgo y maximizar la seguridad establecida por la autoridad. Brinda la información necesaria para tomar decisiones en beneficio de la salud pública.

La Dirección de Productos Terapéuticos de la Salud de Canadá (TPD) es la autoridad que monitorea y evalúa la seguridad, efectividad y calidad de los dispositivos médicos terapéuticos comercializados a nivel nacional. Mediante una combinación del estudio previo de mercado, vigilancia posterior a la aprobación y sistemas de calidad en el proceso de fabricación. ⁽⁵⁵⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

- El DEHP es una sustancia considerada nociva para la salud, Health Canada elaboró medidas de protección continuas para disminuir los riesgos para la salud humana, gestionando su uso en dispositivos médicos, prohibiendo su uso en cosméticos, regulando su contenido en juguetes para niños y artículos de puericultura. ⁽⁵⁶⁾ Estas medidas incluyen la realización de informes de Biomonitorización de sustancias químicas. ⁽⁵⁷⁾
- El DEHP fue añadido en el año 2010 a la Lista de Sustancias Tóxicas (Anexo 1) de la Ley canadiense de protección del medio ambiente, 1999. ⁽⁵⁸⁾
- Health Canada recoge la evaluación realizada por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC- OMS) en 2011, cuando se actualizó del Grupo 3 al Grupo 2B, posiblemente carcinógeno para los humanos. ⁽⁵⁹⁾
- El Reglamento de Ftalatos, 2011, en virtud de la Ley de Seguridad de Productos de Consumo de Canadá, aplicados al DEHP y otros cinco ftalatos, restringen la presencia de todos estos en el vinilo blando de todos juguetes para niños y artículos para el cuidado infantil a no más de 0.1% en peso. ⁽⁶⁰⁾
- En el 2017, el reglamento de Dispositivos Médicos exige que se informe a la autoridad reguladora sobre la importación o fabricación de dispositivos médicos que contengan DEHP superior o igual al 0,1%. ⁽⁶¹⁾

3.3.3 UNIÓN EUROPEA (UE):

1) Bases Científicas de la Unión Europea:

Los informes del Comité Científico de Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados (SCENIHR) son documentos solicitados por la Comisión Europea, quienes tienen la responsabilidad de tomar decisiones fundamentadas en criterios científicos en los ámbitos de salud, medio ambiente y seguridad de los consumidores.

El SCENIHR mediante sus opiniones brinda la protección de la salud de los ciudadanos europeos apoyando al mismo tiempo la innovación, el empleo y el crecimiento en toda la UE. Garantizando que las conclusiones se revisen, comprueben y sustenten, para así extraer conclusiones, evaluar posibles riesgos y ofrecer un asesoramiento veraz a la comisión. ⁽⁶²⁾

En materia del DEHP se han emitido dos informes indicando lo siguiente:

a. Opinión sobre “la seguridad de los dispositivos médicos que contienen DEHP y otros plastificantes en neonatos y otros posibles grupos en riesgo” (6 de febrero de 2008)

El SCENIHR ha evaluado la exposición a DEHP para la población general y los pacientes durante los procedimientos médicos. En algunos casos, la exposición es significativa y excede las dosis tóxicas observadas en estudios con animales. Existe evidencia limitada que sugiere una relación entre las exposiciones a DEHP y algunos efectos en humanos. Existe una razón de cierta preocupación por los neonatos masculinos prematuramente nacidos para los cuales la exposición a DEHP puede estar transitoriamente por encima de la dosis que induce toxicidad reproductiva en estudios con animales. Hasta el momento, no hay evidencia científica concluyente de que la exposición a DEHP a través de tratamientos médicos tenga efectos dañinos en humanos. Pero, se reconoce que especialmente la exposición potencialmente alta durante los tratamientos médicos puede generar una preocupación, incluso en ausencia de evidencia clínica o epidemiológica, de los efectos nocivos en los seres humanos. Se requieren más estudios para confirmar o rechazar las sugerencias de efectos adversos de DEHP en humanos.

Para ciertos usos de DEHP existen plastificantes alternativos para PVC. El Comité obtuvo acceso a los datos de toxicidad para ocho posibles plastificantes alternativos y comparó su toxicidad con la del DEHP. Con respecto a la toxicidad

reproductiva en estudios con animales, el DEHP induce efectos más graves en comparación con algunas de las alternativas. No se pudo realizar una evaluación del riesgo de estos plastificantes alternativos disponibles debido a la falta de datos de exposición de los dispositivos médicos. Sin embargo, cada alternativa al DEHP también debe evaluarse con respecto a su funcionalidad dentro del ámbito de los dispositivos médicos. El riesgo y los beneficios de usar plastificantes alternativos deben evaluarse caso por caso.

En el informe de 2008, el SCENIHR llegó a la conclusión de que a la fecha no había documentación concluyente sobre la exposición al DEHP y los efectos adversos en los seres humanos a través de los dispositivos médicos, ultimando la necesidad de estudios adicionales para confirmar o rechazar cualquier probable daño. ⁽⁶²⁾

b.Opinión sobre “la seguridad de los dispositivos médicos que contienen DEHP y otros plastificantes en neonatos y otros posibles grupos en riesgo” (25 de junio de 2015)

La Comisión Europea solicitó al SCENIHR una actualización sobre su opinión de 2008 sobre la seguridad de los dispositivos médicos que contienen DEHP y otros plastificantes alternativos para el PVC a la luz de los nuevos estudios sobre la actividad de DEHP y plastificantes alternativos. El SCENIHR revisó y evaluó la nueva información científica publicada desde 2008 en adelante, que se centra principalmente en los posibles riesgos para la salud de los pacientes con alta exposición a DEHP o compuestos plastificantes relacionados con la lixiviación de dispositivos médicos. ⁽⁶³⁾

Basados en la evaluación de todas las pruebas científicas disponibles, el SCENIHR da su opinión final sobre la seguridad de los dispositivos médicos que contiene DEHP y concluyó lo siguiente:

- Los procedimientos médicos que representan una mayor exposición al DEHP incluyen hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante de corazón, cirugía de derivación de arterias coronarias, tratamiento de oxigenación con membrana extracorpórea de neonatos y adultos (ECMO), intercambio de transfusión de sangre, nutrición parenteral total en recién nacidos, nutrición enteral en neonatos y adultos, transfusión de sangre, de glóbulos rojos y plasma. El grado de exposición depende de la frecuencia y la duración de los procedimientos médicos y qué tipo de dispositivo médico se está utilizando.
- El SCENIHR respalda el valor de IDT 50mg/kg pc /día, basado en un NOAEL de 4.8 mg / kg / d, para la toxicidad reproductiva en ratas y aplicando un factor de evaluación

de 100. La IDT es un valor configurado para una exposición continua de por vida, mientras que la exposición a DEHP a través de dispositivos médicos puede ser transitoria o perenne. Dado el caso de los recién nacidos prematuros en las unidades de cuidados intensivos (UCIN) y en neonatos con ECMO pueden dar como resultado niveles de exposición a DEHP (6000 mg / kg pc / d) y durante un corto período de tiempo (hasta 35,000 mg / kg durante 10 días de tratamiento en niños de 4 kg de peso, suponiendo una distribución igual a lo largo del tiempo, esto correspondería aproximadamente a 3500 mg / kg pc / d). Al examinar los posibles riesgos, no se pueden olvidar los beneficios obvios del uso de dispositivos médicos: la supervivencia de los pacientes a menudo depende de los procedimientos que implican el uso de dispositivos médicos los someten a la exposición a DEHP. ⁽⁶³⁾

- Con respecto a los plastificantes alternativos analizados: di (2-etilhexil) adipato (DEHA), tris (2-etilhexil) benceno-1,2,4-tricarboxilato (TOTM), ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico, éster diisononílico (DINCH), ATBC tri-N-butil citrato), BTHC (Nbutyryl-tri-N-hexil citrato), DINP (di-iso-nonil ftalato), DEHT (di (2-etilhexil) tereftalato) y di-iso-nonil ftalato (DINP), mostraron menor toxicidad reproductiva o toxicidad nula en estudios con animales en comparación con DEHP. Sin embargo, la escasez de datos sobre su liberación desde los dispositivos médicos y la consiguiente exposición humana no permite realizar una evaluación de riesgo adecuada para los plastificantes alternativos.

- El SCENIHR recomienda que los investigadores sigan buscando alternativas al DEHP basándose en perfiles toxicológicos, propiedades de lixiviación en condiciones reales de uso que permitan desarrollar materiales alternativos que sean a la vez eficientes y seguros.

Esta opinión final actualiza el informe del 2008, centrándose en los riesgos potenciales para los pacientes expuestos a DEHP o compuestos similares de plastificación que se lixivian de dispositivos médicos. ⁽⁶³⁾

2) Regulación de la Unión Europea (UE):

El marco regulador general de los productos químicos en la UE está determinado por el Reglamento REACH y el reglamento CLP

a. Reglamento REACH (Reglamento (CE) N° 1907/2006)

Es el Reglamento relativo al registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y/o mezclas químicas, ⁽⁶⁴⁾ que establece la obligación de realizar un

registro para todo aquél que introduzca sustancias químicas en el mercado comunitario a partir de una tonelada anual, ya sean fabricantes o importadores de sustancias, como tales o en forma de mezclas. Hasta junio del 2017, se registraron 23 ésteres de ácido ftálico, entre ellos el DEHP, en un aproximado de 10 000 a 100 000 toneladas al año.⁽⁶⁵⁾

Este registro debe incluir información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica de la sustancia (según directrices para ensayos aprobados por la UE), a medida que aumenten las cantidades producidas o importadas, los requisitos de información son más rigurosos (informe de seguridad química a partir de 10 toneladas). El fabricante y/o Importador es responsable de enviar esta documentación, de no ser registrada, la sustancia no podrá producirse ni comercializarse dentro de la UE.

La autorización estará supeditada a la evaluación del riesgo que representa para la salud humana y el medio ambiente, si se encuentra controlado, debidamente documentado o si las ventajas socio-económicas compensan los riesgos. Las autorizaciones se concederán por un plazo determinado.

El DEHP se encuentra en la “la lista de sustancias altamente preocupantes”, que incluyen sustancias cancerígenas, mutagénicas, sustancias tóxicas para la reproducción; así como sustancias de gran preocupación para el medio ambiente y disruptores endocrinos.⁽⁶⁶⁾ El objetivo de la lista es garantizar que las sustancias altamente preocupantes se controlen adecuadamente y que lleguen a ser reemplazadas por otras sustancias menos perjudiciales.

Los Estados miembros serán los responsables del cumplimiento del Reglamento REACH, así como de la evaluación de las sustancias consideradas prioritarias, en coordinación con la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA).

El Reglamento REACH establece la creación de la ECHA, ubicada en Helsinki. La agencia será el núcleo del sistema REACH, gestionando los aspectos técnicos, científicos y administrativos del Reglamento, asegurándose de su buen funcionamiento y actuando como interlocutor entre todas las partes interesadas.

Si una sustancia está en la “lista de sustancias altamente preocupantes”, a petición de los consumidores, tienen derecho a recibir información si un determinado producto contiene más del 0,1% de la sustancia en cuestión. Además, el productor o importador debe garantizar que se transmita información sobre el contenido a los usuarios.⁽⁶⁶⁾

Restricciones

Los Estados miembros o la ECHA en nombre de la Comisión Europea pueden proponer restricciones si identifican riesgos que no están siendo adecuadamente controlados. Tales restricciones pueden consistir en una prohibición general, con muchas o pocas excepciones o una prohibición específica como el “uso en juguetes”, y esto dependerá del uso específico, el riesgo y las opciones de control, etc.

El DEHP cuenta con las restricciones explícitas en el anexo XVII entrada 51 del reglamento REACH, en las que señala que no podrá utilizarse ni comercializarse como sustancias o en mezclas, en concentraciones superiores al 0,1% en peso del material plastificado, en juguetes y artículos de puericultura.⁽⁶⁴⁾

Para realizar la propuesta de una restricción, se tramita en el contexto de la ECHA previa recomendación de los Estados miembros. Los comités presentan su opinión después de haber procesado la propuesta y tras una consulta pública. Sobre la base de estos dictámenes y otras opiniones, la Comisión Europea decide si presentar una propuesta. Las propuestas de restricción son aprobadas por el Comité REACH en conformidad con sus lineamientos.

Las propuestas de restricción deben considerarse a la luz del hecho de que la inclusión en la lista de sustancias altamente preocupantes y la lista de autorizaciones no siempre proporcionará una protección adecuada del medio ambiente y la salud humana.⁽⁶⁴⁾

b.Reglamento CLP o Reglamento CE nº1272/2008

Se trata de un reglamento que abarca la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas se basa en el Sistema Globalmente Armonizado (SGA) de clasificación y etiquetado de productos químicos de las Naciones Unidas y su propósito es garantizar un elevado grado de protección de la salud y el medio ambiente, así como la libertad de circulación de las sustancias, las mezclas y los artículos.⁽⁶⁷⁾

El Reglamento CLP modificó la Directiva de sustancias peligrosas (67/548/CEE (DSP)), la Directiva de preparados peligrosos (1999/45/CE (DPP)) y el Reglamento (CE) nº 1907/2006 (REACH), y desde el 1 de junio de 2015 es la única legislación vigente en la UE en materia de clasificación y etiquetado de sustancias y mezclas.

El Reglamento CLP es legalmente vinculante para los estados miembros y directamente aplicable a todos los sectores industriales. Exige a los fabricantes, a los importadores y a los intermediarios de sustancias y mezclas que clasifiquen, etiqueten y envasen sustancias químicas peligrosas antes de su comercialización.

Uno de los principales objetivos del Reglamento CLP consiste en determinar si una sustancia o mezcla, muestra propiedades que den lugar a su clasificación como sustancia peligrosa. En este contexto, la clasificación es el punto de partida para la comunicación del peligro.⁽⁶⁷⁾

Si los datos toxicológicos sobre una sustancia o mezcla cumplen los criterios de clasificación previstos en el Reglamento CLP, los peligros de una sustancia o mezcla se identifican mediante la asignación de una determinada clase o categoría de peligro. Las clases de peligro del Reglamento CLP abarcan peligros físicos, sanitarios, medioambientales y adicionales.

Una vez clasificada la sustancia o la mezcla, los peligros identificados deben comunicarse a los otros agentes de la cadena de suministro, incluidos los consumidores. El etiquetado de peligros permite la comunicación de la clasificación del peligro al usuario de una sustancia o mezcla, mediante etiquetas y fichas de datos de seguridad, para alertarle de la presencia de un peligro y de la necesidad de gestionar los riesgos asociados.

El Reglamento CLP establece criterios detallados para los elementos de etiquetado: pictogramas, palabras de advertencia e indicaciones estándar de peligro, prevención, respuesta, conservación y eliminación, para todas las clases y categorías de peligro. Asimismo, establece las normas generales de envasado, para velar por el suministro seguro de sustancias y mezclas peligrosas. Además de la comunicación de los peligros a través de los requisitos de etiquetado, el Reglamento CLP también conforma la base de numerosas disposiciones legislativas sobre la gestión de riesgos de sustancias químicas.⁽⁶⁷⁾

Además, el Reglamento CLP recoge los siguientes procesos:

- Clasificación y etiquetado armonizados

La clasificación y etiquetado de ciertas sustancias químicas peligrosas está armonizada para asegurar una gestión de riesgos adecuada en toda la Unión Europea.

Los Estados miembros, los fabricantes, los importadores y los usuarios finales pueden proponer una clasificación y etiquetado armonizados de una sustancia. Solo los Estados miembros pueden proponer una revisión de una armonización existente cuando una sustancia es una sustancia activa de un biocida o un producto fitosanitario.

- Denominaciones químicas alternativas en el caso de mezclas

A través de este proceso, los proveedores pueden solicitar el uso de una denominación química alternativa para una sustancia presente en una mezcla, al objeto

de proteger el carácter confidencial de su negocio y, en particular, sus derechos de propiedad intelectual. Todas las solicitudes de denominaciones químicas alternativas aprobadas por la ECHA serán válidas en todos los Estados miembros de la UE.

- Catálogo C&L

La obligación de notificación prevista en el Reglamento CLP exige a los fabricantes y los importadores presentar información sobre clasificación y etiquetado de las sustancias que comercializan al catálogo C&L mantenido por la ECHA.

- Centros toxicológicos

En el anexo VIII del Reglamento CLP, indican los requisitos de información armonizada para notificaciones esta información se remite a los organismos designados en el Estado miembro y se utiliza para dar una respuesta sanitaria de emergencia (los centros toxicológicos).

El anexo VIII define un identificador único de fórmula (IUF), que será obligatorio en la etiqueta de la mezcla y que crea una relación inequívoca entre una mezcla comercializada y la información proporcionada para una respuesta sanitaria de emergencia.⁽⁶⁷⁾

Normativas Anexas:

- Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios.⁽⁶⁸⁾

- Directiva (UE) 2015/863 de la Comisión de 31 de marzo de 2015 por la que se modifica el anexo II de la Directiva 2011/65/UE del Parlamento Europeo y del Consejo en cuanto a la lista de sustancias restringidas (RoHS)⁽⁶⁹⁾

- Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) N° 178/2002 y el Reglamento (CE) N° 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.⁽⁷⁰⁾

ALEMANIA: BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) INSTITUTO FEDERAL DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

El BfArM es una autoridad independiente dentro de la cartera del Ministerio Federal de Salud cuyo objetivo primordial es aumentar la seguridad del uso de medicamentos y dispositivos médicos. En consecuencia, el BfArM realiza una importante contribución a la prevención de riesgos para la salud pública.

En el ámbito de los dispositivos médicos el BfArM ha compilado enlaces tanto a leyes y ordenanzas en relación a estos productos, así como enlaces de otras autoridades y organismos competentes. A su vez proporciona información sobre el proceso de comercialización de productos sanitarios, aunque no esté involucrado en el proceso de registro para su comercialización. ⁽⁷¹⁾

Pronunciamiento sobre el DEHP en materia de Dispositivos médicos:

- El BfArM ha recogido opiniones de profesionales de la salud, fabricantes y expertos sobre el uso del DEHP en dispositivos médicos; ha elaborado recomendaciones que refuerzan el cumplimiento de la normativa de la UE como: Reducir al mínimo el riesgo de dispositivos médicos que contienen DEHP en poblaciones vulnerables, el llamado a las asociaciones médicas para que brinden información a los profesionales de la salud sobre los riesgos potenciales relacionados con el uso de dispositivos médicos que contienen DEHP. En las unidades de cuidados intensivos neonatales, los productos libres de DEHP deben usarse cuando estén disponibles y sean adecuados para el procedimiento correspondiente, evitando la exposición al DEHP en los prematuros y recién nacidos. ⁽⁷²⁾
- En el 2016 basados en el estudio del SCENIHR “La seguridad de los dispositivos médicos que contienen DEHP”, el BfArM indicó que existen diversos procedimientos médicos que sobrepasan el límite de la exposición al DEHP tolerable, como los tratamientos en la unidad de cuidados intensivos, diálisis y transfusiones. Por este motivo debe tenerse en cuenta el análisis de riesgos, la evaluación de la conformidad, en la selección y uso de dispositivos médicos con DEHP. Asimismo, considera que se deberá analizar el uso de DEHP en dispositivos médicos y /o el uso de alternativas como: resinas de

polímero alternativos (poliolefinas, silicona, EVA, poliuretano, etc.), materiales no poliméricos alternativos (vidrio, metales, etc.), plastificantes alternativos en PVC , siempre y cuando su seguridad se evidencia por los datos toxicológicos significativos, "Superficie Seal", que impide la disolución de DEHP (deposición de vapor de metal, revestimiento de heparina covalente, nano-revestimientos etc.), todo ello con el fin de evitar los riesgos potenciales.

- El BfArM solicita a los fabricantes y los organismos notificados que cuando se prepara el análisis de riesgos para un dispositivo médico que contiene DEHP o la evaluación de conformidad, el cumplimiento de la ISO 10993-17 "Evaluación biológica de dispositivos médicos: Establecimiento de límites permisibles para sustancias lixiviables" debe ser obligatorio para ser considerados aptos.

- El BfArM apoya la iniciativa de la Federación para el Medio Ambiente y Protección de la Naturaleza y de la ONG internacional Salud sin Daño incentiva a usar productos alternativos libres de DEHP, donde su uso es posible y no conduce a un deterioro de la atención médica. Del mismo modo BfArM apoya a los fabricantes en el desarrollo de productos alternativos de alta calidad. ⁽⁷²⁾

BÉLGICA: AGENCIA FEDERAL DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AFMPS)

La AFMPS fue creada el 01 de enero del 2007, es la autoridad responsable de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos; así como también de los productos sanitarios en el desarrollo clínico y en el mercado. Esta autoridad trabaja con profesionales competentes nacionales e internacionales para asegurar el uso de los mismos en el campo sanitario. Entre los valores que constituyen esta agencia se encuentra la integridad, el compromiso, la adaptabilidad y la cohesión.

En términos de vigilancia la AFMPS previene los efectos adversos relacionados con el uso de medicamentos o productos de salud incluyendo dispositivos médicos a través de la recopilación de información. Es decir, reúne información, la evalúa y, si es necesario, toma medidas correctivas.

En términos de producción y distribución; emite autorizaciones y verifica la conformidad de las mismas con las normas vigentes en materia de fabricación, distribución, emisión, importación y exportación. En términos de buenas

prácticas garantiza que los profesionales de la salud y los pacientes tengan información relevante para que los medicamentos y productos de salud se usen de forma racional. ⁽⁷³⁾

Los dispositivos médicos dentro de la regulación de esta agencia deberán llevar el marcado CE de conformidad, cuando se comercializan seguido del número 1639, en caso un organismo notificado haya participado en la verificación del procedimiento de conformidad. ⁽⁷⁴⁾

La AFMPS cuenta con un sistema de materiovigilancia mediante el cual a través de un formulario de notificación se informa de cualquier disfunción o cambio en las características y / o prestaciones de un dispositivo, así como cualquier deficiencia en el etiquetado o las instrucciones que pudieran conducir o haber provocado la muerte o una recaída grave en el estado de salud de un paciente. Estas notificaciones pueden ser realizadas por los fabricantes o sus representantes, las personas que distribuyen los dispositivos, los organismos notificados, los profesionales y las personas responsables de recibir y/o entregar los dispositivos, todos ellos deben señalar cualquier incidente a la AFMPS - Unidad de Materiovigilancia. ⁽⁷⁵⁾

Marco legal y antecedente:

La legislación belga de dispositivos médicos se basa también en las directivas europeas. En referencia al uso de DEHP en 1997 el Ministro de Salud Pública, Marcel Colla, pidió a los comercializadores de juguetes que tomaran inmediatamente medidas voluntarias para que se retiraran los juguetes de PVC blando que pudieran succionar neonatos e infantes. ⁽⁷⁶⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

Se basan en el pronunciamiento y la recomendación de la REACH europea. Es decir, la restricción del uso de DEHP en dispositivos médicos que puedan ser causa de la exposición de neonatos y grupos sensibles señalados, según el procedimiento establecido en la Directiva **93/42/CEE** del Consejo, relativa a los productos sanitarios teniendo en cuenta la disponibilidad de alternativas más seguras.

Esta conclusión se deriva de:

-La preocupación suscitada por los efectos tóxicos sobre los riñones, los testículos y la fertilidad de los niños varones, debido a la exposición oral repetida derivada del uso de juguetes y artículos de puericultura.

-Igualmente, los procedimientos médicos como las transfusiones de sangre a largo plazo en los niños y las transfusiones en los neonatos, debida a la exposición a materiales de dispositivos médicos que contienen DEHP. En adultos que son tratados con hemodiálisis a largo plazo, se evidencia toxicidad en los órganos reproductores y problemas de fertilidad.⁽⁷⁷⁾

DINAMARCA: AGENCIA DANESA DEL MEDICAMENTO (DANISH MEDICINE AGENCY)

La Agencia Danesa de Medicamentos cumple las siguientes funciones:

- Autoriza e inspecciona empresas farmacéuticas y registra medicamentos en el mercado danés.
- Evalúa las reacciones adversas de los medicamentos y autoriza los ensayos clínicos.
- Decide qué medicamentos son elegibles para el reembolso.
- Supervisa los dispositivos médicos disponibles en Dinamarca y los incidentes adversos que involucran a los mismos.

La mayoría de sus funciones se se evidencia la estrecha cooperación con las autoridades reguladoras y organizaciones de otros países de la UE; por tanto, contribuye al desarrollo de políticas y normativas en el área farmacéutica, tanto en Dinamarca como en el resto de la Comunidad Europea.

Su misión es brindar medicamentos efectivos, seguros y accesibles; de igual modo, dispositivos médicos seguros que beneficien a la sociedad. Hoy en día esta agencia se encuentra entre las mejores de Europa.⁽⁷⁸⁾

Marco legal y antecedente:

La Agencia Danesa de Medicamentos administra la legislación en el área de dispositivos médicos y se encarga de supervisar la seguridad de los mismos a lo largo de su ciclo de vida. Esta agencia evalúa las investigaciones clínicas, supervisa las

notificaciones, inspecciona empresas, registra compañías y productos, proporciona orientación sobre marketing y lleva a cabo la vigilancia del mercado de dispositivos médicos.⁽⁷⁹⁾

La Agencia Danesa de Medicamentos contribuye a la preparación de directivas y directrices sobre dispositivos médicos en grupos de trabajo europeos de gran relevancia, como miembro de la UE. Asimismo, otorga al Ministro de Salud, el poder de establecer las normas necesarias para implementar y utilizar la legislación de la Unión Europea sobre dispositivos médicos.⁽⁸⁰⁾

Los incidentes y accidentes con dispositivos médicos deben ser informados a la Agencia Danesa de Medicamentos. Todos pueden informar incidentes, sin embargo, los profesionales de la salud y los fabricantes, así como los distribuidores e importadores de dispositivos médicos están obligados a informar incidentes. Además de ello, los fabricantes deben informar las medidas correctivas de seguridad.⁽⁸¹⁾

En cuanto al uso de DEHP, Dinamarca siempre ha estado a la vanguardia, ya que, desde junio del año 1999, la Agencia de Protección Ambiental de Dinamarca (EPA Danesa) publicó un plan de acción para reducir y eliminar el uso de ftalatos en materiales de plástico blando, a partir de ello varios países de la UE establecieron la prohibición de ftalatos en algunos juguetes y artículos de puericultura destinados a ser introducidos en la boca de niños menores de 3 años.⁽⁸²⁾

En el año 2009, la orden legal danesa N° 855, prohibió todos los ftalatos en juguetes y artículos para niños de 0 a 3 años en concentraciones superiores al 0,05%. La supervisión y el control del cumplimiento de las normas son desarrolladas por la EPA Danesa, imponiéndose sanciones a la persona jurídica que infrinja esta ley ya sea en la fabricación, importación o venta de los mismos.⁽⁸³⁾

En el año 2011, la Agencia Danesa presentó una propuesta para prohibir el uso de cuatro ftalatos DEHP, DIBP, BDP y BBP (DIBP: Diisobutil Ftalato; BDP: Di-n-butil Ftalato; BBP: Butil benzil Ftalato) en productos de consumo en toda la UE. Sin embargo, la propuesta no recibió el respaldo del Comité de Evaluación de Riesgos (RAC) de la UE, basándose en que los datos disponibles no mostraban ningún riesgo por la exposición.⁽⁸⁴⁾

El 26 de noviembre de 2012, según Orden N° 1113, la Agencia Danesa decide la prohibición nacional de los cuatro ftalatos en concentraciones superiores al 0.1% en peso, sobre todo en aquellos productos que puedan entrar en contacto con la piel o las mucosas. Esta orden fue aplicable desde diciembre de 2013 a nivel nacional. ⁽⁸⁵⁾

Ese mismo año, desarrolla una estrategia de prevención frente a los ftalatos a través del Ministerio Danés del Medio ambiente en colaboración con el Ministerio de Salud Danés. Esta estrategia examina los ftalatos usados y evalúa la posibilidad de sustituirlos con otros ftalatos de menor impacto con el objetivo de garantizar la protección adecuada de los seres humanos y el medio ambiente. ⁽⁸⁶⁾

En agosto de 2014, la Agencia Danesa informó que retiraba la prohibición nacional de los cuatro ftalatos a raíz de las críticas de la Comisión Europea, puesto que la Comisión ha decidido no adoptar la restricción propuesta a nivel de la UE, los Estados miembros no deben mantener o introducir restricciones nacionales con respecto a los riesgos. ⁽⁸⁴⁾

Pronunciamiento Final sobre el DEHP:

La Agencia de Protección Ambiental de Dinamarca ha incluido al DEHP dentro de la lista de sustancias indeseables, es decir sustancias de uso limitado o restringido. Asimismo, realizó una propuesta a la ECHA para que incluyan al DEHP como sustancia reprotóxica y disruptor endocrino. Esta agencia se rige del reglamento REACH y adopta las medidas comunitarias de la UE considerando al DEHP como sustancia tóxica para la reproducción. ⁽⁸⁶⁾

ESPAÑA: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

La AEMPS es un organismo público con carácter autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta agencia inicia su actividad el 01 de abril de 1999 e incorpora el 30 de mayo de 2003 a los dispositivos médicos (reconocidos por la AEMPS como productos sanitarios) a las competencias de la agencia. Todos los dispositivos médicos en España se regulan por una reglamentación sanitaria armonizada en la UE. La AEMPS tiene como misión garantizar a la sociedad; desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos, productos sanitarios, cosméticos y productos de cuidado personal, desde

su investigación hasta su utilización. Su visión primordial es consolidarse como la autoridad sanitaria de referencia para ciudadanos y profesionales sanitarios en materia de garantías de calidad, seguridad, eficacia, información y accesibilidad. ⁽⁸⁷⁾

La AEMPS cuenta con un Departamento de Productos Sanitarios, quien se encarga de las funciones relativas a la evaluación de la idoneidad sanitaria y de la conformidad con la reglamentación de los productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene y biocidas de uso clínico y personal. ⁽⁸⁷⁾

Marco legal y antecedente:

La reglamentación de los productos sanitarios en España está constituida, esencialmente, por tres Reales Decretos que transponen las correspondientes directivas comunitarias:

- Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos, que transpone la Directiva 90/385/CEE.
- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, que transpone la Directiva 93/42/CEE.
- Real Decreto 1662/2000, de 29 de setiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico «in vitro», que transpone la Directiva 98/79/CE. ⁽⁸⁸⁾

Para poder comercializarse los productos sanitarios en España y en la Unión Europea, estos deben llevar un marcado CE de conformidad.

En el artículo 32 del Real Decreto 1591/2009, sobre notificación de incidentes adversos, por el que se regulan los productos sanitarios, dispone que en relación al sistema de vigilancia, los profesionales sanitarios tienen la obligación de enviar una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ante la presencia de cualquier funcionamiento defectuoso, alteración de las características o de las prestaciones del producto, así como cualquier inadecuación del etiquetado o de las instrucciones de uso que pueda dar lugar a la muerte o al deterioro grave del estado de salud de un paciente y/o usuario. ⁽⁸⁸⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

De acuerdo al anexo VI del Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, se menciona que si parte del

producto está destinado a administrar y/o retirar medicamentos, líquidos corporales u otras sustancias de o hacia el cuerpo, si los productos destinados al transporte y al almacenamiento de estos líquidos o sustancias corporales contienen ftalatos que estén clasificados como cancerígenos, mutágenos o tóxicos para la reproducción, de las categorías 1 y 2, deberán de figurar en el etiquetado del propio producto y/o en el envase de cada unidad, como un producto que “contiene ftalato”.⁽⁸⁹⁾

En el año 2015, el SCENIHR revisó el dictamen del año 2008 sobre la seguridad de productos sanitarios que contienen PVC plastificado DEHP u otros plastificantes en neonatos y otros posibles grupos de riesgo y donde mencionan que existe lixiviación del DEHP en determinados procedimientos médicos. Asimismo, la extensión de la exposición depende en gran medida del tipo de dispositivo, el número y la duración de los procedimientos médicos. Por lo tanto; la exposición a los ftalatos debería reducirse lo más posible, pero se necesitan más datos para comprender mejor sus propiedades de lixiviación y, en algunos casos, su posible toxicidad, así como su impacto sobre la eficacia de los tratamientos médicos.⁽⁹⁰⁾

FRANCIA: AGENCIA NACIONAL PARA LA SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (ANSM)

La ANSM tiene como principal misión el fortalecer la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios para el consumo humano, sus funciones primordiales comprenden la inspección de los bienes de salud bajo su jurisdicción, o fuera de la misma (incluidos los de importación), los operadores industriales o institucionales, que se dedican a la fabricación, importación o distribución de productos de salud, a la realización de ensayos clínicos, no clínicos y al ejercicio de las acciones de farmacovigilancia.

Evalúa los beneficios y los riesgos asociados con el uso de productos de salud y contribuye a que los riesgos inherentes puedan ser identificados, analizados y controlados.⁽⁹¹⁾

Pronunciamento final sobre el DEHP:

- Debido a los antecedentes en la restricción de la comercialización de juguetes y artículos de puericultura fabricados con DEHP (Directiva 1999/815), a la falta de datos epidemiológicos, a la gran cantidad de situaciones que requieren el uso de dispositivos médicos, y luego de un análisis de las exigencias vertidas en la directiva 2007/47 CE⁽⁹²⁾, la ANSM realizó una implementación de recomendaciones obligatorias desde el 2010 dirigidas a los fabricantes para asegurar el cumplimiento de la directiva mencionada, y a los usuarios para informarles y solicitarles que hagan uso de materiales sustitutos en el contexto de procedimientos de alto riesgo.⁽⁹²⁾
- Teniendo en cuenta la Directiva 2007/47/CE la ANSM, exige el etiquetado específico de los dispositivos médicos que contengan DEHP y los que estén exentos; solicitando la justificación específica para el uso DEHP y la indicación en el folleto de información de los riesgos residuales y las medidas de precaución apropiadas en el caso de que los dispositivos médicos estén destinados específicamente a niños, mujeres embarazadas o lactantes.⁽⁹²⁾
- Como parte de sus misiones de tecnovigilancia (código francés de salud pública L.5311-1 y L.5311-2)^(93,94) la ANSM desde el 2012 realiza evaluaciones mediante pruebas de laboratorio a los dispositivos médicos que contienen sustitutos de DEHP presentados en el mercado como libres de ftalatos, todo ello como parte de sus prerrogativas de verificación de la conformidad de los productos sanitarios.⁽⁹⁵⁾
- El gobierno francés, adoptó disposiciones legales que prohíben el uso de ciertos dispositivos médicos que contienen DEHP para minimizar la exposición de ciertas poblaciones vulnerables en las instalaciones de los establecimientos de salud. En el artículo L5214-1 del Código de Salud Pública establece la prohibición, a partir del 1 de julio de 2015, el uso de tubos que contienen DEHP en las salas de pediatría, neonatología y maternidad. En el 2017 con la modernización del sistema de salud se adiciona al mencionado artículo que la

prohibición aplica a partir de una concentración mayor que 0,1% masa / masa de material plastificado. ⁽⁹⁶⁾

- Mientras se espera la disponibilidad de alternativas, la concentración máxima permitida de DEHP es 40% masa/masa de material plastificado, en las otras categorías de dispositivos médicos (dispositivos médicos para la circulación extracorpórea, diálisis, transfusión de sangre, componentes sanguíneos Y para soporte respiratorio. En ausencia de alternativas disponibles, se prefieren las concentraciones más bajas de DEHP. ⁽⁹⁷⁾

Normativas Propias:

- Artículo 154 de la Ley N° 2016-41 del 26 de enero de 2016 “Ley de Modernización del sistema de salud” que modifica el artículo L 5214-1 Código de salud pública. ⁽⁹⁸⁾

- Decreto de 13 de abril de 2017 por la que se fijan los niveles de concentración de Di- (2-etilhexil) ftalato por encima de los cuales está prohibido el uso de tubos que los contengan con arreglo al artículo L. 5214-1 del Código de salud pública. ⁽⁹⁷⁾

HOLANDA: AGENCIA MEB (HOLANDA Y PAÍSES BAJOS)

Como autoridad independiente, el MEB regula la calidad, el funcionamiento y la seguridad de los medicamentos y dispositivos, además fomenta el uso adecuado de los mismos. Trabajan en contribución con la UE.

El MEB colabora de manera directa con pacientes, médicos, químicos farmacéuticos y científicos; es decir estimula el intercambio de conocimiento, desde la investigación científica hasta la información del usuario.

Asimismo, mantiene una visión general sobre los medicamentos y dispositivos médicos, uso en la práctica haciendo una contribución importante al bienestar público.

⁽⁹⁹⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

En el año 1997, se retiraron todos los juguetes de PVC conocidos, de los establecimientos comerciales. el MEB comunicó que “en todos los futuros pedidos de

juguetes para niños menores de tres años no deberán contener PVC y que el uso de este material en envases y embalajes no está permitido”. Se informó a los proveedores, que todos los juguetes debían ser libres de PVC. ^(100, 101)

El Ministerio pidió a los principales fabricantes que tomaran medidas voluntarias para “evitar la innecesaria e indeseable exposición de los niños a los ftalatos en juguetes” y “no comercializar juguetes de PVC blando para niños”. Todo esto después de analizar mordedores, sonajeros y figuras de PVC para niños, el Ministerio de Salud encontró que se excedían en un 5-50% los niveles de ingesta aceptables. ⁽⁷⁶⁾

ITALIA: DIRECCIÓN GENERAL DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y SERVICIO FARMACÉUTICO - MINISTERIO DE LA SALUD

Encargados de la reglamentación de los dispositivos médicos, incluidas las tareas relacionadas con la vigilancia del mercado, la autorización de organismos notificados, el seguimiento de accidentes y las investigaciones clínicas.

Supervisa el consumo de dispositivos médicos comprados directamente por el Servicio Sanitario Nacional y el ejercicio de competencia estatal en la producción y comercialización de dispositivos médicos y biocidas. ⁽¹⁰²⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

Los cambios introducidos con el Decreto Legislativo de 25 de enero de 2010 N°37 basada en la normativa 2007/47 CE para reducir aún más el riesgo relacionado con el uso de dispositivos médicos, han aclarado y modificado algunos puntos:

- La necesidad de reducir los riesgos de error se destacó particularmente en los requisitos generales en uso, determinado por las características de diseño para la seguridad del paciente y se hizo hincapié en la consideración del nivel de entrenamiento y el conocimiento, así como las condiciones médicas y físicas, de los usuarios a quienes el dispositivo está destinado.
- En lo que respecta a las características químicas, físicas, mecánicas y biológicas, se ha prestado atención específica a las sustancias cancerígenas, mutagénicas o genotóxicas que surgen de los dispositivos que contienen DEHP; debe indicarse en el etiquetado de dispositivos que administran o retiran

medicamentos, fluidos corporales u otras sustancias del cuerpo; transportan o almacenan tales fluidos. ⁽¹⁰³⁾

• Si los usuarios a los que están destinados estos dispositivos médicos; son mujeres gestantes o en periodo de lactancia, el fabricante debe proporcionar la documentación técnica y justificación específica para el uso de estas sustancias en relación con el cumplimiento de los requisitos esenciales, en particular de este punto, en las instrucciones de uso, información sobre riesgos residuales para estos grupos de pacientes y cuando corresponda, medidas cautelares apropiadas.

⁽¹⁰³⁾

NORUEGA: AGENCIA NORUEGA DE MEDICAMENTOS

La Agencia Noruega de Medicamentos tiene funciones relacionadas con la gestión, supervisión, seguimiento, información, orientación y cooperación internacional. Noruega participa en la cooperación europea a través de comités científicos administrados por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos). ⁽¹⁰⁴⁾ Su intervención en relación a los dispositivos médicos está centrada en:

- Administrar leyes y regulaciones en dispositivos médicos.
- Desarrollar e interpretar normativas.
- Evaluar informes sobre ensayos clínicos de dispositivos médicos.
- Registro de fabricantes noruegos de equipos médicos.
- Emitir certificados de exportación. ⁽¹⁰⁵⁾

Marco legal y antecedente:

La Dirección del Medio Ambiente de Noruega participa activamente en el trabajo sobre la regulación de sustancias químicas en la UE mediante la elaboración de prohibiciones y otras reglamentaciones en el marco regulatorio de la REACH y CLP, y mediante la evaluación de sustancias. A través de acuerdos globales bajo los auspicios del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y acuerdos regionales, la Agencia Noruega contribuye a la regulación estricta de sustancias peligrosas en todo el mundo. ⁽¹⁰⁶⁾

El 18 de diciembre de 1998, la Agencia de Protección Medioambiental Noruega propuso la prohibición del uso de ftalatos en juguetes para niños menores de tres años que entró en vigor el 1 de julio de 1999. ⁽⁷⁶⁾

En agosto de 1999 el Ministerio de Medio Ambiente anunció un plan de acción que pedía al sector comercial noruego que redujera y eliminara el uso de sustancias químicas peligrosas. La principal prioridad del Ministro de Medio ambiente Guro Fjellanger era eliminar los disruptores endocrinos de los lugares de trabajo y del medio ambiente. ⁽¹⁰⁰⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

Noruega tiene regulaciones de químicos comunes con la UE. Las autoridades ambientales están trabajando activamente para lograr que las sustancias más peligrosas sean reguladas en la UE y en todo el mundo. Es objetivo nacional de Noruega es que se reduzca continuamente las emisiones y el uso de los productos químicos más peligrosos a fin de detener las emisiones para 2020. ^(106, 107)

PORTUGAL: AUTORIDAD NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS DE SALUD (INFARMED)

Es un instituto público integrado a la administración indirecta del Estado, dotado de autonomía administrativa, financiera y patrimonio propio. ⁽¹⁰⁸⁾

Dentro de su estructura y organización, INFARMED cuenta con comisiones técnicas especializadas que son órganos consultivos que actúan con independencia técnica y científica de acuerdo a sus competencias y experiencia en las áreas respectivas. ⁽¹⁰⁹⁾ La Comisión de Dispositivos médicos y Diagnóstico In Vitro, se encarga de asesorar sobre cualquier problema técnico en el campo de los productos sanitarios. ⁽¹¹⁰⁾

En el marco internacional INFARMED interviene en varias actividades de contribución a la UE a través de innumerables protocolos de cooperación y desarrollo, compartiendo la experiencia y el conocimiento acumulado a lo largo de sus años de actividad. ⁽¹¹¹⁾

Marco legal y antecedente:

INFARMED cuenta con un Sistema Nacional de Vigilancia de Dispositivos Médicos (SNVDM) que tiene como misión la monitorización de incidentes resultantes de la utilización de dispositivos médicos, incluyendo los dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, y la divulgación de información de seguridad relacionada. INFARMED es la entidad responsable del SNVDM y pertenece también a la red europea de autoridades competentes, con estrecha conexión internacional, para permitir el intercambio de información de seguridad relativa a los dispositivos. ⁽¹⁰¹⁾

En relación al uso del DEHP en octubre de 1997, se decidió dejar de comercializar mordedores y sonajeros de PVC. ⁽¹⁰⁰⁾En el año 2009, se instauró un informe circular N.º 055/CD donde se menciona los nuevos requisitos reglamentarios aplicables a los productos sanitarios en PVC que contiene ftalatos, afirmando que si existe la preocupación por la utilización de este tipo de plastificantes en dispositivos médicos, ya que los ftalatos pueden liberarse del PVC, en medios lipídicos, como la sangre y las preparaciones para la nutrición y puede tener efectos teratogénicos y causar la infertilidad en los animales; por tanto se tendrá en cuenta el etiquetado, el embalaje y las precauciones de los mismos. Este circular fue aplicable a partir del 21 de marzo de 2010. ⁽¹¹²⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

INFARMED informa que los dispositivos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzcan al mínimo los riesgos planteados por la liberación de sustancias del dispositivo, y debe prestarse especial atención a las sustancias cancerígenas, mutagénicas o tóxicas para la reproducción, así como el uso previsto de estos dispositivos incluye el tratamiento de los infantes y mujeres embarazadas o en lactancia, el fabricante deberá proporcionar una justificación específica. ⁽¹¹²⁾

REINO UNIDO: AGENCIA REGULADORA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (MHRA)

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) regula los medicamentos, dispositivos médicos y los componentes sanguíneos para transfusiones en el Reino Unido. El rol principal de la MHRA es proteger y mejorar la salud pública, dando énfasis a la innovación e investigación científica. Asegurándose del cumplimiento de los estándares de calidad, seguridad y eficacia en la cadena de

suministros de medicamentos, dispositivos médicos y componentes sanguíneos; educando a los profesionales de la salud sobre los riesgos y beneficios de los mismos lo que conlleva a un uso responsable, seguro y efectivo. ⁽¹¹³⁾

Pronunciamento final sobre el DEHP

- La posibilidad de presentarse la lixiviación del DEHP hacia las fórmulas nutricionales o sanguíneas contenidas en los dispositivos médicos de PVC y la aparición de defectos de nacimiento e infertilidad en animales con ciertas dosis del ftalato son los motivos de alerta para el uso seguro de esta sustancia en dispositivos médicos observados por la MHRA. ⁽¹¹⁴⁾

- Tomando en cuenta las recomendaciones vertidas en el informe del SCENIRH 2015 ⁽⁶³⁾, el cual expone que existe una gran necesidad de desarrollar y recopilar información sobre la exposición a materiales alternativos al DEHP, en las condiciones de uso aplicables a dispositivos médicos, la postura adoptada por la MHRA afirma que en la actualidad no son necesarias las medidas regulatorias antes de contar con los informes de riesgo / beneficio, en su opinión los comités científicos son los encargados de proveer la información técnica para la elaboración de directivas(Reglamento UE 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017)⁽⁷⁰⁾, sobre los productos sanitarios.

- El uso de DEHP en el diseño y fabricación de un dispositivo médico debe estar justificado en la documentación técnica, las instrucciones de uso deben incluir información sobre los riesgos asociados al producto que contenga dicho ftalato. Asimismo, un dispositivo médico que contenga ftalatos se debe etiquetar de acuerdo con el requisito 7.5 del anexo 1 de la Directiva 93/42/CEE, la misma que insta al fabricante a minimizar los riesgos que se deriven de la sustancia en cuestión. ⁽⁶⁸⁾

SUECIA: AGENCIA SUECA DE PRODUCTOS MÉDICOS

La Agencia Sueca de Productos Médicos asume la responsabilidad de la vigilancia del mercado de los dispositivos médicos y la emisión de directrices. Desde 2001 realiza la vigilancia de los dispositivos médicos con el objetivo principal de promover el uso adecuado, la seguridad y la calidad de los mismos.

Para garantizar la calidad de los productos sanitarios, estos deben comercializarse en el mercado bajo el compromiso del fabricante que, en la mayoría de

los casos, lleva a cabo controles internos para asegurar que sus productos cumplan con los requisitos dados por la entidad reguladora. Además de la seguridad y el rendimiento, también es necesario describir los riesgos y efectos adversos. Las instrucciones de uso y todas las etiquetas deben ser independientes, si se trata de un paciente o de personal calificado. ⁽¹¹⁵⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

- Las regulaciones estipuladas por la Agencia Sueca de Productos Médicos sobre los dispositivos médicos introducidos en el mercado deben ser seguros y adecuados para su propósito; que los riesgos involucrados en el uso de los productos deben ser aceptables en términos de beneficios para el paciente, compatibles con un alto nivel de salud y protección de seguridad ⁽⁶⁸⁾ especialmente las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y reprotóxicas (CMR), como es el caso del DEHP.

- La labor de supervisar la aplicación de las reglamentaciones que restringen la aparición de ftalatos en los artículos de consumo es realizada por la Agencia Sueca de Sustancias y Preparados Químicos (KEMI) y otros grupos locales de protección ambiental y de salud. En el año 2014, la KEMI propuso prohibir el uso de sustancias CMR y sustancias que alteran el sistema endocrino, en la lista de candidatos de REACH en determinados dispositivos médicos. ⁽⁸⁴⁾ Según la propuesta, la Comisión debe poder permitir exenciones de la prohibición en ciertos casos.

- La tecnovigilancia desarrollada por la agencia sanitaria comprende el análisis químico de los dispositivos médicos, si los análisis indican la presencia de un ftalato que está restringido en concentraciones que exceden un límite declarado, se contacta a las compañías comercializadoras con el fin de examinar qué sanción punitiva se tomará con la finalidad de evitar la reincidencia en la infracción. Si se detecta DEHP u otro ftalato de la lista de candidatos en artículos con una concentración superior al 0,1% en masa, se contacta a los proveedores para verificar si se ha cumplido con el deber de informar según el Reglamento REACH. Los controles también pueden iniciarse sobre la base de la información recibida por las autoridades a través de los informes de consumidores u organizaciones que se han sometido a pruebas.

⁽⁸⁴⁾

- Cualquier sospecha de incumplimiento del Código Medioambiental Sueco; ante la presencia de un ftalato restringido o en una concentración que excede el límite o si se considera que una empresa no ha informado a sus destinatarios sobre el contenido de sustancias en la lista de candidatos; se informa al Fiscal ambiental. ⁽⁸⁴⁾

Normativas propias:

- La KEMI tiene cuatro reglamentos básicos, llamados KIFS: el KIFS 2005: 7 y sus enmiendas (KIFS 2006: 6, 2007,5, 2008: 4, 2009: 3, 2010: 5) incorpora disposiciones sobre propiedades explosivas, oxidantes e inflamables de ciertas sustancias químicas y mezclas tomadas de las Directivas de la UE que se aplicaron anteriormente al Reglamento (CE) N° 1272/2008 sobre Clasificación, Etiquetado y Empaquetado de Sustancias y Mezclas (CLP). Ambas normativas deben tomarse en paralelo según la normativa sueca. ⁽¹¹⁶⁾

SUIZA: SWISSMEDIC

Es el organismo nacional de autorización y supervisión de medicamentos y productos médicos. La agencia se asegura de que solo los productos médicos de alta calidad, seguros y efectivos estén disponibles en Suiza, por lo tanto, forjan una contribución importante a la protección de la salud humana y animal.

Swissmedic, desarrolla guías para ayudar a las compañías que desarrollan, fabrican o distribuyen dispositivos médicos para uso humano abarcando aspectos regulatorios, de diseño, desarrollo y control de calidad de los mismos. Resume la regulación de dispositivos médicos de una manera práctica, y hace referencia a documentos oficiales y fuentes de información. ⁽¹¹⁷⁾

Pronunciamiento final sobre el DEHP:

- En Suiza, la entrega de sustancias y mezclas que están catalogadas como peligrosas para la reproducción está prohibida mediante la Ordenanza “ORRChem 814.81” (2) en la UE los ftalatos DEHP, DBP, DMEP, DNPP, DIPP, DIBP y BBP están clasificados como de riesgo para la reproducción y por lo tanto no se puede colocar en el mercado suizo para ser distribuidos a los

consumidores finales privados. Sin embargo, la prohibición no se aplica al uso de ftalatos en medicamentos, pinturas sintéticas y propulsores de motor. ⁽¹¹⁸⁾

- Se permite el uso de ftalatos en dispositivos médicos hasta la fecha, los sustitutos equivalentes identificados son pocos. Los fabricantes han reemplazado el DEHP, por el bis (2-etilhexil) tereftalato (DEHT), debido a su bajo potencial tóxico; en la actualidad es usado en la producción de dispositivos médicos como tubos, bolsas de infusión, material para diálisis y contenedores de plasma. En Suiza y en la UE estas sustancias están sujetas a la obligación de declaración en el rotulado. ⁽¹¹⁹⁾

Normativas propias:

- 814.81 Ordenanza sobre la reducción de los riesgos relacionados con el uso de determinadas sustancias, preparados y artículos particularmente peligrosos (Ordenanza de reducción de riesgos químicos, ORRChem) de 18 de mayo de 2005. ⁽¹¹⁸⁾

3.4 OTROS ENFOQUES:

OMS (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD):

Es un organismo especializado de las Naciones Unidas fundado el 07 de abril de 1948 cuyo objetivo es construir un futuro mejor y más saludable para las personas de todo el mundo. Los expertos de la OMS elaboran directrices y normas sanitarias, ayudando a los países a abordar cuestiones de salud pública. La OMS también colabora y promueve las investigaciones sanitarias. ⁽¹²⁰⁾

Por mediación de la OMS, los gobiernos pueden afrontar conjuntamente los problemas sanitarios mundiales y mejorar el bienestar de las personas. ⁽¹²⁰⁾

La OMS participa en la lucha contra los problemas sanitarios más importantes, particularmente en los países en desarrollo y actúa en contextos de crisis; entre sus prioridades se encuentran la reducción de la mortalidad infantil y la mejora de la salud materna. ⁽¹²¹⁾

Además, la OMS cuenta con un portal de programas y proyectos mediante el cual se encuentra el Programa Internacional de Seguridad de Sustancias Químicas (IPCS- International Programme on Chemical Safety); mediante este, la OMS establece una base científica para la gestión adecuada de las sustancias químicas y refuerza las aptitudes y capacidades nacionales en relación con la seguridad de estas sustancias. La seguridad de las sustancias químicas se logra haciendo seguimiento del ciclo de vida de las mismas; de manera tal que se garantice la seguridad de la salud humana y el medio ambiente. En esta categoría se incluyen todas las sustancias químicas, naturales y preparadas, así como todo tipo de situaciones de exposición, desde la presencia natural de estas sustancias en el medio ambiente hasta la extracción o síntesis, la producción industrial, transporte, uso y la eliminación. ⁽¹²²⁾

Este programa informa el impacto de las sustancias químicas en la salud con el objetivo de ofrecer una descripción científica consensuada de los riesgos de exposición. Estas descripciones se publican en informes de evaluación y otros documentos conexos, de modo que los gobiernos y las organizaciones nacionales e internacionales puedan utilizarlos como base para tomar medidas preventivas ante impactos adversos para la salud y el medio ambiente. Por ejemplo, los documentos se suelen utilizar como base para establecer directrices y normas para el uso de los productos químicos, pueden contribuir a la implementación de acuerdos internacionales tales como el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA). ⁽¹²³⁾

Entre sus evaluaciones la OMS cuenta con documentos concisos de evaluaciones internacionales de productos químicos llamados CICADs a fin de proporcionar revisiones internacionalmente aceptadas sobre los efectos de las sustancias químicas en la salud humana y el medio ambiente. El objetivo es que esta información crítica permita una evaluación independiente para caracterizar el peligro y la dosis-respuesta de exposición a los productos químicos, proporcionar ejemplos de estimación de la exposición y caracterizaciones del riesgo para su aplicación a nivel nacional o local. ⁽¹²⁴⁾

Por tanto, mediante estos documentos, la OMS presenta una publicación del DEHP mediante el CICAD N° 52, no obstante, se pone énfasis en que esta publicación a pesar de contener las opiniones colectivas de un grupo internacional de expertos no

representa necesariamente las decisiones o la política declarada de la Organización Mundial de la Salud. ⁽¹²⁵⁾

Este CICAD N° 52 publicado en el año 2003 sobre el DEHP menciona las propiedades físicas y químicas, el uso, las fuentes de exposición y la toxicidad al mismo. Asimismo, indica que es probable que produzca una toxicidad significativa ya que es factible que experimente una biodegradación en el ambiente y que es muy probable su lixiviación en tratamientos médicos, ello dependerá del tiempo de exposición. Cabe destacar que este informe se basa fundamentalmente en el informe del perfil toxicológico del ATSDR. ⁽¹²⁵⁾

Igualmente, la OMS se ha pronunciado acerca del DEHP a través de un documento del Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química, en el cual se brinda una reflexión de los riesgos químicos de juguetes vinculados a la exposición de sustancias químicas, la prevalencia de efectos nocivos asociados a productos químicos, los enfoques adoptados para evaluar el potencial riesgo químico, y las medidas adoptadas en el mundo industrializado para proteger a los niños de los efectos nocivos de estos químicos presentes en los juguetes. Este documento plantea como finalidad la reflexión y el debate y reconoce al DEHP como carcinógeno animal y que es uno de los ftalatos más tóxicos debidamente estudiados. Del mismo modo, se reconoce de manera explícita que los niños merecen especial consideración por la mayor exposición y/o la vulnerabilidad potencial. Sin embargo, menciona que se podría concebir sistemas para dar seguimiento a los casos de incidentes químicos agudos relacionados con juguetes a través de los centros de toxicología, los registros de admisiones en hospitales y salas de emergencia. En contraste, los mecanismo de vigilancia existentes no contemplan la definición, la identificación, el seguimiento, ni el control de riesgos o efectos perniciosos asociados a exposiciones a productos químicos sufridas en etapas tempranas de la vida y que estén vinculadas a alergias o enfermedades infantiles subclínicas, o a dolencias que se manifiestan posteriormente en la edad adulta, pues no existe una recopilación sistemática de la información sobre enfermedades, lesiones o decesos debidos a la presencia de productos químicos en los juguetes. ⁽¹²⁶⁾

No obstante, la OMS menciona que numerosos países han establecido entidades nacionales o autoridades que reglamenten y velen por la protección al consumidor y que estas funciones varían según el país y su sistema jurídico. Por ejemplo, en los EE.UU

los fabricantes de juguetes respaldan el cumplimiento de las normas ISO 8124 sometiendo sus productos a pruebas en laboratorios independientes para verificar su conformidad antes de que salgan al mercado; igual sucede con los minoristas que confirman tal conformidad con laboratorios independientes antes de recibir lotes de juguetes; de la misma forma la Oficina Europea de la Organización Mundial de la Salud ha recomendado a los gobiernos que promulguen y apliquen leyes destinadas a proteger a los niños de la exposición a sustancias químicas nocivas presentes en los juguetes y demás productos destinados a su uso tales como dispositivos médicos. ⁽¹²⁶⁾

Posteriormente ante estos hechos, la OMS realizó una publicación en febrero de 2013 (10) acerca de los productos químicos como disruptores endocrinos estudiada por un grupo de expertos para el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y la OMS. Este documento proporciona el estado global del conocimiento científico sobre la exposición y los efectos de los químicos como disruptores endocrinos (EDC) y ha sido divulgado por la misma OMS en varios idiomas. Con este informe se pretende incentivar la continuidad en la investigación de la relación entre los disruptores endocrinos y los trastornos en la salud, ya que existen muchas sustancias químicas como el DEHP, que podrían actuar como perturbadores endocrinos y producir efectos nocivos sobre el sistema hormonal causando graves repercusiones en la salud. Del mismo modo, el informe señala que estudios más exhaustivos podrían reducir el riesgo de enfermedad y generar ahorros considerables para la salud pública. No obstante, el informe subraya que existe como 800 químicos capaces de perturbar el sistema endocrino y sin embargo muchos de ellos ni siquiera son identificados por los fabricantes en sus etiquetas. ⁽¹²⁷⁾

IMDRF (FORO INTERNACIONAL DE REGULADORES DE DISPOSITIVOS MÉDICOS):

International Medical Device Regulators Forum, por sus siglas en inglés IMDRF se creó en el año 2011 en Ottawa, con el fin de discutir las direcciones futuras de la armonización de los dispositivos médicos. Es un grupo voluntario de reguladores de dispositivos médicos de todo el mundo que se han unido para desarrollar el sólido trabajo fundamental del Grupo de Trabajo Mundial sobre Armonización de Dispositivos Médicos (GHTF) y acelerar la armonización y convergencia regulatoria de dispositivos médicos internacionales. ⁽¹²⁸⁾

Este foro cuenta con un Comité de Gestión compuesto por funcionarios reguladores y se encargan de proporcionar orientación sobre estrategias, políticas, instrucciones, membresía y actividades del Foro. Además, supervisa los grupos de trabajo, que se basan en la experiencia de diversos grupos de partes interesadas, como la industria, la academia, los profesionales de la salud, los consumidores y los grupos de pacientes.

Los miembros actuales son las autoridades reguladoras de:

- Australia
- Brasil
- Canadá
- China
- Europa
- Japón
- Rusia
- Singapur
- Estados Unidos de América.

La OMS y el Comité Directivo de Armonización Regulatoria del LSIF (Foro de Innovación de Ciencias de la Vida) de APEC (Cooperación Económica Asia Pacifico) son observadores oficiales. Es decir, no participan en el proceso de toma de decisiones. Los observadores oficiales deben ser aprobados por el consentimiento unánime del Comité de Gestión; al igual que los miembros, deben estar completamente informados sobre asuntos de IMDRF.

El Asian Harmonization Working Party (AHWP) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) son organizaciones afiliadas de IMDRF, es decir pueden asistir a una reunión del Comité de Gestión como observador.

El IMDRF busca mantener relaciones de trabajo con otras entidades internacionales, regionales o "Organizaciones Afiliadas" que tengan un interés mutuo en las actividades regulatorias de dispositivos médicos que estén directamente relacionadas con los objetivos comunes de fomentar la convergencia global, apalancar recursos y poner a disposición de manera segura y efectiva dispositivos médicos a nivel mundial.

Más aun, el IMDRF cuenta con grupos de trabajo que son establecidos por el mismo comité y operan bajo el plan de trabajo de este. Los grupos de trabajo son los

responsables del desarrollo de documentos técnicos y que generalmente involucrarían la participación de partes interesadas que tienen una participación significativa en el desarrollo, fabricación o uso de dispositivos médicos, incluidos, entre otros, industria regulada, entidades y asociaciones internacionales, academia, pacientes y grupos de consumidores, profesionales médicos y otras autoridades reguladoras.

En efecto el IMDRF a través de su grupo de trabajo incluyó un nuevo proyecto de trabajo sobre dispositivos médicos para consideración del comité de gestión con el propósito de mejorar, armonizar y, ampliar la terminología y sistemas que se utilizan para codificar la información relacionada con eventos adversos de los dispositivos médicos con el fin de establecer una terminología de eventos adversos compuesta por las siguientes tres partes: términos para el mal funcionamiento de los dispositivos médicos, términos para el resultado del paciente / usuario y términos para la parte / componente del dispositivo médico. ⁽¹²⁹⁾

En este proyecto del año 2012 se fundamentó como razón principal que un sistema completo y mejorado de terminología y codificación para eventos adversos ayudará a las agencias reguladoras a analizar la información de seguridad sobre dispositivos médicos con mayor precisión y fiabilidad, facilitando la comunicación sobre los eventos adversos de los dispositivos médicos entre las agencias reguladoras y las industrias que los fabrican, con el propósito de que exista una armonización global. ⁽¹³⁰⁾

En consecuencia, el IMDRF a través de su grupo de trabajo; el 21 de setiembre de 2017 crea un nuevo informe en relación a la vigilancia post mercado de los dispositivos médicos, este documento fue desarrollado con el fin de establecer un sistema de comunicación bidireccional que involucre información para problemas graves de salud pública en relación a los dispositivos médicos. Asimismo, proporciona orientación sobre:

- Criterios y Procedimientos para el intercambio de información.
- Formularios a usar para intercambiar información.
- Requisitos para la participación de los miembros de IMDRF en el Programa de Intercambio.

Por tanto, a través de dicho intercambio de reportes observados en las jurisdicciones de cada miembro del IDMRF, se podrán realizar acciones correctivas de seguridad en el campo, medida que puede ser tomada por un fabricante para reducir el riesgo asociado al uso del dispositivo. ⁽¹³¹⁾

Comisión de Seguridad de productos del Consumidor de los EE. UU (CPSC):

Es una agencia federal reguladora e independiente encargada de proteger al público contra riesgos irrazonables de lesión o muerte asociados a productos del consumidor. ⁽¹³²⁾

Esta agencia emite la Ley de Mejora de la Seguridad de los Productos de Consumidor (CPSIA) en el año 2008, que brinda nuevas herramientas regulatorias y de cumplimiento. Define asimismo el término “producto para niños” y vela por el cumplimiento de todas las reglas de seguridad de productos aplicables para los mismos, exigiendo los siguientes requerimientos:

1. Cumplir con todas las reglas de seguridad de productos aplicables para niños.
2. Ser probado para el cumplimiento por un laboratorio acreditado aceptado por la CPSC.
3. Tener un Certificado de producto para niños que proporcione evidencia del cumplimiento del producto.
4. Tener información de seguimiento permanente adherida al producto y su embalaje cuando sea posible. ⁽¹³³⁾

Por tanto, la CPSC mediante la CPSIA también ha emitido disposiciones sobre ftalatos (2008), el Congreso prohibió permanentemente los juguetes para niños o artículos para el cuidado infantil que contienen concentraciones de más del 0.1 % de los tres tipos de ftalatos: di- (2-etilhexil) ftalato (DEHP); dibutil ftalato (DBP); o, bencil butil ftalato (BBP). Teniendo en cuenta que un artículo de cuidado infantil es un producto de consumo diseñado por el fabricante para facilitar el sueño o la alimentación de niños de 0 a 3 años y para ayudar a los neonatos e infantes a incentivar la succión o dentición. ⁽⁵⁴⁾

El 27 de octubre de 2017, la Comisión emitió una regla final de ftalatos (16 CFR parte 1307). La prohibición permanente de CPSIA con respecto a DEHP, DBP y BBP permanece vigente. Por lo tanto, a partir del 25 de abril de 2018, se prohíbe

cualquier artículo de juguete o cuidado infantil que contenga concentraciones de más del 0.1 por ciento. La regla *se aplica* a los productos fabricados o importados. ⁽⁵⁴⁾

3.5 GLOSARIO DE TÉRMINOS:

•Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria:

Es una instancia gubernamental, que se encarga de establecer las directrices, reglas y leyes bajo las cuales deberá desempeñarse cierta actividad en un país que mantiene indicadores de salud pública elevados, muestra cobertura universal en seguro de salud a su población o la prestación de servicios de protección social están asegurados, posee bajas tasas de mortalidad materno infantil, presenta desarrollo de la infraestructura de saneamiento básico, ejerce higiene laboral y protección del medio ambiente, posee regulaciones y sistemas de vigilancia y control en salud fortalecidos; así como un sistema de garantía de la calidad consolidado, entre otros indicadores que lo colocan como país referente mundial en vigilancia de la salud. ⁽³⁸⁾

•Carcinogénico:

Son sustancias o mezclas de sustancias que inducen cáncer o aumentan su incidencia. Las sustancias que han inducido tumores benignos y malignos en animales de experimentación, en estudios bien hechos, serán consideradas también supuestamente carcinógenos o sospechosos de serlo, a menos que existan pruebas convincentes de que el mecanismo de formación de tumores no sea relevante para el hombre. ⁽⁸⁹⁾

•Decretos:

Es un tipo de acto administrativo emanado habitualmente del poder ejecutivo; que generalmente, posee un contenido normativo reglamentario, por lo que su rango es jerárquicamente inferior a las leyes. ⁽¹³⁴⁾

•Directivas:

Norma Estatal que fija los objetivos que se han de alcanzar en determinada materia, reservándoles la facultad de decidir sobre la forma y los medios de conseguirlos. ⁽¹³⁵⁾

•Disruptores Endocrinos:

Son sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal que actúan a dosis muy bajas. Se los llama de diferentes maneras: disruptores endócrinos,

estrógenos ambientales, xenoestrógenos, moduladores compuestos activos hormonalmente y fitoestrógenos. ⁽¹³⁶⁾

•**Enmiendas:**

Propuesta de variante, adición o reemplazo de un proyecto, dictamen, informe o documento análogo. ⁽¹³⁷⁾

•**Estrategias:**

En un proceso regulable, conjunto de las reglas que aseguran una decisión óptima en cada momento. ⁽¹³⁸⁾

•**Exposición:**

Aquella situación en la que una persona puede recibir la acción de un agente químico, así como sufrir sus efectos perjudiciales, lo que puede suponer un daño para su salud. Integra dos factores variables diferentes; la concentración o nivel de presencia del contaminante en el medio y el tiempo o duración de la propia exposición. ⁽¹³⁹⁾

•**Ingesta Diaria Tolerable:**

Es una estimación de la cantidad de una sustancia en el aire, alimentos o agua potable que se puede tomar diariamente durante toda la vida sin un riesgo apreciable para la salud. Los IDT se calculan sobre la base de los datos de toxicidad de laboratorio a los que se aplican los factores de incertidumbre. ⁽¹⁴⁰⁾

•**Límite Máximo Permisible:**

Es la medida de concentración o el grado de elementos, sustancias o parámetros físicos, químicos y biológicos que al ser excedidos causa o puede causar daño a la salud, al bienestar humano y al ambiente. ⁽¹⁴¹⁾

•**Población Vulnerable:**

Grupo de personas que se encuentran en estado de desprotección o incapacidad frente a una amenaza a su condición psicológica, física y mental, entre otras. ⁽¹⁴²⁾

•**Reglamento:**

Norma jurídica general y con rango inferior a la ley, dictada por una autoridad administrativa. ⁽¹⁴³⁾

•**Regulación Sanitaria:**

La regulación es la base legal que fundamenta las acciones de control y fomento sanitarios y establece las políticas para la administración de los servicios a

través de leyes, reglamentos, normas, decretos, acuerdos y convenios. Se encamina principalmente al establecimiento del marco legal, técnico y administrativo para el ejercicio de las funciones y la prestación de los servicios; comprende, además, la elaboración de investigaciones, estudios y dictámenes técnicos, así como lineamientos de organización y administración en general.
(144)

•**Tecnovigilancia:**

Conjunto de procedimientos enfocados en la prevención, detección, investigación y difusión de información sobre incidentes adversos o potencialmente adversos relacionados a dispositivos médicos y a productos sanitarios durante su uso, que puedan generar algún daño al paciente, usuario, operario o al ambiente que lo rodea. ⁽¹⁴⁵⁾

•**Toxicidad:**

Capacidad para producir daño a un organismo vivo, en relación con la cantidad o dosis de sustancia administrada o absorbida, la vía de administración y su distribución en el tiempo (dosis única o repetidas), tipo y severidad del daño, tiempo necesario para producir éste, la naturaleza del organismo afectado y otras condiciones intervinientes. ⁽¹⁴⁶⁾

IV. METODOLOGÍA:

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

- Según el alcance: Descriptiva
- Según el propósito: Aplicada
- Según el enfoque: Cualitativo
- Según fuente de información: Documental

4.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

No experimental, transversal y descriptivo.

4.3 ESTRATEGIA METODOLÓGICA DE LA INVESTIGACIÓN:

4.3.1 MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN:

Para la presente tesis se realizó una búsqueda y revisión detallada de las plataformas virtuales de las ARPVAS de América y Europa y de los Organismos Internacionales para recopilar, estructurar y organizar las disposiciones vigentes en relación al uso y contenido de DEHP en dispositivos médicos. Asimismo, se tomó como referencia los estudios clínicos que sirvieron de base teórica y antecedentes para las actualizaciones de las normativas, recomendaciones y medidas de seguridad que establecen las autoridades competentes.

4.3.2 DIAGRAMA METODOLÓGICO:



Fuente: Tomada y modificada de Miles, M.B.; Huberman, M. (1984). Fases generales del análisis de datos cualitativos.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN:

4.4.1 TÉCNICA:

La técnica utilizada fue la recopilación e investigación documental de normativas, directivas, informes técnicos, guías, documentos aclaratorios y recomendaciones vinculadas al uso de DEHP vigentes a noviembre de 2017 en las plataformas virtuales de las ARPAVS de la Unión Europea, América y de algunos Organismos Internacionales.

4.4.2 INSTRUMENTO:

El instrumento utilizado fue la matriz de categorización. (Anexo 02)

4.5 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:

Basándonos en la búsqueda de las plataformas web, así como de las normativas de las ARPAVS de UE y América; que regulan los dispositivos médicos y tomando como referencia la estructura de la pirámide de Kelsen modificada y el estudio realizado por el SCENIRH (La seguridad de los dispositivos médicos que contienen DEHP y otros plastificantes en neonatos y otros posibles grupos en riesgo; 2015) se evaluó las siguientes categorías analíticas:

Enfoque regulatorio, ingestas diarias tolerables, contenido de DEHP en dispositivos médicos (límites permisibles), población vulnerable, manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad del DEHP y estrategias preventivas; las cuales permitieron comparar las semejanzas y diferencias que tiene el enfoque regulatorio peruano con respecto a los países de referencia. A continuación, se detalla el análisis de las categorías mencionadas:

- En la categoría Enfoque regulatorio, en el Perú solo se cuenta con el oficio circular N°10491 que hace mención a la declaración de la presencia del DEHP en el etiquetado. Las ARPAVS tienen normativas vinculantes (tratados internacionales, leyes, directivas y reglamentos propios) que exigen un cumplimiento más riguroso. Además, refieren documentos no vinculantes (guías y recomendaciones) que tienen un impacto en el compromiso de los fabricantes e importadores de dispositivos médicos.

- En la categoría Ingesta Diaria Tolerable las ARPAVS de la UE consideran el valor de 50 mg/kg pc/día basados en estudios con animales de experimentación. Sin embargo, el uso de los dispositivos médicos de manera temporal o permanente, puede superar ampliamente los valores de IDT, por ello los comités científicos europeos toman en cuenta materiales alternativos con el fin de minimizar la exposición ante una posible toxicidad. No hay pronunciamiento por parte de las ARPAVS de América.
- En la categoría Límite permisible las ARPAVS de UE y Canadá son rigurosas al señalar que todo dispositivo médico que contenga DEHP en cantidades superiores a 0.1% deberán declarar dicha información al consumidor mediante el etiquetado. No obstante, la FDA solo toma este valor como límite para la fabricación de juguetes y artículos de puericultura para menores de 3 años.
- En la Categoría de Población vulnerable las ARPAVS de la UE y América, incluye dentro de la población vulnerable a los neonatos, infantes, pre púberes, gestantes y mujeres en periodo de lactancia; debido a que presentan características farmacocinéticas especiales e inmadurez en su desarrollo anatómico y funcional.
- En la categoría Manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad del DEHP de las ARPAVS de la UE y América, contemplan de manera conjunta que existen anomalías reproductivas masculinas, alteraciones del sistema nervioso, del metabolismo y Cáncer los cuales se basan en estudios clínicos con animales de experimentación.
- En la categoría Estrategias preventivas las ARPAVS de la UE y Américas, como parte de su gestión recomienda y utiliza materiales alternativos (poliuretano, policarbonato, EVA, silicona, polietileno, polipropileno), más seguros y accesibles, frente a un potencial peligro de exposición; para ello trabaja de manera conjunta con los profesionales de la salud y fabricantes de insumos médicos.

De acuerdo a ello, se realizó el análisis final de los datos textuales, utilizando una estrategia temática y coherente que comprende los diferentes enfoques regulatorios de las ARPAVS de la Unión Europea y América.

V. DISCUSIÓN:

La información recopilada, analizada y comparada del enfoque regulatorio peruano y de las ARPVS de la UE y América a través de la herramienta de categorización (Anexo 03) utilizada en el presente trabajo, ofrece elementos suficientes para considerar los desafíos, fortalezas y áreas de oportunidad de la gestión sanitaria peruana en cuanto a la normativa de los dispositivos médicos, que contienen DEHP como plastificante.

El hallazgo de la clasificación, la IDT y límites máximos permisibles tomados por la UE, EPA Y OSHAS ^(8,45,46,64) con independencia de su funcionalidad son evidencia de la existencia de un riesgo y supone cierto avance en la reducción de la exposición humana a estas sustancias reconocidas como tóxicas para la reproducción y el medio ambiente. ⁽⁶⁷⁾

Esta base teórica nos permite un acercamiento al “Principio de precaución” ⁽¹³⁾, los profesionales químicos farmacéuticos tienen el compromiso de cumplir con lo estipulado en el código ético (“prevención y cuidado de la salud”). ⁽¹⁴⁷⁾ En esta problemática, la prohibición general para dispositivos médicos que contienen DEHP no se puede exigir, porque los dispositivos médicos son necesarios para conservación de la salud y de la vida, lo que se debe tener en consideración, es la prohibición de uso en las poblaciones vulnerables expuestas a tratamientos médicos prolongados.

Los riesgos generados por la exposición a disruptores endocrinos como el DEHP dieron como resultado la normativa que prohíbe su uso en cosméticos, ⁽¹⁴⁸⁾ el control en artículos de puericultura y juguetes para niños, deben suponer un llamado a la autoridad sanitaria peruana a la puesta en marcha de estrategias que recojan un exigente control de las sustancias químicas tóxicas que acorte las brechas entre estrategias e iniciativas dadas por las ARPAVS internacionales. ⁽⁷⁹⁾

La falta de información clínica y epidemiológica concluyente en temas controversiales para la salud pública, deben alentar a la realización de más investigación, en el campo farmacéutico para ser más concretos aplicar la tecnovigilancia, de forma oportuna que permita identificar riesgos para la salud pública y tomar acciones regulatorias necesarias a la luz de los resultados.

VI. CONCLUSIONES:

- Dentro del marco regulatorio peruano, solo se cuenta con un oficio circular el cual contiene indicaciones para declarar el contenido de DEHP en el rotulado y /o inserto de dispositivos médicos de PVC, de manera general sin tener en cuenta ningún margen en el límite máximo permisible.

El enfoque regulatorio de Canadá cuenta con el reglamento de ftalatos, el cual exige a los fabricantes, importadores y comercializadores de dispositivos médicos de PVC que indiquen el contenido de DEHP en un dispositivo médico a una concentración mayor o igual al 0,1% en peso. No obstante, la FDA no cuenta con una normativa específica que limite el contenido de este ftalato en dichos productos. Asimismo, la Unión Europea cuenta con el reglamento REACH y el CLP donde señala restricciones para el DEHP. Cabe resaltar que estas regulaciones internacionales se complementan con documentos no mandatorios como guías y recomendaciones dirigidas a la industria, el consumidor y los usuarios.

- La ingesta diaria tolerable aceptada por las ARPAVS de la Unión Europea es de 50mg/kg pc /día, dosis superiores podrían producir daños en la salud de la población. Caso contrario, la FDA y Health Canada no detalla una concentración específica.

- El límite máximo permisible considerado por las ARPAVS de la UE y Canadá es de 0,1% de DEHP en peso del material plastificado (dispositivos médicos), por tanto, no podrá fabricarse, importarse ni comercializarse en concentraciones superiores a la mencionada, sin colocar en el etiquetado la presencia de dicho compuesto puro o en mezclas.

- Las evaluaciones llevadas a cabo por las agencias reguladoras sanitarias de Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea coinciden en que la exposición al DEHP constituye una amenaza para algunos subconjuntos de la población específicamente los lactantes, infantes, pre púberes, mujeres embarazadas y/o en período de lactancia, a su vez los pacientes que sometidos a determinados procedimientos médicos prolongados.

- La FDA, Health Canada, y las ARPVS de la Unión Europea reconocen los diversos estudios clínicos en animales y se basan en ellos para establecer la

toxicidad del DEHP y de su metabolito. Y a su vez, las complicaciones clínicas producidas en el aparato reproductor masculino, generando daños como atrofia testicular, infertilidad reproductiva y carcinogénesis. A ello se suman otros posibles riesgos como las alteraciones a nivel metabólico y nervioso.

- Las ARPAVS de Canada, Estados Unidos y la Unión Europea trabajan de manera conjunta con organismos como la EPA buscando reducir la exposición de la población vulnerable, a través de estrategias preventivas ante el riesgo del uso del DEHP en dispositivos médicos mediante planes de acción adaptados a los riesgos establecidos en cada país.

- Mediante la búsqueda bibliográfica no se han encontrado estudios que describan y comparen los pronunciamientos regulatorios en materia de seguridad de dispositivos médicos y la repercusión en la salud, razón por la cual este estudio toma importancia, ya que determina la situación actual de la regulación peruana confrontándola con las ARPAVS quienes estipulan normativas más rigurosas.

VII. RECOMENDACIONES:

- Fortalecer la regulación de dispositivos médicos de la ANM, a través de normas más estrictas que verifiquen la fabricación, importación, exportación, comercialización y seguimiento post- comercialización de los productos en el mercado. De manera que se garantice el cumplimiento de las disposiciones sanitarias por parte de las personas físicas o morales sujetas a la regulación sanitaria. Asimismo, se deberá concientizar a la industria para que preserve la salud antes que los fines lucrativos.

- Desarrollar un sistema adecuado de tecnovigilancia activa que permita disminuir los riesgos inherentes y potenciales al uso de DEHP en dispositivos médicos con el fin de mejorar la protección de la salud de la población en general, pero sobre todo de la población vulnerable.

- Alentar a los organismos intersectoriales como el Centro de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente (CENSOPAS- INS) y el Ministerio del Ambiente para reforzar la capacidad normativa, técnica y de concertación de la DIGEMID.

- Motivar la elaboración de contenido educativo, talleres, cursos, conferencias, dirigidos a los profesionales sanitarios y no sanitarios que interactúan con el dispositivo médico con DEHP a lo largo de su ciclo de vida, para asegurar y garantizar las condiciones ideales de seguridad del producto. Se ha demostrado que la correcta planificación y la inversión en educación son pilares básicos para la prevención de riesgos y daños a la salud de la población.

- Debe ser motivo de una investigación aparte; la realización de estudios epidemiológicos, toxicológicos y clínicos para conocer con mayor evidencia científica los efectos adversos ocasionados por el DEHP a largo plazo, especialmente en la población vulnerable.

- Para mejorar la regulación peruana es importante instaurar y coordinar un plan estratégico con la finalidad de reducir y eliminar en un futuro, las sustancias tóxicas como el DEHP en todos los centros hospitalarios.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. United Nations Environment Programme, International Labour Organisation, World Health Organization. Diethylhexyl phthalate. Bull World Health Organ. 1992; 70 (6): 817-821

2. Nekazaritzako E. Disruptores endocrinos. Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria [Internet]. 2013 [citado 29 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.elika.eus/datos/articulos/Archivo1191/Disruptores%20Endocrinos%20Art.pdf>

3. Romano D. Sustancias que alteran el Sistema hormonal: Guía de campaña. Ecologistas en Acción [Internet]. 2014 [citado 04 de setiembre de 2017]. Disponible en: https://www.ecologistasenaccion.org/IMG/pdf/cuaderno23_alteradores_hormonales.pdf

4. ECHA: European Chemical Agency [Internet]. Helsinki: ECHA; [citado 04 de setiembre de 2017]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/substanceinformation//substanceinfo/100.003.829>

5. ECHA: European Chemical agency. Inclusion of substances of very high concern in the Candidate List for eventual inclusion in Annex XIV [Internet]. Helsinki: ECHA; [citado 04 de setiembre de 2017]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/documents/10162/20a23653-34b1-bb4848877ea77bedc637>

6. ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) [Internet]. Atlanta; 2002 [citado 05 de setiembre de 2017] Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf>

7. Ortega J, Ferris J, Molini N, López J, García J, Cánovas C, et al. Hospital sostenible (parte I). Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos: Medidas preventivas. Rev Esp Pediatr [Internet]. 2002 [citado 07 de setiembre de 2017]; 58(4):251-266. Disponible en: https://saludsindanio.org/sites/default/files/documentsfiles/1404/Exposicion_Pediatrica_a_PVC.pdf

8. SCENIHR. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). European Commission [Internet]. 2015 [citado 08 de setiembre de 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_047.pdf

9. SCENIHR. Opinion on The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. European Commission [Internet]. 2008 [citado 08 de setiembre de 2017]. Disponible en:

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_014.pdf

10. Saxena D, Srivastava S, Chandra S, Steh P. Testicular Effects of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP): Histochemical and Histopathological Alterations. *Industrial Health* [Internet]. 1985[citado 09 de setiembre de 2017]; 23(80):191-198.
Disponibile en:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/indhealth1963/23/3/23_3_191/_pdf
11. Enríquez N, Álvarez Y, Martínez DM, Pérez A, Lemgruber A. Situación de la regulación de los dispositivos médicos en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Pública*. 2016; 39(5):238–44.
12. Sandeep Kurma G. Medical Devices Regulation: A Current Perspective. *Rev J Young Pharm*, 2016; 8(1): 6-11.
13. Rosas J. Tecnovigilancia y Registro Sanitario de Dispositivos Médicos en México. [Tesis de Titulación]. México D.F, Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
14. Ortiz J, Sánchez P, Del Valle C. Tecnología: Complemento del Sistema de Calidad de la Atención en Salud, en Colombia [Tesis de Titulación]. Colombia. Universidad CES; 2010.
15. Rodríguez I. Material de acondicionamiento primario de medicamentos [Tesis Doctoral]. Madrid, Universidad Complutense de Madrid; 2014.
16. Bellido C. Contribución al Estudio de las Alteraciones del Bisfenol A Sobre el Tendón y los Efectos de Recuperación Mediante la Aplicación de las Plaquetas (PRP) y Monocitos Medulares. [Tesis Doctoral]. España. Universidad de Córdoba; 2018. Citado el 8 de setiembre 2018].
Disponibile en:
<https://helvia.uco.es/bitstream/handle/10396/16228/2018000001741.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Herreros M, Estudio Transnacional de los Efectos del Disruptor Endocrino Di (2-Etilhexil) Ftalato (DEHP) sobre la Función Reproductiva Femenina en un Modelo Ovino [Tesis Doctoral]. España. Universidad Complutense de Madrid; 2011. [Citado el 8 de setiembre 2018]. Disponible en:
<http://eprints.ucm.es/12656/1/T31922.pdf>
18. García G, Linares P. Comparación de las estructuras de las regulaciones sanitarias de dispositivos médicos en Latinoamérica; Argentina, Brasil, Colombia, Cuba y México como Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia Regional (ARNr); con la regulación peruana. [Tesis de Titulación]. Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.

19. Ramos K. Implementación de nuevas estrategias para una mejora en la regulación de los dispositivos médicos en el Perú [Tesis de Segunda Especialización]. Arequipa, Universidad Católica de Santa María; 2016.
20. DIGEMID. Información de las preparaciones parenterales cuyo material de envase inmediato son elaborados con PVC y dispositivos médicos cuyo material sea de PVC que contengan DEHP [Internet]. Lima: DIGEMID-DAS-ERPF-ERDISMED/MINSA; 2015. Oficio Circular 10491 [citado el 12 de julio 21017]. Disponible:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EPFarma/Requerimientos/OFICIO_10491_15.pdf
21. Bustamante P, Lizama B, Olaíz G, Vazquez F. Ftalatos y Efectos en la Salud. Rev. Int. Contam. Ambient. [Internet]. 2001 [citado el 09 de setiembre de 2017]; 17 (4); 205-215. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/pdf/370/37017405.pdf>
22. Scielo. Mercurio, ftalatos y radiaciones ionizantes en las unidades de cuidado neonatal. Efectos adversos y medidas preventivas [base de datos en internet]. Argentina: Arch Argent Pediatr; 2006 [citado el 09 de setiembre de 2017]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v104n5/v104n5a15.pdf>
23. CIT: Centro de Información Técnica. Esteres de Ftalatos: Su relación con el PVC y sus diferentes aplicaciones. Boletín Informativo N° 14 [Internet]. Argentina. Plastivida. 2007 [citado el 09 de setiembre de 2017]. Disponible en:
<http://ecoplas.org.ar/pdf/14.pdf>
24. Tickner J, Schettler T, Guidotti T, McCally M. y Rossi M. Health risks posed by the use of di-2- ethylhexyl phthalate in PVC medical devices: a critical review. Am. J of Ind. Med [Internet]. 2001 [citado el 10 de setiembre de 2017]; 39: 100-111. Disponible:
https://www.researchgate.net/profile/Tee_Guidotti/publication/12181386_Health_risks_posed_by_use_of_Di2ethylhexyl_phthalate_DEHP_in_PVC_medical_devices_A_critical_review/links/56c50d4c08aeeffa9e5dda4/Health-risks-posed-by-use-of-Di2-ethylhexyl-phthalate-DEHP-in-PVC-medical-devices-A-criticalreview.pdf?origin=publication_list
25. Gonzales Castro M. Determinación de la migración de monómeros y aditivos plásticos de envases alimentarios [tesis doctoral en Internet]. [Granada]: Universidad de Granada; 2006 [citado el 26 de octubre de 2017]. Disponible en:
<http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/1005/1/16151422.pdf>
26. ECPI (European Council for Plasticizers and Intermediates): Statistics 2007. Personal communication.
27. The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification N° 65. Farmacopea Japonesa XVII; 2016

28. Shea KM. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pediatrics. 2003; 111(6): 1467- 1474.
29. Leeder JS. Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics: Implications for practice. Pediatr Clin North Am .1997;44 :55- 77.
30. Atalay Demirel, Asuman Çoban, Şükran Yıldırım, Canan Doğan, Rukiye Sancı, Zeynep Ince. Hidden Toxicity in Neonatal Intensive Care Units: Phthalate Exposure in Very Low Birth Weight Infants. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(3):298-304
31. Ley N° 29459. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima: Congreso de la República; 26 de noviembre 2009.
32. OMS: Organización Mundial de la Salud. Dispositivos médicos: La gestión de la discordancia. Un resultado del proyecto sobre dispositivos médicos prioritarios [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2012 [citado el 25 de agosto 2017]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789243564043_spa.pdf?ua=1
33. GHTF: Global Harmonization Task Force Study Group 1. Information document concerning the definition of the term “Medical Device” [Internet]. 2005 [citado el 13 de agosto 2017]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n29r16-2005-definition-medical-device-050520.pdf>
34. Dirección de Autorización Sanitaria (DAS). Anteproyecto, Directiva sanitaria que establece los criterios para la clasificación de los dispositivos médicos en base al riesgo y regula las condiciones esenciales que deben de cumplir en el Perú. Lima; 2012 [citado el 16 de agosto 2017]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosVarios/P32_2012-12-21_Directiva_Peru.pdf
35. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dispositivos médicos: la gestión de la discordancia: un resultado del proyecto sobre dispositivos médicos prioritarios. Ginebra, Ediciones OMS; 2012. [Citado el 10 de diciembre 2017]. Disponible en: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
36. DIGEMID – MINSA. ¿Qué es la DIGEMID? [Internet]. Lima; DIGEMID. [Citado el 15 de agosto 2017]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=39>
37. DIGEMID – MINSA. Misión y Visión [Internet]. Lima; DIGEMID. [citado el 15 de agosto 2017]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=40>

38. Decreto Supremo N° 016-2011/S.A. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Diario el Peruano.
39. DIGEMID: DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS. Memoria 2011-2016 [Internet]. Lima: DIGEMID; 2016 [citado el 05 de setiembre 2017]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/pdf/web_MEMORIA_DIGEMID_FINAL.pdf
40. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. What We Do [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 01 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>
41. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Medical Device Safety [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 01 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/default.htm>
42. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Safety Communication [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 01 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/default.htm>
43. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. List of Device Recalls [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 01 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ListofRecalls/default.htm>
44. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Medical Devices Reporting (MDR) [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 01 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/default.htm>
45. EPA: Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU [Internet]. EE. UU: EPA [citado el 01 de abril 2018]. Disponible en: <https://espanol.epa.gov/espanol/leyes-y-normas-reglamentos-ambientales>
46. ATSDR: Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR). Perfil toxicológico para Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) . Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Servicio de Salud Pública; 2002. [citado el 02 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=376&tid=65>
47. Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA). Todo sobre la OSHA. EE. UU: Departamento de trabajo de los EE. UU; 2016 [Citado 03 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.osha.gov/Publications/osha3173.pdf>
48. Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). [Internet]. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. HH. S, Servicio de Salud Pública. [citado el 03 de abril 2018]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/atsdr_mission_factsheet.html

49. Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2002. [Citado el 03 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp9-c1-b.pdf>
50. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional [Internet]. Atlanta: CDC [citado el 03 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/niosh/ab-sp.html>
51. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Overview of Device Regulation [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 03 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/default.htm>
52. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Regulatory Controls [Internet]. EE.UU: FDA [citado el 03 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/GeneralandSpecialControls/default.htm>
53. FDA: U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Public Health Notification: PVC Devices Containing the Plasticizer DEHP [Internet]. EE. UU: FDA [citado el 04 de abril 2018]. Disponible en: <https://wayback.archiveit.org/7993/20170111182403/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062182.htm>
54. United States Consumer Product Safety Commission. Phthalates [Internet]. EE. UU: CPSC; 2008 [citado el 04 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.cpsc.gov/business--manufacturing/business-education/business-guidance/phthalates-information/>
55. Health Canada. Drugs and health products [Internet]. [citado el 17 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices.html>
56. Health Canada. PHTHALATES [Internet]. [citado el 17 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/chemicals-product-safety/phthalates.html>
57. Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009–2011) April 2013 [Internet]. [Citado el 17 de abril 2018]. Disponible en: www.healthcanada.gc.ca/biomonitoring
58. Annex 1. Canadian Environmental Protection Act, 1999 (CEPA) [Internet]. [Citado el 19 de abril 2018]. Disponible en:

<https://www.canada.ca/en/environment-climatechange/services/canadian-environmental-protection-act-registry/substances-list/toxic.html>

59. International Agency for Research on Cancer (IARC). Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking -water. Volume 101. [Internet]. [Citado el 19 de abril 2018]. LYON; 2013 Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/corrigenda.php>
60. Canada Consumer Product Safety Act, 2011 [Internet]. [Citado el 19 de abril 2018]. Disponible en: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C-1.68.pdf>
61. Phthalates Regulations. SOR/2016-188, 2016 [Internet]. [Citado el 19 de abril 2018]. Disponible en: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-2016-188.pdf>
62. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk [Internet]. BRUSELAS; 2008 [citado en diciembre 2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_014.pdf
63. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk [Internet]. Luxemburgo; 2015 [citado en diciembre 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf
64. Reglamento (CE) N° 1907/2006 Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias. Bruselas: Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea; 18 de diciembre de 2006.
65. ECHA. Bis(2-ethylhexyl) phthalate. [Internet]. [citado diciembre 2017]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/registration-dossier/-/registered-dossier/15358/1>
66. ECHA. Six new substances of very high concern (SVHCs) added to the Candidate List and one entry updated [Internet]. [citado diciembre 2017]. Disponible en: https://echa.europa.eu/es/view-article/-/journal_content/title/six-news-substances-of-very-high-concern-svhcs-added-to-the-candidate-list-and-one-entry-updated
67. Reglamento (CE) N° 1272/2008 Clasificación, Etiquetado y Envasado de Sustancias y Mezclas. Bruselas: Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea; 16 de diciembre de 2008.
68. Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios.

- 69.Directiva (UE) 2015/863 Bruselas: Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea; 31 de marzo de 2015
- 70.Reglamento (UE) 2017/745. Bruselas: Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea; 5 de abril de 2017
- 71.Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). [Internet]. [citado en diciembre 2017]. Disponible en: https://www.bfarm.de/EN/BfArM/_node.html
- 72.Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DEHP als Weichmacher in Medizinprodukten aus PVC Referenz-Nr.: 9211/0506 [Internet]. [citado en diciembre 2017]. Disponible en : http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/dehp_2006.html
- 73.Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. A propos de l'AFMPS [Internet]. AFMPS [citado en 10 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.afmps.be/fr/afmps>
- 74.Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Marquage CE [Internet].Bruxelles: AFMPS Division Produits de Santé [Actualizado citado el 10 de abril 2018]. Disponible en: https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/generales/marquage_ce
- 75.Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Définition [Internet].Bruxelles: AFMPS Division Vigilance [citado el 10 de abril 2018]. Disponible en: https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/materiovigilance/definition
- 76.Incineradoras de Residuos Humanos. Análisis de Ftalatos en Productos Hospitalarios en España y Otros Países. [Internet]. Madrid: Greenpeace; 1999 [Citado 07 de abril 2018]. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/cursoa_reas/e/fulltext/ftalato.pdf
- 77.Diario Oficial de la UE. Comunicación de la Comisión sobre los resultados de la evaluación del riesgo y la estrategia de limitación de este de las sustancias siguientes: piperazina; ciclohexano; diisocianato de metilendifenilo; but-2-ino-1,4-diol; metiloxirano; anilina; acrilato de 2-etilhexilo; 1,4-diclorobenceno; 3,5-dinitro-2,6-dimetil-4-terc-butilacetofenona; ftalato de di-(2-etilhexilo); fenol y 5-terc-butil-2,4,6-trinitro-m-xileno. [Internet]. Europa: EU law and publication; 2008 [Citado 07 de abril 2018]. Disponible en: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52008XC0207\(02\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52008XC0207(02))
- 78.Danish Medicine Agency. Our misión, visión and strategy [Internet]. Denmark: Danish Medicine Agency; 2018 [citado 05 de abril 2010]. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/about/mission,-vision-and-strategy/>

79. Danish Medicine Agency. The Danish Medicines Agency's strategy for medical devices 2017 – 2021 [Internet]. Denmark: DANISH MEDICINE AGENCY; 2016 [Citado 05 de abril 2010]. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/about/mission,visionandstrategy/~-/media/47DE2010A6F64A5BA41248A6BF923FA2.ashx>
80. Danish Medicine Agency. Legislation and guidance on medical devices [Internet]. Denmark: DANISH MEDICINE AGENCY; 2016 [citado 05 de abril 2010]. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/devices/legislation-and-guidance/>
81. Danish Medicine Agency. Reporting of incidents and accidents with medical devices [Internet]. Denmark: DANISH MEDICINE AGENCY [citado 05 de abril 2018]. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/devices/incident-reporting/>
82. Hogar sin Tóxicos. Los Ftalatos: Un problema de Salud Pública que debe ser abordado con Urgencia para proteger a mujeres embarazadas y niños. Una propuesta política [Internet]. Madrid: Fundación Vivo Sano; 2016 [Citado 05 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.hogarsintoxicos.org/sites/hogarsintoxicos.org/files/archivos/ftalatos.pdf>
83. Agencia de Protección Ambiental. Orden ejecutiva N°855 sobre la prohibición de los ftalatos en juguetes y artículos para niños pequeños [Internet]. Ministerio de Medio Ambiente 2009 [Citado 05 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=126137>
84. Swedish Chemicals Agency (KEMI). Phthalates which are toxic for reproduction and endocrine-disrupting – proposals for a phase-out in Sweden [Internet]. Stockholm; 2015 [consultado 11 enero 2018]. Disponible en: <https://www.kemi.se/global/rapporter/2015/report-4-15-phthalates.pdf>
85. Danish Medicine Agency. Denmark Publish Phthalates Ba non Indoor Use Products [Internet]. Denmark: Intertek; 2013 [Consultado 05 de abril 2018]. Disponible en: http://www.intertek.com/uploadedFiles/Intertek/Divisions/Consumer_Goods/Media/PDFs/Sparkles/2013/sparkle665.pdf
86. The Danish Environmental Protection Agency (Danish EPA). Phthalate strategy [Internet]. Denmark: DANISH EPA [Consultado 05 de abril 2018]. Disponible en: <https://eng.mst.dk/media/mst/Attachments/strategiUK.pdf>
87. AEMPS: Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España [Internet]. Madrid: AEMPS; 2014 [Consultado 05 de abril 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf

- 88.AEMPS: Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios. Documento Informativo sobre el Sistema de Vigilancia de Productos Sanitarios y sobre las Funciones del Responsable de Vigilancia de los Centros Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2015 [Consultado 05 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/docs/Doc-Responsable-vig.pdf>
- 89.Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo. Requisitos Esenciales Directiva 93/42/CEE, Relativa a los Productos Esenciales. REACH [Actualizado 21 de marzo 2010; consultado 05 de abril 2010]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1272>
- 90.AEMPS: Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios. Boletín Trimestral de la AEMPS sobre Productos Sanitarios y Cosméticos [Internet]. Madrid: AEMPS; 2016 [Consultado 05 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinPS-COS/2016/docs/1-boletin-trimestral-enero-marzo-16.pdf>
- 91.Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [Internet]. [Consultado diciembre 2017].Disponible en: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
- 92.DIRECTIVA 2007/47/CE. Ciudad. Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea; 5 de septiembre de 2007
- 93.Código de la Salud Pública. L5311-1. Francia. Senado y Asamblea Nacional; 19 de enero de 2017
- 94.Código de la Salud Pública. L5311-2. Francia. Senado y Asamblea Nacional; 19 de enero de 2017
- 95.ANSM. Controle du marche des dispositifs medicaux en PVC annonces sans dehp [Internet]; 2015[consultado ENERO 2018]. Disponible en: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf
- 96.Código de la Salud Pública. L5214-1. Francia. Senado y Asamblea Nacional; 1 de julio 2015
- 97.Decreto de 13 de Abril de 2017 Niveles de concentración de di- (2-etilhexil) ftalato. Código de Salud Pública. Francia. Senado y Asamblea Nacional; [Internet]. [Consultado DICIEMBRE 2017]. Disponible en: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/4/13/AFSP1711593A/jo/texte>
- 98.LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). L'Assemblée nationale et le Sénat ont délibéré, [Internet]. [Consultado

- DICIEMBRE 2017]. Disponible en: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/2016-41/jo/article_154
- 99.CBG/ MEB: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen [Internet]. [Consultado 12 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.cbg-meb.nl/over-cbg>
- 100.Greenpeace. Plástico PVC. Hacia un Futuro Libre de PVC: Restricciones Gubernamentales y Empresariales al Vinilo [Internet]. Madrid: Greenpeace; 2001 [Consultado 07 de abril 2018]. Disponible en: <http://archivo-es.greenpeace.org/espana/Global/espana/report/other/hacia-un-futuro-libre-de-pvc.pdf>
- 101.INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Productos de Saúde, I.P. Vigilância de Dispositivos Médicos [Internet]. República Portuguesa - Serviço Nacional de Saúde [Consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/vigilancia-de-dispositivos-medicos>
- 102.Ministero della Salute.Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico. [Internet]. [Actualizada 20 de junio de 2017; consultado 17 de abril 2018].Disponible en:http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_1.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=1153
- 103.Decreto Legislativo 25 de enero de 2010, N°. 37, Cámara de Diputados y Senado de la República. [Internet]. [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.aosp.bo.it/files/Decreto%2025gen2010,%20N%2037.pdf>
- 104.Agencia Noruega de Medicamentos. Organización de la Agencia [Internet]. Oslo: Agencia Noruega de Medicamentos [Consultado 07 de abril 2018]. Disponible en: <https://legemiddelverket.no/om-oss/organisasjon>
- 105.Agencia Noruega de Medicamentos. Las Tareas de la Agencia [Internet]. Oslo: Agencia Noruega de Medicamentos [Consultado 07 de abril 2018]. Disponible en: <https://legemiddelverket.no/om-oss/organisasjon/legemiddelverkets-oppgaver#forvaltning>
- 106.Información Ambiental de las Autoridades Públicas. Regulación de Químicos [Internet]. Dirección del Medio Ambiente; 2017[Consultado 07 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.miljostatus.no/tema/kjemikalier/kjemikalierregelverk/>
- 107.Información Ambiental de las Autoridades Públicas. Ftalatos [Internet]. Dirección del Medio Ambiente [Consultado 07 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.miljostatus.no/tema/kjemikalier/prioritetslisten/ftalater/>
- 108.INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Productos de Saúde, I.P. Apresentacao [Internet]. República Portuguesa - Serviço Nacional de Saúde [Consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>

109. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Comissões técnicas especializadas [Internet]. República Portuguesa- Serviço Nacional de Saúde [Consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas>
110. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Comissão de Dispositivos Médicos - Diagnóstico *In Vitro* [Internet]. República Portuguesa -Serviço Nacional de Saúde [Consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-dispositivos-medicos-diagnostico-vitro>
111. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Relações Internacionais [Internet]. República Portuguesa -Serviço Nacional de Saúde [Consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/relacoes-internacionais>
112. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Circular Informativa: Novos requisitos regulamentares aplicável a dispositivos médicos em PVC que contém ftalatos [Internet]. Lisboa: INFARMED- Direcção de Produtos de Saúde; 2010 [Consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1151579/8669878.PDF/ba59e56a-1540-4181-8ddd-a558975e33f1?version=1.0>
113. MHRA. Medical devices regulation and safety [Internet]. [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.gov.uk/topic/medicines-medical-devices-blood/medical-devices-regulation-safety>
114. MHRA. Guidance DEHP phthalates in medical devices [Internet]. [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/dehp-phthalates-in-medical-devices/dehp-phthalates-in-medical-devices>
115. Swedish Medical Products Agency. Medical devices [Internet]. [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <https://lakemedelsverket.se/english/product/Medical-devices/>
116. Swedish Chemicals Agency (KEMI). Agency Regulations (KIFS) [Internet]. [Actualizada en abril 2018; consultado 4 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.kemi.se/en/directly-to/rules-and-regulations/agency-regulations-kifs>
117. Swiss Agency for Therapeutic Products. Swissmedic. [Internet]. [Actualizada en 2017; consultado 4 febrero 2018]. Disponible en:

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/swissmedic--swiss-agency-for-therapeutic-products/guiding-principles.html>

118. Ordenanza sobre la reducción de los riesgos relacionados con el uso de determinadas sustancias, preparados y artículos particularmente peligrosos (Ordenanza de reducción de riesgos químicos, ORRChem) 814.81. El Consejo Federal Suizo, de 18 de mayo de [Internet]. [consultado Julio de 2018]. Disponible en: <https://www.admin.ch/opc/it/classified-compilation/20021520/index.html>
119. Ufficio federale della sanità pubblica UFSP Foglio Informativo ftalati. Confederazione Svizzera, octubre 2012.
120. Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación. Gobierno de España. OMS- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Madrid: Oficina de Naciones Unidas [Actualizado 16 de junio 2017; consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.exteriores.gob.es/RepresentacionesPermanentes/OficinadelasNacionesUnidas/es/quees2/Paginas/Organismos%20Especializados/OMS.aspx>
121. OMS: Organización Mundial de la Salud. Acerca de la OMS [Internet]. WHO; 2017 [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/about/es/>
122. OMS: Organización Mundial de la Salud. Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas [Internet]. WHO; 2017 [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/ipcs/es/>
123. OMS: Organización Mundial de la Salud. Impacto de las Sustancias Químicas en la Salud [Internet]. WHO; 2017 [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/ipcs/assessment/es/>
124. WHO: World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Documents [Internet].]. WHO; 2017 [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/>
125. WHO: World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Document 52: Diethyl Phthalate [Internet]. Geneva: WHO; 2003. [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad52.pdf?ua=1>
126. Grupo de Trabajo del Comité Permanente. FORUM V Quinta Reunión del Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química [Internet] Ginebra: IFCS; 2006 [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en: http://www.who.int/ifcs/documents/forums/forum5/03_ts_sp.pdf?ua=1
127. WHO: World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers [Internet]. Geneva: WHO; 2013. [Consultado 15 de diciembre 2017]. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78102/1/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf?ua=1

128. International Medical Device Regulators Forum. International Device Regulators Forum [Internet]. IDMRF [Consultado 17 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/>
129. International Medical Device Regulators Forum. About IMDRF [Internet]. IDMRF [Consultado 17 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/about/about.asp>
130. International Medical Device Regulators Forum. Draft New Work Item Proposal (NWIP)-revised For Management Committee consideration [Internet]. IDMRF; 2012 [Consultado 17 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/work-items/imdrf-wi-aet.pdf>
131. International Medical Device Regulators Forum. Final Document: Medical Devices: Post-Market Surveillance: National Competent Authority Report Exchange Criteria and Report Form [Internet]. IDMRF; 2017 [Consultado 20 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-pms-near-n14-r2.pdf>
132. United States Consumer Product Safety Commission. Seguridad del Consumidor [Internet]. EE.UU: CPSC [Consultado 23 de diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.cpsc.gov/es/SeguridadConsumidor>
133. United States Consumer Product Safety Commission. The Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) [Internet]. EE.UU: CPSC [Consultado 23 de diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/Statutes/The-Consumer-Product-Safety-Improvement-Act/>
134. Ministerio de justicia. Gobierno de Colombia. [Internet]. [Actualizado 15 de abril 2018; consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.minjusticia.gov.co/ServicioalCiudadano/Glosario.aspx?ListingName=D>
135. Diccionario de la Real Academia Española [en línea]. 23.a ed. España: Real Academia Española. 2014 [consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=Dr0oRwT>
136. Chichizola, Carlos; Scaglia, Hugo; Franconi, Cecilia; Ludueña, Beatriz; Mastandrea, Carlos; Ghione Pelayo, Alfredo Disruptores endócrinos y el sistema reproductivo Bioquímica y Patología Clínica, vol. 73, núm. 3, 2009, pp. 9-23 Asociación Bioquímica Argentina Buenos Aires, Argentina.
137. Diccionario de la Real Academia Española [en línea]. 23.a ed. España: Real Academia Española. 2014 [consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=FWVtXnq>

138. Diccionario de la Real Academia Española [en línea]. 23.a ed. España: Real Academia Española. 2014 [consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=GxPofZ8>
139. Essalud. Exposición de trabajadores a sustancias químicas peligrosas. Boletín Essalud [Internet]. 2014. Año 2 (5):1-6. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/downloads/ceprit/BoletinCPR05_2014.pdf
140. European Comision. Glossary. [Internet]. [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/phthalates-school-supplies/glossary/tuv/tdi-tolerable-daily-intake.htm
141. Organismo de Evaluación y fiscalización Ambiental (OEFA). Instrumentos Básicos para la fiscalización Ambiental [Internet]. Perú: OEFA; 2004. [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: [https://www.oefa.gob.pe/?wpfb_dl=13978%20\(2015\)](https://www.oefa.gob.pe/?wpfb_dl=13978%20(2015))
142. PAHO. Glosario de Términos Frecuentes en Comunicación de Riesgo [Internet]. PAHO: Uruguay [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=142:glosario-terminos-frecuentes-comunicacion-riesgo-&Itemid=234
143. Diccionario de la Real Academia Española [en línea]. 23.a ed. España: Real Academia Española. 2014 [consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=VjD9c3O>
144. Salud Pública de México. La Regulación Sanitaria en México y el Tratado de Libre Comercio [Internet]. México; 2017 [Consultado 17 de abril 2018]. Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5799/6458>
145. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios” DS 016-2011-MINSA - Anexo N°01 [Consultado 17 de abril 2018] Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS016-2011-MINSA.pdf>.
146. M. Repetto y P. Sanz. Glosario de Términos Toxicológicos IUPAC [Internet]. España: Asociación Española de Toxicología; 1995 [Consultado 18 de abril 2018]. Disponible en: <http://buscatorx.com/05pub/Glosario%20terminos%20toxicologicos%20toxicologia%20Repetto.pdf>
147. Colegio Químico Farmacéutico del Perú. Código de Ética y deontología del colegio Químico Farmacéutico del Perú. [Internet]. LIMA; 2017. [Consultado 25 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.cqfp.org.pe/wp-content/uploads/2016/08/C%3%93DIGO-DE-%3%89TICA-VF-2017Jun20.pdf>

148.Reglamento (CE) No 1223/2009. Productos Cosméticos. Bruselas: Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea; 30 de noviembre de 2009.

IX. ANEXOS:
















9.1. ANEXO 01: Matriz de Consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	UNIDADES TEMATICAS	ESCENARIO Y SUJETOS DE ESTUDIO	TIPO Y DISEÑO	PROCEDIMIENTOS METODOLOGICOS
<p>•¿Cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad del DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, reconocidos por las ARPAVS de la Unión Europea y América</p>	<p>•Conocer las manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad de DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable reconocida por las ARPAVS de la Unión Europea y América.</p>	<p><i>General:</i></p>	<p>c1.-Uso de Dispositivos Médicos con DEHP en la población vulnerable</p> <p>c2.-Enfoque regulatorio</p>	<p>Escenario:</p> <p>Uso de Dispositivos médicos con DEHP en poblaciones vulnerables.</p> <p>Sujeto de estudio:</p> <p>Enfoque regulatorio Peruano y de las ARPAVS de la Unión Europea y América.</p>	<p>Enfoque:</p> <p>Cualitativo</p> <p>Alcance:</p> <p>Descriptivo</p> <p>Diseño:</p> <p>No Experimental</p> <p>Método:</p> <p>Cualitativo</p>	<p>Técnica:</p> <p>Revisión Documental</p> <p>Instrumento:</p> <p>Matriz De Categorías</p>
	<p>¿Cuál es el enfoque regulatorio Peruano y de las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable?</p>	<p>Describir el enfoque regulatorio Peruano y de las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable</p>				
	<p><i>Específicos:</i></p> <p>•¿Cuáles son las disposiciones de regulación sanitaria vigente que establecen las ARPAVS de la Unión Europea y</p>	<p><i>Específicos:</i></p> <p>•Determinar las disposiciones de regulación sanitaria vigente que establecen las ARPAVS de la Unión Europea y</p>				

<p>América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable?</p>	<p>América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP en la población vulnerable.</p>				
<p>•Cuál es la ingesta diaria tolerable de DEHP en dispositivos médicos establecida por las ARPAVS de Unión Europea y América usados en la población vulnerable.</p>	<p>•Precisar la ingesta diaria tolerable de DEHP establecida por las ARPAVS de Unión Europea y América usados en la población vulnerable.</p>				
<p>•¿Cuáles son los límites permisibles del contenido de DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, instaurados por las ARPAVS de la Unión Europea y América?</p>	<p>•Describir y comparar los límites permisibles del contenido de DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, instaurados por las ARPAVS de la Unión Europea y América.</p>				
<p>•¿Cuál es la población vulnerable reconocida por las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP?</p>	<p>•Identificar la población vulnerable reconocida por las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP.</p>				
<p>•</p>					

	<p>•¿Cuáles son las estrategias preventivas frente al uso de dispositivos médicos con DEHP empleados en la población vulnerable, de las ARPAVS de la Unión Europea y América?</p>	<p>•Describir las estrategias preventivas frente al uso de dispositivos médicos con DEHP empleados en la población vulnerable de las ARPAVS de la Unión Europea y América.</p>				
--	---	--	--	--	--	--

9.2. ANEXO 02: INSTRUMENTO – MATRIZ DE CATEGORIZACIÓN

Objetivo General	Describir el enfoque regulatorio peruano y de las Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria de la Unión Europea Y América sobre el uso de dispositivos médicos con di (2-etilhexil) ftalato en la población vulnerable.																	
Objetivos Específicos	Categorías	Sub categorías																
Determinar las disposiciones de regulación sanitaria vigente que establecen las ARPAVS de la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médico con DEHP en la población vulnerable.	Enfoque regulatorio	Tratados internacionales		X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
		Leyes		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Directivas		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Directrices																
		Reglamento Propio								X					X			X
		Circulares	X															
		Guías																

		Recomendaciones		X	X	X		X			X							
Precisar la ingesta diaria tolerable de DEHP establecida por las ARPAVS de la Unión Europea y América, usados en la población vulnerable.	Ingestas diarias tolerables	Mayor a 50 mg/kg de Peso corporal /día																
		Menor a 50 mg/kg de Peso corporal /día		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		No especifica	X		X													
Describir y comparar los límites permisibles del contenido de DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, instaurados por las ARPAVS de la Unión Europea y América.	Contenido de DEHP en DM (Límite permisible)	Menor 0.1%		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
		Mayor o igual a 0.1%																
		No especifica	X		X													
Identificar la población vulnerable reconocida por las ARPVS de	Población vulnerable	Neonatos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

la Unión Europea y América sobre el uso de dispositivos médicos con DEHP		Infantes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Pre-púberes		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Madres gestantes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conocer las manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad del DEHP en dispositivos médicos usados en la población vulnerable, reconocida por las ARPAVS de la Unión Europea y América.	Manifestaciones Clínicas	Anomalías reproductivas masculinas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Alteraciones en el sistema nervioso		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Alteraciones del metabolismo		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Cáncer		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Describir las estrategias preventivas frente al uso de dispositivos médicos con	Estrategias preventivas	Específica			X			X				X		X			X

DEHP empleados en la población vulnerable, de las ARPAVS de la Unión Europea y América.		No especifica	X	X		X	X		X	X	X		X		X	X	
--	--	----------------------	----------	----------	--	----------	----------	--	----------	----------	----------	--	----------	--	----------	----------	--

9.3 ANEXO 03: ESTUDIOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES CLINICAS	FUENTE /AÑO
Anomalías reproductivas masculinas	Dejucq-Rainsford N, Jégou B (3/2012)
	Gray LE (2011)
	Soto A (1993)
	Imperatore C, et al. 1998
Alteraciones en el sistema nervioso	Whyatt et al. (2012)
Alteraciones del metabolismo	Kluwe et al (1982)
	Huber et al (1996)
	Ross y Gurney (1998)
	Hardell et al. (1997)
Cáncer	Sugiura et al, 2002
	Kevy y Jacobsen, 1982
	Crocker et al, 1988
	Huber et al, 1996
	Jepsen et al., 2004).
	Jaakkola y colegas 1999
	Larsen et al.,2001
	Jung et al., 2013
Kimber et al, 2010)	

9.4 ANEXO 4: Estrategias Preventivas Internacionales



As outlined in the previous chapters, there is common agreement that the use of DEHP as plasticizer is of concern and scientific panels throughout the world recommended to limit its use.^{1,4,7.}

^{16, 24, 34, 39, 45, 46, 57, 58} Further more, there are nowadays a number of alternatives available, either using other plasticizers for PVC or completely different PVC-free materials.

A number of international, national and regional activities have resulted from that, partly with legislative action, in the health care sector as well as in a number of other industries, such as toys or food and beverages.

“The available reproductive and developmental toxicity data and the limited but suggestive human exposure data indicate that human exposures in this situation approach toxic doses in rodents, which causes the panel serious concern that exposure may adversely affect male reproductive tract development.”⁴⁶

Intal and national laws and guidelines:

1. In the EU-regulation No. 143/2011, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) is classified as toxic to the reproductive system. From January 21st 2015 onwards, the placing on the market and the use of DEHP without special permission will be prohibited.⁵⁹
2. The European Union recommends the use of other materials instead of DEHP-PVC for medical devices.⁵⁷
3. The European Community's regulation EC 1907/2006 “Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances” (REACH) came into force on June 1st, 2007. It classifies DEHP as substance of Very High Concern. Such substances are subject to authorization through the European Chemicals Agency (ECHA) in Helsinki.⁶⁰
4. According to EC directive 2007/47, medical devices containing DEHP have to be labelled accordingly (see Fig. 17).⁶¹
5. Effective August 2008, the United States Congress signed the Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) in which section 108 specified that as of February 10th, 2009, it is unlawful to manufacture for sale, offer for sale, distribute in commerce, or import any children's toy or child care article that contains concentrations of more than 0.1 % of DEHP, DBP, or BBP.
6. In January 2010, the Australian Consumer Affairs Minister Craig Emerson announced a ban on items containing more than 1% DEHP because of reproductive difficulties.⁶²
7. With regards to food packaging, the use of DEHP in food contact materials is already restricted under Commission Directive 2007/19/EC of 30 March 2007 relating to plastic materials and articles intended to come into contact with food and Council Directive 85/572/EEC laying down the list of simulants to be used for testing migration of constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs.
8. For food, PVC packaging which may or may not contain DEHP, has been either banned or restricted in a number of countries, including Canada, Spain, South Korea and the Czech Republic.⁶³
9. The German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) recommends using alternative products to DEHP-softened PVC medical devices for premature infants and new borns. BfArM also urges medical devices manufacturers to label products containing DEHP and put more effort into developing safer alternatives.⁶⁴
10. Similarly, the US Food and Drug Administration has issued an FDA Safety Assessment and a Public Health Notification urging health care providers to use alternatives to DEHP-containing devices for certain, vulnerable patients.¹⁶
11. Health Canada's scientific expert panel on DEHP recommended among others that storage bags used for the administration of lipophilic drugs, should not contain DEHP.⁶⁵ As well, Health Canada has proposed to prohibit the sale, advertisement, and importation of toys for children under three years of age and products for children under three years of age that are likely to be mouthed and contain DEHP.⁶⁶
12. Argentina, Austria, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Fiji, Finland, Germany, Greece, Italy, Japan, Mexico, Norway, and Sweden have restricted phthalates in children's toys.⁵⁸
13. The latest draft of the guideline 2002/95/EG RoHS on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment, the European Union has included DEHP into the list of prohibited substances.
14. Since 1st April 2005 cosmetic products containing DEHP shall not be supplied to consumers in the EU, in accordance with Commission Directive 2004/93/EC of 21st September 2004 amending Council Directive 76/768/EEC concerning cosmetic products.
15. The requirements of the Stockholm Convention for releases of dioxins and other by-product Persistent Organic Pollutants (furans, hexachlorobenzene and PCBs) are that each party shall, at a minimum reduce the total releases derived from anthropogenic sources of each of the chemicals ... with the goal of their continuing minimization and, where feasible, ultimate elimination.⁶⁷
16. Concerns about dioxin from garbage incineration led the Japanese government to enact a new container and wrapping materials law requiring producers to recycle waste products by the year 2000. The law prompted several major Japanese makers of household goods and cosmetics to announce timetables by which they would switch to polypropylene and other materials for various types of cosmetic, food and pharmaceutical packaging.⁶⁸
17. The Health Care Without Harm campaign is an international coalition of 420 organisations in 51 countries; organisations include hospitals and health care systems, medical professionals, community groups, health affected constituencies, labor unions, environmental and health organisations and religious groups. One of the goals of the campaign is to phase out the use of PVC and persistent toxic chemicals, and to build momentum for a broader PVC phase out campaign.⁷¹

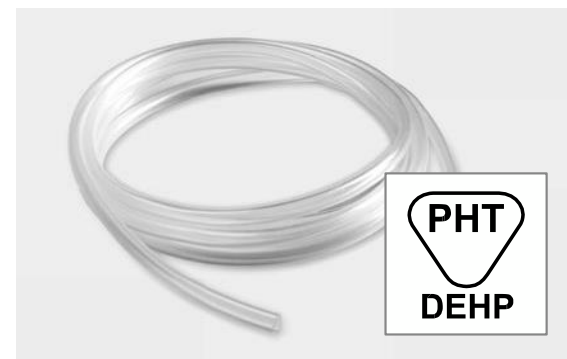
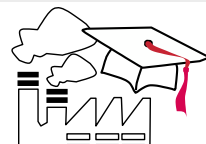


Fig. 17: According to EC-directive 2007/47⁶¹ medical devices containing DEHP have to be labelled accordingly.

Preventive strategies



1. In November 2011, the Food and Drug Administration (FDA) has revealed a new maximum allowable level (0.006 mg/l) for diethylhexyl phthalate (DEHP) in bottled water and manufacturers are required to monitor the levels.⁶⁹
2. The managed health-care provider Kaiser Permanente said it will no longer purchase intravenous solution bags made from PVC or that contain the plasticizer as part of its continuing effort to better protect the health and safety of the 8.9 million people who get care at its hospitals, doctors' offices and health-care facilities.⁷⁰
3. Kaiser Permanente, Miller Children's Hospital in Long Beach, Lucile Packard Children's Hospital at Stanford University, and John Muir Medical Center in Walnut Creek are phasing out PVC medical devices from NICUs.⁷¹
4. The Confederation for Environmental and Nature Conservation Germany (Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland), Health Care Without Harm (HCWH) and the European Academy for Environmental Medicine (EUROPAEM) have started the initiative "pollution-free hospital". The environmental organizations have called on the hospitals in Germany to forego PVC-containing medical devices.⁷² The Pediatric Clinic Glanzing of the Vienna Hospital Association is the first Neonatology Unit world wide to announce it will manage completely without PVC plastic.⁷¹
5. In Spain, over 60 municipalities have approved PVC phase-out measures. The same applies to Germany, where an increasing number of cities approved by their own statements avoid PVC in public buildings.⁵⁸
6. The OSPAR List of Chemicals for Priority Action includes several substances which are by-products of the production of chlorine and PVC, or additives in PVC: dioxins & furans, chlorinated paraffins, mercury and organic mercury compounds, lead and organic lead compounds, organic tin compounds, certain phthalates (DBP & DEHP).⁷³



Research and Industry

1. B. Braun has bought and further developed Di(2-ethylhexyl) terephthalate resp. Dioctyl terephthalate (DEHT or DOTP, resp.), a non-phthalate plasticizer with a different chemical structure. DEHT or DOTP is the only plasticizer known for flexible PVC which does not show any toxic side effects in tests (see Fig. 18).^{7,74}
2. Alternative plasticizers have been developed and manufactured by a growing number of chemical manufacturers. Comprehensive and thorough research is necessary before these plasticizers will be approved, such as TOTM/TEHTM and Hexamoll® DINCH.
3. A number of medical device companies including B. Braun have invested into research on other materials than DEHP-PVC for medical devices (see Fig. 19).

Further details on these three approaches are given below (p. 17-19 and Fig. 22).

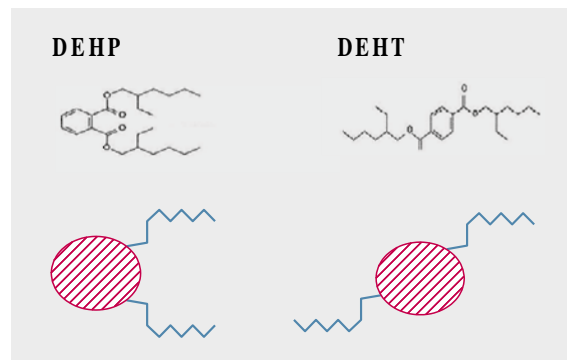


Fig. 18: DEHT means Di-(2-ethylhexyl)-terephthalate, also named DOTP (Dioctylterephthalate). The chemical structure is not identical to the one of DEHP.

Characteristics of the alternative plasticizer DEHT

Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT) is a general purpose non-phthalate plasticizer which is in commercial use since 1975. For example, Coca-Cola and other companies have used DEHT ever since for their bottles. Terephthalate is the „T“ in PET (see Fig. 20). As well, the toy industry heavily uses this plasticizer.

DEHT has been invented and produced by the Eastman Company, thus, one of its trade names is Eastman 168.

Toxicity profile of DEHT

DEHT has been studied in a wide variety of in vitro and in vivo studies on its toxicity profile. Acute toxicity studies on oral, dermal, and ocular exposure as well as inhalation have been conducted, with focus on acute, sub-acute and sub-chronic toxicity. All studies have shown an excellent toxicological profile.

Developmental toxicity tests revealed neither an alteration of male rat sexual differentiation during development nor an effect on male organ development. There was no estrogenic effect either. Tests for genotoxicity and mutagenicity were all negative. There was no effect upon tumor incidence and tumorigenicity and there was no induction of liver peroxisomes, which are regarded as sign for potential tumorigenicity.



Fig. 19: DEHP-free tubing



A GLP-conform toxicity study in male and female rats with continuous intravenous infusion of DEHT over 4 weeks showed that DEHT administered via IV infusion was tolerated systemically and locally without adverse effects up to and including 381.6mg/kg/day (NOAEL=381.6mg/kg×day). In particular, there were no effects on reproductive tissues/organs, kidneys, liver hepatocytes and peroxisomes, as known targets of DEHP-toxicity. A clinical study on 203 volunteers was conducted in order to test DEHT on its irritation skin potential.⁷⁵ DEHT was concluded to not be irritating, and did not induce contact sensitization.

These data indicate that DEHT (Eastman 168) plasticizer has a low order of acute toxicity, is essentially non-irritating, and is not likely to induce contact sensitization in humans.⁷⁶

- General purpose non-phthalate plasticizer
- In commercial use since 1975!
- Chemical name: bis(2-ethylhexyl) – 1,4-benzene dicarboxylate
synonyms: Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT)
Terephthalate is the "T" in PET of soda bottles



Fig. 20: PET soda bottles

Preventive strategies

Regulatory profile of DEHT

DEHT Eastman 168 has been thoroughly evaluated by several government agencies around the world and placed on approved lists.

- USA: recognized by the Food Contact Notification (FCN) for a Variety of Food Contact Applications⁷⁷
- European Union: European Food Safety Authority (EFSA) approval; SCENIHR review for use in medical applications. DEHT is not classified as CMR (carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction) by REACH.⁶⁰ Products not containing DEHP can be marked as DEHP-free with appropriate symbols.
- Germany: approved for use in plasticized PVC including beverage tubing, cap liners, and food wrap by the "Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), (German Institute for Risk Assessment)
- Switzerland: DEHT is not listed on Swiss toxic list, thus not considered as toxic
- Japan: Japan Hygienic PVC Association includes DEHT on its positive list



Environmental profile:

The solubility of DEHT in water is very low. In distilled water the solubility has been reported to be 0.4 µg/l. The aquatic toxicity data indicates that there were no acute or chronic effects for any species tested at concentrations at or near the water solubility limit of the material. One study also indicated no impact on survival at concentrations that were orders of magnitude above the solubility limit for the test conditions. Sub-lethal effects such as growth, reproduction, shell deposition, and egg hatchability were also not adversely impacted in any of the studies at the concentrations tested. Because DEHT would have a strong tendency to sorb to sediments in the aquatic environment, an OECD sediment-water chironomid toxicity test using spiked sediments was conducted to demonstrate that DEHT would not have caused adverse impacts to aquatic sediment dwelling organisms. The sediment test indicated that the EC50 was greater than the highest test concentration recommended by the method.

With regards to biodegradation, studies have shown that 37-56 % of the original DEHT was degraded in 28 days.

These studies indicate that DEHT is susceptible to both ultimate and primary degradation.⁷⁶

Further material for Medical Devices and Drug Containers

Bearing in mind the shortcomings of PVC, especially the sorption effects having an influence on the effectiveness and success of the therapy, other materials for medical devices and drug containers have been subject to research. More inert polymers like polyethylene terephthalate (PET) or polyamide (PA) result in a lower interaction.^{78,79} On the other hand, not every polymer is suitable for packaging of pharmaceuticals. Due to its rigid mechanical properties, PET for example can hardly be used for flexible tubes or bags.⁵¹

Considerations like these have also led to compound materials such as multi-layer foils, where the inner layer is made of polypropylene and further outer layers consist of polyethylene and polyester.



Fig. 21: DEHT has a positive regulatory profile

Sorption behaviour of polyethylene / polypropylene

Polyethylene (PE) and polypropylene (PP), both belonging to the class of polyolefines, are two such materials which have been proven suitable for manufacturing of IV containers. Following the European Pharmacopoeia⁸⁰ drug containers made from medical grade PE are free from plasticizers, additives and other compounds that may potentially migrate into the finished preparation. They are chemically inert and toxicologically safe.

As representative examples for the well known group of drugs exhibiting significant sorption to PVC, nitroglycerin and diazepam have been investigated for their sorption behaviour towards alternative plastics. For both drugs, PE and PP showed significantly lower sorption rates than standard PVC tubes (see Fig. 23).⁵¹

A number of further studies have shown that PE/PP exert the lowest sorption potential on drugs, compared to other plastics (see Fig. 23).^{81, 82, 83}

In general, modeling of the solution interaction properties of plastic materials used in pharmaceutical container systems has revealed that PP has the lowest binding propensity for drugs, followed closely by PE.⁸⁴

DEHP	DEHP causes reproductive and developmental damage in animal studies. These studies are plausibly relevant to human, especially male infants, children and pregnant and lactating woman.
BBP	Studies report reproductive toxicity in adult rats and developmental toxicity in rats and mice are assumed relevant to humans.
DBP	Studies report development toxicity among exposed rats and mice.
DINP	Child exposure via children's products is common and children may be exposed to 10- to 100-fold higher levels than adults by mouthing toys and other articles containing DINP. Quality of toxicological evidence is weaker than for DEHP.
DIDP	Children may have higher levels of exposure than adults if they mouth toys and other objects that contain DIDP.

Fig. 22: Risk of common plasticizers⁵⁶



Environmental effects of polyethylene / polypropylene

Most of the medical waste is nowadays subject to incineration. For example, in the UK, the "Landfill Directive" sets the rule that clinical waste may not be disposed on landfills, but needs to be incinerated. As outlined before, disposal of PVC via incineration is associated with the generation and dispersal of polychlorinated dibenzo[p]dioxins (PCDDs) and polycarbonated dibenzo-p-furans (PCDFs) into the environment, both of which are present in flue gases and ash.

Polyethylene and polypropylene, like all hydrocarbons, are burning very well. The only residues from complete combustion are carbon dioxide and water as combustion products, which are not toxic and do not pose any environmental risk.⁸⁵

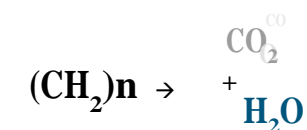


Fig. 23: PE and PP show lower sorption rates for drugs than