

**EVALUACIÓN QUIMIOINFORMÁTICA DE PLASTIFICANTES ALTERNATIVOS:
DISCORDANCIA ESTRUCTURA–PELIGRO E INCERTIDUMBRE EN LA SUSTITUCIÓN
QUÍMICA**

**CHEMINFORMATICS EVALUATION OF ALTERNATIVE PLASTICIZERS:
STRUCTURE–HAZARD DISCORDANCE AND UNCERTAINTY IN CHEMICAL
SUBSTITUTION**

Autores: ¹Nicolas Aurelio Cadme Morales, ²Verónica del Pilar Sánchez Alvear, ³Shirley Elizabeth Izurieta Romero y ⁴Elsa Lisseth Izurieta Romero.

¹ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6101-1116>

²ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6701-1834>

³ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6713-2911>

⁴ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9384-5421>

¹E-mail de contacto: nacadme9@gmail.com

²E-mail de contacto: veronicap.sancheza@docentes.educacion.gob.ec

³E-mail de contacto: shirley.izurieta@esPOCH.edu.ec

⁴E-mail de contacto: elsa.izurieta@unach.edu.ec

Afiliación: ¹*Autor Independiente, (Ecuador). ²*Colegio Luis A. Martínez, (Ecuador). ³*Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, (Ecuador). ⁴*Universidad Nacional de Chimborazo, (Ecuador).

Artículo recibido: 24 de Agosto del 2026.

Artículo revisado: 26 de Agosto del 2026.

Artículo aprobado: 26 de Agosto del 2026.

¹Licenciado en Ciencias de la Educación mención Ciencias Naturales y del Ambiente Biología y Química de la Universidad Central del Ecuador, (Ecuador). Maestro en Educación de la Neumann Business School, (Perú).

²Doctora en Bioquímica y Farmacia, graduada de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, (Ecuador). Magíster en Desarrollo de la Inteligencia y Educación, graduada de la Universidad Nacional de Chimborazo, (Ecuador). Magíster en Ciencias de la Educación mención Biología de la Universidad Nacional de Chimborazo, (Ecuador).

³Ingeniera en Biotecnología Ambiental, graduada de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, (Ecuador). Máster Universitario en Gestión Ambiental y Energética en las Organizaciones de la Universidad Internacional de la Rioja, (España).

⁴Ingeniera Industrial, graduada de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, (Ecuador). Máster Universitario en Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad Internacional de la Rioja, (España).

Resumen

Los plastificantes alternativos se emplean crecientemente para sustituir ftalatos sujetos a preocupación toxicológica, pero una diferencia estructural o la ausencia de clasificación regulatoria no garantizan una reducción del peligro. Se realizó una evaluación quimioinformática comparativa de 19 moléculas discretas, incluidos seis ftalatos de referencia y 13 alternativas. Se generaron fingerprints Morgan/ECFP4 y similitudes de Tanimoto, y se integraron ocho dimensiones de peligro humano y ambiental mediante una escala de cribado de 0 a 2. Cada alternativa se comparó con su ftalato estructuralmente más próximo; los datos faltantes se mantuvieron como incertidumbre explícita y se evaluaron mediante límites de sensibilidad, 50 000 configuraciones de ponderación por par y 20 000 escenarios globales. Solo DEHA frente a DEHP y ATBC frente a DBP conservaron una

mejora positiva bajo los límites de incertidumbre y alcanzaron cobertura comparativa suficiente. DEHA mostró la mayor robustez, mientras que ATBC presentó un trade-off asociado con toxicidad acuática. La asociación estructura-peligro observada en los pares con datos disponibles no fue estable al incorporar simultáneamente vacíos de evidencia y ponderaciones. Los resultados muestran que la similitud molecular no constituye un sustituto robusto de la evaluación de peligro y que una sustitución química sostenible debe integrar estructura, perfil de peligro y completitud de la evidencia, evitando interpretar la falta de datos como evidencia de seguridad.

Palabras clave: Plastificantes alternativos, Quimioinformática, Sustitución química, Similitud molecular, Evaluación de peligro, Incertidumbre.

Abstract

Alternative plasticizers are increasingly used to replace phthalates associated with toxicological concern, yet structural difference or the absence of a regulatory classification does not guarantee hazard reduction. A comparative cheminformatics assessment was conducted for 19 discrete molecules, including six reference phthalates and 13 alternatives. Morgan/ECFP4 fingerprints and Tanimoto similarities were generated, and eight human-health and environmental hazard dimensions were integrated using a 0–2 screening scale. Evidence was extracted hierarchically from regulatory and curated public resources, and unresolved endpoints were never scored as low hazard. Each alternative was compared with its structurally closest reference phthalate; missing data were retained as explicit uncertainty and evaluated through sensitivity bounds, 50,000 endpoint-weighting configurations per pair, and 20,000 global scenarios. Only DEHA versus DEHP and ATBC versus DBP retained positive improvement under the uncertainty bounds while also reaching sufficient comparative coverage. DEHA showed the greatest robustness, whereas ATBC exhibited a trade-off associated with aquatic toxicity. The structure–hazard association observed among pairs with available data was not stable when evidence gaps and endpoint weighting were incorporated simultaneously. The procedure therefore separated observed hazard differences from uncertainty due to unequal data availability. The findings show that molecular similarity is not a robust surrogate for hazard similarity. Sustainable chemical substitution should integrate molecular structure, hazard profile, and evidence completeness, and should not interpret missing information as evidence of safety.

Keywords: Alternative plasticizers, Chemoinformatics, Chemical substitution, Molecular similarity, Hazard assessment, Uncertainty.

Sumário

Os plastificantes alternativos são cada vez mais utilizados para substituir ftalatos associados a

preocupações toxicológicas, mas diferenças estruturais ou a ausência de classificação regulatória não garantem redução do perigo. Foi realizada uma avaliação quimioinformática comparativa de 19 moléculas discretas, incluindo seis ftalatos de referência e 13 alternativas. Foram gerados fingerprints Morgan/ECFP4 e similaridades de Tanimoto, e oito dimensões de perigo para a saúde humana e o ambiente foram integradas por meio de uma escala de triagem de 0 a 2. Cada alternativa foi comparada com o ftalato de referência estruturalmente mais próximo; os dados ausentes foram mantidos como incerteza explícita e avaliados mediante limites de sensibilidade, 50 000 configurações de ponderação por par e 20 000 cenários globais. Apenas DEHA em relação a DEHP e ATBC em relação a DBP mantiveram melhora positiva sob os limites de incerteza e alcançaram cobertura comparativa suficiente. DEHA apresentou a maior robustez, enquanto ATBC mostrou um trade-off relacionado à toxicidade aquática. A associação estrutura–perigo observada nos pares com dados disponíveis não permaneceu estável após a incorporação simultânea das lacunas de evidência e dos pesos dos endpoints. Os resultados indicam que a similaridade molecular não é um substituto robusto da avaliação de perigo e que a substituição química sustentável deve integrar estrutura molecular, perfil de perigo e completude das evidências, sem interpretar dados ausentes como evidência de segurança.⁷

Palavras-chave: Plastificantes alternativos, Quimioinformática, Substituição química, Similaridade molecular, Avaliação de riscos, Incerteza.

Introducción

Los plastificantes constituyen una clase diversa de aditivos empleados para modificar la flexibilidad, procesabilidad y desempeño mecánico de materiales poliméricos. Durante décadas, los ésteres de ácido ftálico han ocupado una posición predominante en numerosas aplicaciones industriales; sin embargo, la evidencia acumulada sobre

toxicidad reproductiva, actividad endocrina y efectos ambientales de determinados ortoftalatos ha impulsado restricciones regulatorias y su sustitución progresiva por adipatos, citratos, tereftalatos, sebacatos, trimelitados y otros compuestos de estructura diversa. La biomonitorización europea confirma, además, que la exposición a ftalatos y plastificantes sustitutos continúa siendo relevante para la evaluación de salud ambiental (Gerofke et al., 2024).

La sustitución de una sustancia de preocupación por otra químicamente diferente no garantiza, por sí sola, una reducción del peligro. Diversas alternativas presentan información toxicológica y ambiental considerablemente menos completa que los compuestos que sustituyen, mientras que para otras se han comunicado efectos endocrinos, reproductivos, sistémicos o ecotoxicológicos que cuestionan su consideración automática como opciones más seguras. Esta situación ha dado lugar al problema de las sustituciones lamentables, en las que la eliminación de una sustancia bien caracterizada conduce a la incorporación de otra cuyo perfil de peligro puede ser equivalente, diferente pero igualmente relevante o insuficientemente conocido (Bui et al., 2016; Qadeer et al., 2024).

La evaluación de alternativas químicas requiere considerar simultáneamente información estructural, efectos sobre la salud humana, ecotoxicidad y propiedades relacionadas con el destino ambiental. Los criterios de evaluación de alternativas de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos integran endpoints de toxicidad reproductiva y del desarrollo, mutagenicidad, toxicidad por dosis repetidas, toxicidad acuática, persistencia y bioacumulación, además del nivel de confianza asociado a la evidencia (U.S. EPA, 2011). De

manera concordante, GreenScreen diferencia explícitamente un resultado de bajo peligro de un endpoint con información insuficiente, debido a que la ausencia de evidencia no constituye evidencia de ausencia de peligro (Clean Production Action, 2018).

La estructura molecular también desempeña un papel relevante en la identificación y agrupamiento de posibles sustitutos. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria ha utilizado información estructural, clasificaciones regulatorias y otros criterios para identificar y priorizar ftalatos, sustancias estructuralmente relacionadas y compuestos de reemplazo empleados como plastificantes (EFSA CEP Panel, 2022). No obstante, la similitud estructural representa proximidad química y no una demostración directa de equivalencia toxicológica. Dos moléculas próximas pueden diferir en metabolismo, bioactividad o destino ambiental, mientras que sustancias estructuralmente distantes pueden compartir determinados perfiles adversos.

Las herramientas quimioinformáticas permiten examinar esta relación de forma reproducible. Los fingerprints de conectividad extendida describen ambientes y subestructuras moleculares mediante representaciones topológicas que permiten cuantificar la semejanza entre moléculas (Rogers & Hahn, 2010). Su combinación con bases públicas como PubChem y CompTox posibilita integrar identidad química, propiedades fisicoquímicas, toxicidad, bioactividad y destino ambiental dentro de un mismo marco analítico (Williams et al., 2017; Kim et al., 2021). Los estudios recientes han ampliado considerablemente la evaluación computacional de plastificantes. Li et al. (2026) desarrollaron una evaluación multicriterio que integró 15 endpoints de salud humana, ecotoxicidad y destino ambiental para

522 plastificantes, de los cuales 296 correspondieron a alternativas. Posteriormente, J. Li et al. (2026) desarrollaron modelos QSAR para seis especies acuáticas y realizaron predicción y priorización ecotoxicológica de 600 plastificantes. Estos avances muestran la capacidad de los métodos computacionales para analizar universos químicos extensos, pero dejan abierta una cuestión diferente: hasta qué punto la proximidad estructural entre una alternativa y un plastificante convencional coincide con una mejora del perfil de peligro y cuán estable es esa conclusión cuando la evidencia disponible es incompleta.

Esta cuestión es relevante porque una clasificación favorable basada únicamente en los endpoints disponibles puede beneficiar artificialmente a las sustancias menos estudiadas. De forma inversa, exigir información completa puede excluir alternativas potencialmente favorables por disponer de menor evidencia acumulada. Un enfoque de sustitución sostenible debe, por tanto, separar tres componentes: similitud molecular, diferencia observada de peligro e incertidumbre generada por los datos faltantes. El objetivo del presente estudio fue evaluar quimioinformáticamente un panel de plastificantes convencionales y alternativos mediante la integración de similitud estructural, evidencia toxicológica y ambiental e

incertidumbre por datos faltantes, con el propósito de cuantificar la discordancia estructura–peligro y determinar la robustez de las posibles mejoras asociadas a la sustitución química. Se planteó como hipótesis que una mayor similitud estructural con los ftalatos convencionales no necesariamente produciría una mayor similitud de peligro y que la incorporación explícita de los vacíos de evidencia modificaría la confianza con la que pueden priorizarse determinadas alternativas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio quimioinformático comparativo basado en información química, toxicológica y ambiental de acceso público. El procedimiento comprendió siete etapas: selección y normalización del panel; cálculo de descriptores y fingerprints; cuantificación de similitud estructural; extracción jerarquizada de evidencia; codificación de endpoints; comparación alternativa–referencia; y análisis de sensibilidad frente a datos faltantes y ponderación. La recopilación y consolidación de los datos se cerró el 22 de agosto de 2026. El estudio evaluó peligro intrínseco y propiedades de destino ambiental, pero no modeló concentraciones de exposición; por ello, los resultados se interpretaron como evaluación comparativa de peligro y robustez de sustitución, no como estimación cuantitativa de riesgo.

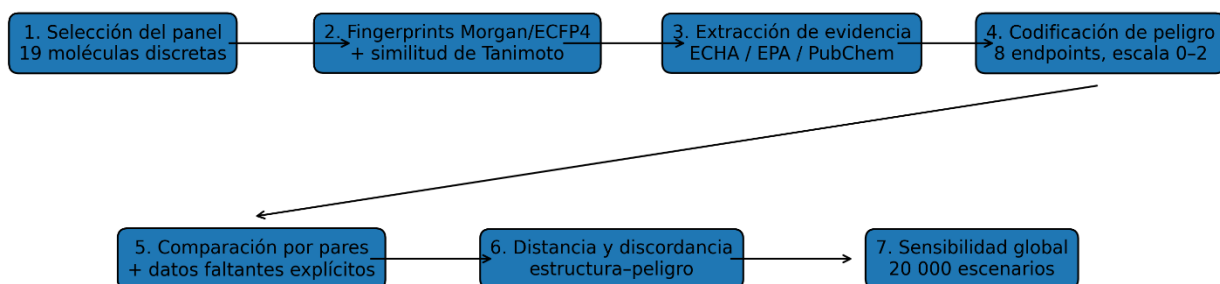


Figura 1. Flujo metodológico de la evaluación quimioinformática y del análisis de incertidumbre.

El panel estructural principal estuvo constituido por 19 moléculas discretas: seis ftalatos de referencia y 13 plastificantes alternativos. Los compuestos de referencia fueron dietil ftalato (DEP), dibutil ftalato (DBP), diisobutil ftalato (DIBP), bencil butil ftalato (BBP), bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP) y di-n-octil ftalato (DNOP). Las alternativas fueron bis(2-etilhexil) tereftalato (DEHT), bis(2-etilhexil) adipato (DEHA), diisobutil adipato (DIBA), dibutil adipato (DBA), dibutil sebacato (DBS), bis(2-etilhexil) sebacato (DOS), acetil tributil citrato (ATBC), tributil citrato (TBC), trietil citrato (TEC), tris(2-etilhexil) trimelitato (TOTM), 2,2,4-trimetil-1,3-pentanodiol diisobutirato (TXIB), dietilenglicol dibenzoato (DEGDB) y triacetina (GTA).

El panel se definió a partir de cuatro criterios: uso reconocido como plastificante o sustituto, representación de familias estructurales distintas, identidad molecular discreta y disponibilidad de información pública básica. DINP, DIDP, DINCH y aceite de soja epoxidado se mantuvieron como sustancias contextuales, pero se excluyeron de la matriz primaria de fingerprints por su carácter multiconstituyente o por la representación incompleta del producto comercial mediante una única estructura.

La identidad de cada compuesto se contrastó mediante nombre químico, número CAS, PubChem CID, fórmula molecular y SMILES. PubChem se utilizó como fuente principal de identidad y estructura, complementada con CompTox y ECHA/ECHA CHEM cuando fue necesario (Kim et al., 2021; Williams et al., 2017; European Chemicals Agency, 2026). Se calcularon peso molecular, MolLogP, área superficial polar topológica, aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno, enlaces rotables, anillos, anillos aromáticos, átomos

pesados, fracción de carbonos sp^3 y refractividad molar. Los cálculos se realizaron con RDKit 2025.09.4 (RDKit contributors, 2025). Para cada molécula se generó un fingerprint circular Morgan equivalente a ECFP4 utilizando parámetros definidos previamente: radio 2 y longitud de 2048 bits. La semejanza estructural se cuantificó mediante el coeficiente de Tanimoto (Rogers & Hahn, 2010). Se calculó la matriz completa de similitud de las 19 moléculas y cada alternativa se emparejó con el ftalato de referencia que presentó el mayor coeficiente.

$$T(A,B) = c/(a + b - c) \quad (1)$$

La evidencia se obtuvo mediante consulta dirigida de ECHA/ECHA CHEM, PubChem y EPA CompTox, complementada con evaluaciones regulatorias y literatura primaria cuando fue necesario. Las fuentes se organizaron jerárquicamente como: regulatorias u oficiales; bases curadas; estudios primarios revisados por pares; y predicciones computacionales. Para cada sustancia se examinaron clasificación CMR, toxicidad reproductiva, actividad endocrina, genotoxicidad, toxicidad del desarrollo y por dosis repetidas, toxicidad acuática, bioacumulación, persistencia, movilidad, logKow, solubilidad, presión de vapor, biodegradación y disponibilidad de información ToxCast/Tox21.

Un endpoint sin información interpretable permaneció como dato no resuelto y nunca se transformó en una categoría de bajo peligro. La comparación cuantitativa se basó en ocho dimensiones: toxicidad reproductiva, actividad endocrina, genotoxicidad, toxicidad del desarrollo, toxicidad por dosis repetidas, toxicidad acuática aguda, bioacumulación y persistencia. La toxicidad acuática crónica se

conservó descriptivamente, pero se excluyó del vector por cobertura insuficiente. La categoría CMR combinada tampoco se incorporó como variable independiente para evitar doble contabilización, y la movilidad se trató como propiedad de destino ambiental. La codificación de cada endpoint resuelto se aplicó mediante reglas previamente definidas en una escala

ordinal de cribado: 0 para evidencia explícita de bajo peligro o resultado negativo; 1 para preocupación moderada, limitada o mixta; y 2 para preocupación alta o evidencia regulatoria fuerte, adaptando la lógica de evaluación de alternativas de EPA (U.S. EPA, 2011). La ausencia de clasificación regulatoria o de datos no recibió automáticamente valor 0.

$$H(H_{rep}, H_{end}, H_{gen}, H_{dev}, H_{rd}, H_{aq}, H_{bio}, H_{pers}) \quad (2)$$

$$h_j \in \{0, 1, 2\} \quad (3)$$

Para un par alternativa–referencia con m endpoints resueltos en ambos compuestos se calculó una distancia euclidiana normalizada de peligro. La similitud de peligro se definió como uno menos la distancia. Debido a que una distancia indica diferencia, pero no su

dirección, se calculó además un índice de mejora, en el que los valores positivos favorecen a la alternativa y los negativos indican mayor preocupación respecto del referente.

$$D_H = \sqrt{[(1/m) \sum_{j=1}^m ((h_{(A,j)} - h_{(R,j)})/2)^2]} \quad (4)$$

$$S_H = 1 - D_H \quad (5)$$

$$I = (1/m) \sum_{j=1}^m (h_{(R,j)} - h_{(A,j)})/2 \quad (6)$$

La discordancia se definió como la diferencia absoluta entre la similitud estructural de Tanimoto y la similitud de peligro. Los valores crecientes representan mayor discrepancia entre proximidad química y perfil de peligro observado. La discordancia nunca se interpretó de forma aislada: el número de endpoints comunes y la completitud de la evidencia acompañaron su lectura.

$$D_{SH} = |T - S_H| \quad (7)$$

Los endpoints no resueltos se mantuvieron como desconocidos en el análisis observado y posteriormente se permitieron dentro de todo el rango 0–2. Se calcularon límites optimista y

conservador y un escenario central con valor 1. Una sustitución se clasificó como mejora robusta únicamente cuando el límite inferior del índice de mejora permaneció por encima de cero. Como regla de interpretación principal se requirió un mínimo de cuatro de los ocho endpoints resueltos simultáneamente en ambos miembros del par; los pares con menor cobertura se conservaron como exploratorios.

$$h_{NA} \in [0, 2] \quad (8)$$

Para comprobar que las conclusiones no dependieran de otorgar igual importancia a los endpoints, se generaron 50 000 vectores aleatorios de pesos mediante una distribución

Dirichlet (1,...,1) para cada par observable. Se obtuvieron mediana, percentiles 5 y 95 y proporción de configuraciones con mejora positiva. Adicionalmente se generaron 20 000 escenarios globales: en cada iteración los endpoints no resueltos adoptaron un valor de {0,1,2} bajo máxima ignorancia y los ocho pesos se extrajeron de Dirichlet (1,...,1). En

cada escenario se recalculó la correlación de Spearman entre similitud estructural y similitud de peligro para los 13 pares. La semilla reproducible fue 20260822. Este procedimiento se interpretó como análisis de sensibilidad y no como un modelo probabilístico de los valores verdaderos faltantes.

$$w \sim \text{Dirichlet}(1, \dots, 1), \sum_j w_j = 1 \quad (9)$$

$$I_w = \sum_{j=1}^m w_j (h(R, j) - h(A, j))/2 \quad (10)$$

En los pares con al menos un endpoint común se calculó exploratoriamente la correlación de Spearman entre similitud estructural y similitud observada de peligro. Debido al reducido número de pares y a la presencia de empates, la significación se evaluó mediante las 5040 permutaciones posibles para siete pares. Los cálculos estadísticos y simulaciones se ejecutaron con Python 3.13.5, NumPy 2.3.5 y SciPy 1.17.0. Se conservaron las identidades y SMILES, descriptores, matriz Tanimoto 19×19, evidencia por endpoint, codificación 0–2 y resultados de sensibilidad como archivos de soporte para reproducibilidad.

Resultados y Discusión

El panel principal estuvo conformado por 19 moléculas discretas, correspondientes a seis ftalatos de referencia y 13 plastificantes alternativos pertenecientes a siete familias. Esta desigualdad constituye un resultado relevante porque los plastificantes tradicionales sujetos a mayor escrutinio regulatorio disponen generalmente de una base de evidencia más extensa que varias sustancias utilizadas como sustitutos. Interpretar cada endpoint no informado como ausencia de peligro favorecería sistemáticamente a las sustancias menos estudiadas. La revisión de Qadeer et al. (2024) identificó vacíos importantes para varias

químicas. Los coeficientes Morgan/ECFP4 evidenciaron una amplia variación en proximidad estructural. Los valores oscilaron desde 0,220 para TXIB respecto de DIBP hasta 0,725 para TOTM respecto de DEHP. DEHT presentó también elevada similitud con DEHP (0,722), mientras ATBC y GTA mostraron valores de 0,341 y 0,265, respectivamente. La amplitud estructural contrastó con una marcada heterogeneidad de información. La completitud de la evidencia recopilada en la matriz amplia de extracción varió desde 17,6 % para DBA, DOS y TXIB hasta 88,2 % para ATBC. Entre los compuestos de referencia, DBP y DEHP alcanzaron 76,5 %, mientras DEP presentó 29,4 %. Esta métrica de completitud corresponde a los campos de evidencia recopilados y no debe confundirse con la cobertura del vector cuantitativo de ocho endpoints.

alternativas, mientras W. Li et al. (2026) mostró que la toxicidad acuática y otras dimensiones ambientales pueden modificar de manera importante una clasificación multicriterio. En la tabla 1, de las 13 alternativas, siete presentaron al menos un endpoint de peligro directamente comparable con su plastificante de referencia. Solo DEHA–DEHP y ATBC–DBP alcanzaron cuatro o más de los ocho endpoints del vector principal. Seis pares no dispusieron de ningún

endpoint simultáneamente resuelto y, por tanto, no tuvieron una distancia observada de peligro calculable. Entre los siete pares observables, la

relación entre similitud estructural y similitud de peligro no mostró correspondencia simple.

Tabla 1. *Panel químico, comparador estructural y completitud de la evidencia recopilada.*

Abrev.	Compuesto	Familia	Rol	Comparador	Tanimoto	Calidad	Compleitud	Endpoints críticos faltantes
DEP	Diethyl phthalate	phthalate	Referencia	—	—	Moderada	29,4%	5
DBP	Dibutyl phthalate	phthalate	Referencia	—	—	Alta	76,5%	2
DIBP	Diisobutyl phthalate	phthalate	Referencia	—	—	Alta	64,7%	4
BBP	Butyl benzyl phthalate	phthalate	Referencia	—	—	Alta	35,3%	5
DEHP	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	phthalate	Referencia	—	—	Alta	76,5%	3
DNOP	Di-n-octyl phthalate	phthalate	Referencia	—	—	Moderada	47,1%	3
DEHT	Bis(2-ethylhexyl) terephthalate	terephthalate	Alternativa	DEHP	0,722	Moderada	58,8%	4
DEHA	Bis(2-ethylhexyl) adipate	adipate	Alternativa	DEHP	0,553	Moderada	76,5%	3
DIBA	Diisobutyl adipate	adipate	Alternativa	DIBP	0,419	Baja	35,3%	5
DBA	Dibutyl adipate	adipate	Alternativa	DBP	0,452	Baja	17,6%	7
DBS	Dibutyl sebacate	sebacate	Alternativa	DBP	0,438	Moderada	29,4%	6
DOS	Bis(2-ethylhexyl) sebacate	sebacate	Alternativa	DEHP	0,538	Baja	17,6%	7
ATBC	Acetyl tributyl citrate	citrate	Alternativa	DBP	0,341	Alta	88,2%	2
TBC	Tributyl citrate	citrate	Alternativa	DBP	0,378	Baja	23,5%	6
TEC	Triethyl citrate	citrate	Alternativa	DEP	0,303	Moderada	29,4%	6
TOTM	Tris(2-ethylhexyl) trimellitate	trimellitate	Alternativa	DEHP	0,725	Moderada	41,2%	4
TXIB	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	diester glycol	Alternativa	DIBP	0,220	Baja	17,6%	6
DEGDB	Diethylene glycol dibenzoate	benzoate	Alternativa	DBP	0,412	Baja	29,4%	6
GTA	Triacetin	acetate ester	Alternativa	DIBP	0,265	Alta	76,5%	2

Fuente: Elaboración propia.

DEHA presentó similitud estructural intermedia respecto de DEHP (0,553), pero similitud de peligro de 0,339. ATBC, con menor similitud molecular frente a DBP (0,341), presentó similitud de peligro de 0,553. DEGDB y GTA mostraron coincidencia en su único endpoint común, pero esa mínima cobertura impide considerarlos equivalentes toxicológicamente. La correlación de Spearman exploratoria para los siete pares observables fue $\rho = -0,823$ y la prueba exacta de 5040 permutaciones produjo $p = 0,0286$. Este resultado no se interpretó como evidencia inferencial de una relación inversa general porque la disponibilidad de endpoints no fue aleatoria y el número de pares fue reducido. Los modelos ecotoxicológicos recientes de J. Li et al. (2026) también muestran que la peligrosidad de plastificantes alternativos es heterogénea entre especies y clases químicas, por lo que el abandono de la familia ortoftalato

no garantiza por sí mismo una reducción de peligro. En la figura 2 DEHA constituyó el resultado comparativo más sólido. Su similitud estructural con DEHP fue 0,553 y se dispuso de información simultáneamente interpretable para toxicidad reproductiva, desarrollo, dosis repetidas y persistencia. La distancia normalizada de peligro fue 0,661 y el índice de mejora observado alcanzó 0,625. La conclusión permaneció favorable cuando se incorporaron los datos faltantes: el intervalo de sensibilidad de la mejora fue 0,125–0,750. Incluso bajo el escenario diseñado para minimizar la ventaja de la alternativa, el límite inferior permaneció por encima de cero. En 50 000 configuraciones aleatorias de pesos, DEHA mantuvo un índice favorable en 100 % de los escenarios; la mediana ponderada fue 0,603 y los percentiles 5 y 95 fueron 0,508 y 0,815. Este hallazgo coincide parcialmente con evidencia

experimental reciente. Kühne et al. (2026) evaluaron DEHP, DEHT, DEHA y TOTM en neuro esferas humanas y observaron para

DEHA el perfil menos adverso dentro de las concentraciones ensayadas.

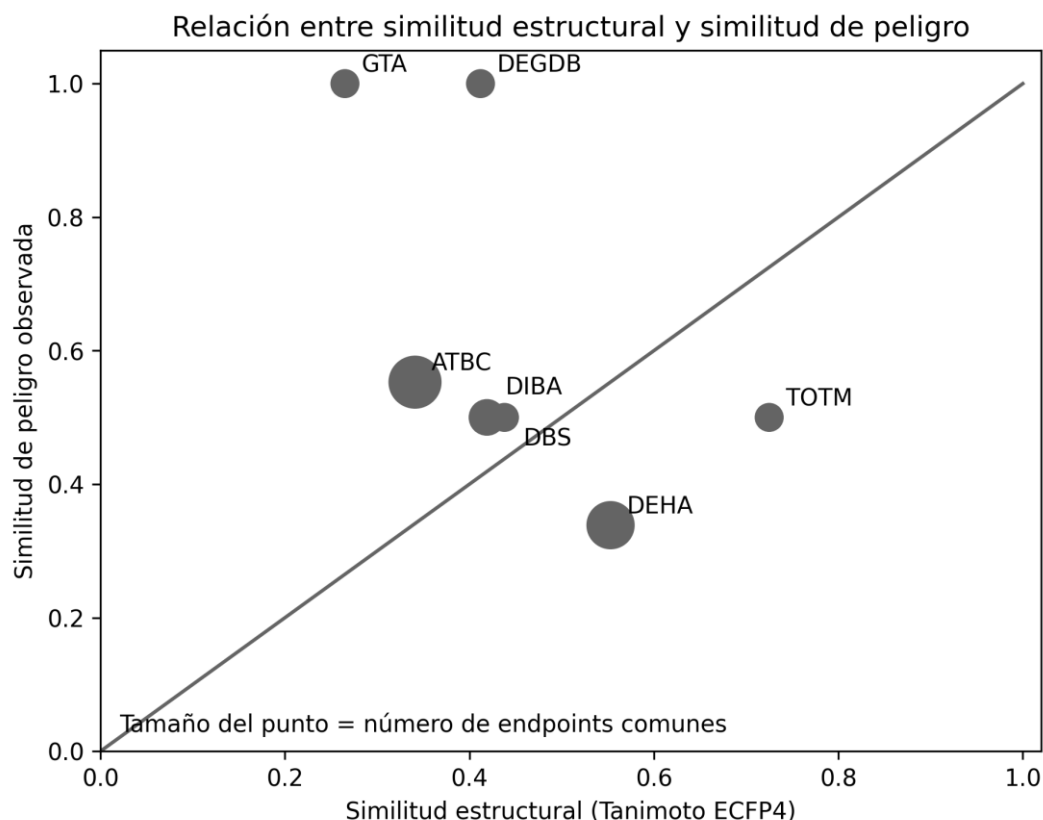


Figura 2. Relación entre similitud estructural y similitud de peligro en los pares con al menos un endpoint común; el tamaño del punto representa el número de endpoints comparables.

Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, Zhu et al. (2026) identificaron señales relevantes de hepatotoxicidad asociadas a DEHA. La coexistencia de ambos resultados externos ilustra que una alternativa puede mejorar respecto de un referente en varias dimensiones sin resultar inferior en todos los dominios posibles. Por ello, la expresión mejora robusta se limita al dominio y a los endpoints evaluados y no equivale a una declaración universal de inocuidad. ATBC presentó similitud estructural de 0,341 frente a DBP y cinco endpoints comunes: toxicidad reproductiva, desarrollo, toxicidad acuática

aguda, bioacumulación y persistencia. La distancia de peligro fue 0,447 y el índice de mejora observado 0,200. El intervalo frente a datos faltantes permaneció por encima de cero, 0,063–0,438, por lo que ATBC también fue clasificado como mejora robusta. Las ventajas observadas estuvieron acompañadas por una señal desfavorable en toxicidad acuática aguda. Esta compensación se reflejó en la sensibilidad a los pesos: ATBC mantuvo mejora positiva en 87,6 % de las 50 000 configuraciones, con mediana 0,221, percentil 5 de -0,102 y percentil 95 de 0,432. El compuesto continúa siendo

favorable bajo una amplia variedad de preferencias, pero puede dejar de serlo cuando la ecotoxicidad recibe ponderación dominante. Qadeer et al. (2024) ya habían destacado que varias alternativas no deben considerarse benignas por defecto. Asimismo, Lv et al. (2025) observaron efectos crónicos de

DEHP, DEHT y ATBC en lombrices, incluidos estrés oxidativo, alteraciones metabólicas y efectos reproductivos. Por tanto, ATBC representa una sustitución favorable condicionada por el dominio de peligro considerado.

Tabla 2. Sustituciones con evidencia comparativa suficiente (≥ 4 de 8 endpoints comunes).

Alternativa	Referencia	Endpoints comunes	Mejora observada	Límite inferior	Límite superior	Estabilidad por pesos	P5	P95
DEHA	DEHP	4	0,625	0,125	0,750	100,0%	0,508	0,815
ATBC	DBP	5	0,200	0,063	0,438	87,6%	-0,102	0,432

Fuente: Elaboración propia.

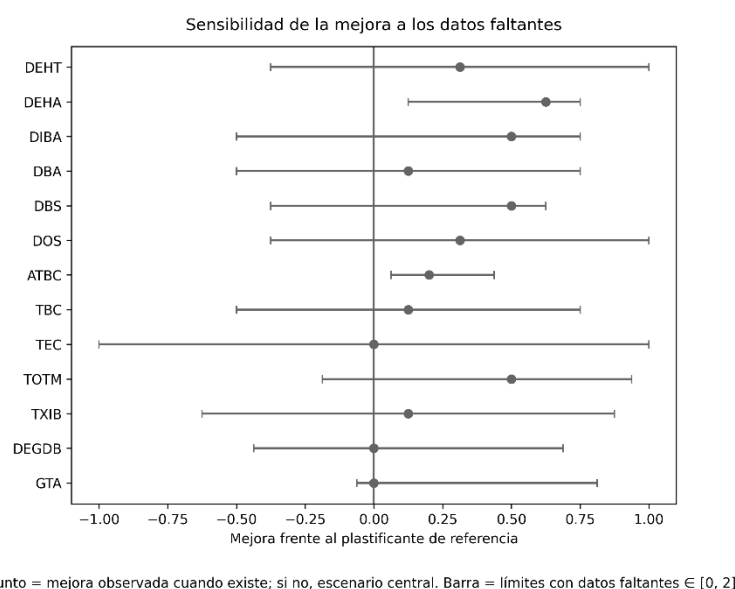


Figura 3. Sensibilidad de la mejora frente al plastificante de referencia. Las barras representan los límites obtenidos al permitir que los endpoints no resueltos adopten valores entre 0 y 2.

Fuente: Elaboración propia.

DEHT y TOTM presentaron las mayores similitudes estructurales con DEHP entre las alternativas evaluadas, 0,722 y 0,725, respectivamente. No obstante, la proximidad molecular no se tradujo en una comparación toxicológica igualmente bien resuelta. Para DEHT no se dispuso de endpoints del vector cuantitativo simultáneamente resueltos con DEHP bajo los criterios establecidos, mientras

TOTM presentó uno. La falta de endpoints comparables no indica igual, mayor o menor peligro: indica que la dirección de la sustitución no puede establecerse con confianza equivalente. Este resultado es coherente con la evidencia de que sustancias funcionalmente semejantes pueden producir jerarquías diferentes según el endpoint. Kühne et al. (2026) observaron respuestas distintas para

DEHP, DEHT, DEHA y TOTM en procesos de neurodesarrollo. Así, una elevada similitud topológica no debe utilizarse como sustituto de evidencia toxicológica. La discordancia observada entre similitud estructural y similitud de peligro fue 0,214 para DEHA–DEHP y 0,212 para ATBC–DBP. Otros pares mostraron valores numéricamente superiores, como DEGDB–DBP (0,588) y GTA–DIBP (0,735), pero ambos dependieron de un único endpoint común y se mantuvieron como resultados exploratorios. DIBA, DBS y TOTM

presentaron mejoras observadas positivas, pero sus límites derivados de datos faltantes incluyeron cero. En consecuencia, pasaron de una apariencia favorable en el análisis por casos disponibles a una condición indeterminada al considerar la incertidumbre completa. Este cambio demuestra por qué una alternativa con baja cobertura no debe recibir una clasificación favorable simplemente por falta de datos. La priorización ecotoxicológica de J. Li et al. (2026) tuvo precisamente como motivación la magnitud de estos vacíos de información.

Tabla 3. *Análisis estructura–peligro de las 13 alternativas.*

Clase	Indeterminada	Mejora robusta	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada	Mejora robusta	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada
Límites de mejora	-0,375 a 1,000	0,125 a 0,750	-0,500 a 0,750	-0,500 a 0,750	-0,375 a 0,625	-0,375 a 1,000	0,063 a 0,438	-0,500 a 0,750	-1,000 a 1,000	-0,188 a 0,938	-0,625 a 0,875	-0,438 a 0,688	-0,063 a 0,813
Discordancia	—	0,214	0,081	—	0,062	—	0,212	—	—	0,225	—	0,588	0,735
Distancia	—	0,661	0,5	—	0,5	—	0,447	—	—	0,5	—	0	0
Mejora	—	0,625	0,5	—	0,5	—	0,2	—	—	0,5	—	0	0
Endpoints comunes	0	4	2	0	1	0	5	0	0	1	0	1	1
Tanimoto	0,722	0,553	0,419	0,452	0,438	0,538	0,341	0,378	0,303	0,725	0,22	0,412	0,265
Ref.	DEHP	DEHP	DIBP	DBP	DBP	DEHP	DBP	DBP	DEP	DEHP	DIBP	DBP	DIBP
Alt.	DEHT	DEHA	DIBA	DBA	DBS	DOS	ATBC	TBC	TEC	TOTM	TXIB	DEGDB	GTA

Fuente: Elaboración propia.

El análisis global de 20 000 escenarios evaluó simultáneamente los valores posibles de endpoints no resueltos y la importancia relativa de las ocho dimensiones. La mediana de Spearman fue $\rho = -0,115$, con percentiles 5 y 95 de -0,566 y 0,390. El 35,8 % de los escenarios produjo valores positivos y el 63,5 % negativos. Este resultado modifica la interpretación de la correlación observada de -0,823. Aunque el análisis por casos completos sugirió una asociación inversa, la relación dejó de ser estable cuando se incorporó la incertidumbre. El estudio no demuestra que una mayor similitud estructural produzca sistemáticamente menor similitud de peligro; demuestra que, con la evidencia pública disponible, la similitud molecular no constituye un sustituto robusto de la evaluación de peligro. El enfoque

complementa los estudios de priorización masiva de W. Li et al. (2026) y J. Li et al. (2026). En lugar de producir otro ranking general, el análisis examina qué ocurre cuando una decisión concreta de sustitución se confronta simultáneamente con proximidad molecular, diferencia de peligro y completitud de la evidencia. Entre las 13 alternativas estudiadas, únicamente DEHA y ATBC combinaron una cobertura comparativa igual o superior al 50 % del vector principal con una mejora positiva bajo los límites de incertidumbre. Esto no significa que las restantes deban descartarse: en varias, la categoría indeterminada estuvo determinada principalmente por insuficiencia de evidencia y no por demostración de alta peligrosidad.

Tabla 4. *Síntesis estadística y de robustez del análisis.*

Métrica	Resultado	Base	Interpretación
Alternativas evaluadas	13	13 pares	Panel completo de alternativas discretas.
Pares con ≥ 1 endpoint común	7	13 pares	Cobertura mínima para distancia observada.
Pares con ≥ 4 endpoints comunes	2	13 pares	Umbral interno de $\geq 50\%$ del vector de 8 endpoints.
Pares sin endpoints comunes	6	13 pares	Solo permiten análisis de sensibilidad.
Sustituciones con mejora robusta	2	13 pares	Límite inferior de mejora > 0 .
ρ de Spearman observado	-0,823	7 pares	Resultado exploratorio.
p exacta de permutación	0,0286	5040 permutaciones	No sustituye el análisis global de incertidumbre.
ρ global — mediana	-0,115	20 000 escenarios	Asociación central bajo sensibilidad.
ρ global — P5	-0,566	20 000 escenarios	Límite inferior de sensibilidad.
ρ global — P95	0,390	20 000 escenarios	Límite superior de sensibilidad.
Escenarios con $\rho > 0$	35,8%	20 000 escenarios	Fracción de escenarios, no probabilidad inferencial.
Escenarios con $\rho < 0$	63,5%	20 000 escenarios	Fracción de escenarios, no probabilidad inferencial.
Discordancia observada mediana	0,214	7 pares	Desacople típico en pares observables.

Fuente: Elaboración propia.

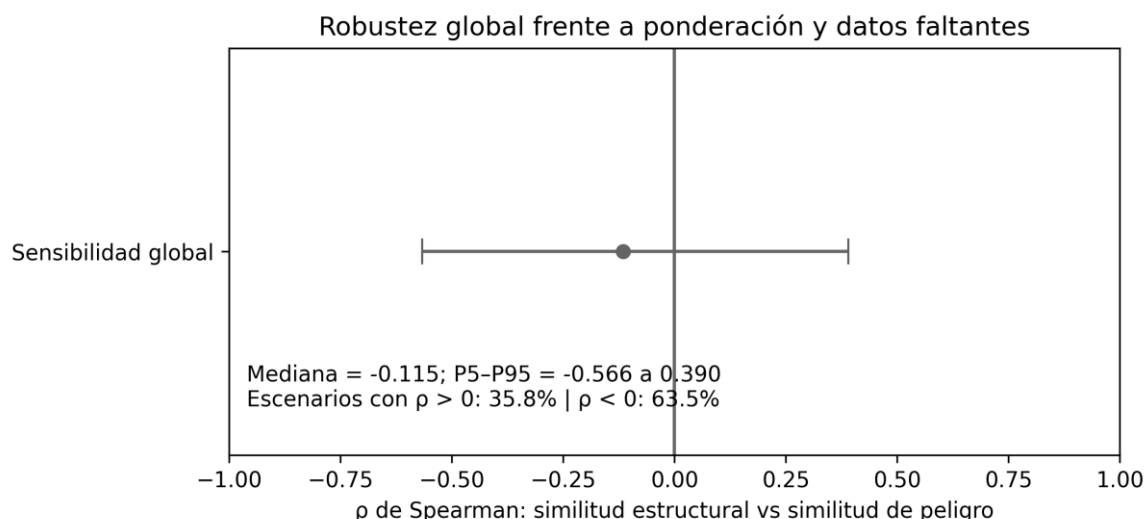


Figura 4. *Sensibilidad global de la asociación entre similitud estructural y similitud de peligro frente a datos faltantes y ponderación de endpoints.*

Fuente: Elaboración propia.

No demostrado como más seguro no equivale a demostrado como peligroso, del mismo modo que sin clasificación no equivale a sin peligro. Desde una perspectiva de sustitución sostenible, los resultados respaldan la integración de tres dimensiones: estructura molecular, perfil de peligro e incertidumbre de evidencia. La primera identifica proximidad química; la segunda determina si existe una mejora observable; y la tercera establece cuánta confianza puede depositarse en esa conclusión.

La omisión de cualquiera de ellas puede producir decisiones excesivamente optimistas. El estudio presenta limitaciones. La escala 0–2 es un sistema de cribado y no reemplaza una evaluación regulatoria completa; la cobertura fue desigual; no se incorporó exposición cuantitativa y, por tanto, se evaluó peligro y no riesgo; y las propiedades funcionales del plastificante dentro de matrices poliméricas específicas no fueron evaluadas experimentalmente. Además, los escenarios de

datos faltantes se diseñaron para explorar sensibilidad y no representan distribuciones probabilísticas de sus valores verdaderos.

Conclusiones

De los resultados obtenidos, de su análisis y de su discusión, se establecen las siguientes conclusiones. La similitud estructural entre un plastificante alternativo y un ftalato convencional no constituyó un indicador suficientemente robusto de similitud o mejora del perfil de peligro. La asociación observada entre estructura y peligro perdió estabilidad al incorporar conjuntamente datos faltantes y variación en la ponderación de endpoints. DEHA frente a DEHP y ATBC frente a DBP fueron las únicas sustituciones que combinaron cobertura comparativa suficiente con una mejora que permaneció positiva bajo los límites de incertidumbre.

DEHA presentó la mayor robustez, mientras ATBC mantuvo un trade-off asociado con toxicidad acuática. DEHT y TOTM mostraron elevada semejanza molecular con DEHP, pero evidencia toxicológica comparativa insuficiente. La proximidad química, por tanto, puede apoyar el agrupamiento y la selección de comparadores, pero no sustituye la evaluación de peligro. El tratamiento explícito de los datos faltantes evitó que los plastificantes menos estudiados fueran clasificados artificialmente como alternativas de bajo peligro.

Seis de los 13 pares no presentaron endpoints comunes y solo dos alcanzaron al menos la mitad de las dimensiones del vector principal. Una sustitución química sostenible debe integrar estructura molecular, perfil de peligro y completitud de la evidencia. El procedimiento desarrollado ofrece un marco reproducible para identificar mejoras potencialmente robustas, reconocer trade-offs y distinguir la ausencia de

evidencia de una verdadera demostración de bajo peligro.

Referencias Bibliográficas

- Bui, T., Giovanoulis, G., Cousins, A., Magnér, J., Cousins, I., & De Wit, C. (2016). Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Science of the Total Environment*, 541, 451–467. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.036>
- Clean Production Action. (2018). GreenScreen® for Safer Chemicals: Hazard Assessment Guidance (Version 1.4). Clean Production Action. <https://www.greenscreenchemicals.org/assets/method>
- EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP). (2022). Identification and prioritisation for risk assessment of phthalates, structurally similar substances and replacement substances potentially used as plasticisers in materials and articles intended to come into contact with food. *EFSA Journal*, 20(5), 7231. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7231>
- European Chemicals Agency. (2026). Information on chemicals / ECHA CHEM. Consultado el 22 de agosto de 2026. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals>
- Gerofke, A., Lange, R., Vogel, N., Schmidt, P., Weber, T., David, M., Frederiksen, H., Baken, K., Govarts, E., Gilles, L., Rodriguez Martin, L., Martinsone, Ž., Santonen, T., Schoeters, G., Scheringer, M., Domínguez-Romero, E., Esteban López, M., Castaño Calvo, A., Koch, H. M., ... Kolossa-Gehring, M. (2024). Phthalates and substitute plasticizers: Main achievements from the European human biomonitoring initiative HBM4EU. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 259, 114378. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114378>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2021). PubChem

- in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388–D1395.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Kühne, B., Klose, J., Seeger, B., Illa, M., Muñoz-Torrero, D., Koch, K., Fritsche, E., & Barenys, M. (2026). Developmental neurotoxicity evaluation of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and three alternative plasticizers in human neurospheres. *Environment International*, 207, 110005.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.110005>
- Li, W., Liu, Y., Tu, K., Zhang, J., Li, J., Zhang, X., & Yu, Y. (2026). Usage analysis and multicriteria alternative assessment of alternative plasticizers: Are they safer alternatives? *Environmental Science & Technology*, 60(11), 8472–8481.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.5c14676>
- Li, J., Liang, W., Niu, L., Liu, L., Zhao, Z., Wang, X., Wu, F., & Zhao, X. (2026). Filling ecotoxicity data gaps for plasticizers via an integrated framework: Toxicity prediction, prioritization, and hazardous concentration derivation. *Environmental Science & Technology*, 60(31), 21480–21494.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.6c01604>
- Lv, H., Mu, B., Xu, H., Li, X., Yao, X., Wang, Q., Yang, H., Ding, J., & Wang, J. (2025). Do emerging alternatives pose similar soil ecological risks as traditional plasticizers? A multi-faceted analysis using earthworms as a case study. *Journal of Hazardous Materials*, 487, 137298.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.137298>
- Qadeer, A., Anis, M., Warner, G. R., Potts, C., Giovanoulis, G., Nasr, S., Archundia, D., Zhang, Q., Ajmal, Z., Tweedale, A. C., Wang, K., Wang, P., Ren, H., Jiang, X., & Wang, S. (2024). Global environmental and toxicological data of emerging plasticizers: Current knowledge, regrettable substitution dilemma, green solution and future perspectives. *Green Chemistry*, 26, 5635–5683.
<https://doi.org/10.1039/D3GC03428C>
- RDKit contributors. (2025). RDKit: Open-source cheminformatics (Version 2025.09.4) [Computer software]. Zenodo.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18098214>
- Rogers, D., & Hahn, M. (2010). Extended-connectivity fingerprints. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(5), 742–754.
<https://doi.org/10.1021/ci100050t>
- U.S. Environmental Protection Agency. (2011). Design for the Environment Program Alternatives Assessment Criteria for Hazard Evaluation (Version 2.0). U.S. EPA.
<https://www.epa.gov/saferchoice/alternative-s-assessment-criteria-hazard-evaluation>
- Williams, A., Grulke, C., Edwards, J., McEachran, A., Mansouri, K., Baker, N., Patlewicz, G., Shah, I., Wambaugh, J. F., Judson, R. S., & Richard, A. M. (2017). The CompTox Chemistry Dashboard: A community data resource for environmental chemistry. *Journal of Cheminformatics*, 9, 61.
<https://doi.org/10.1186/s13321-017-0247-6>
- Zhu, Y., Fu, G., Wang, Z., Ding, J., & Guo, J. (2026). DEHA-induced hepatotoxicity identified from screening food packaging non-phthalate plasticizers: An integrative computational, multi-omics, and experimental exposure study. *Chemico-Biological Interactions*, 436, 112185.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2026.112185>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © Nicolas Aurelio Cadme Morales, Verónica del Pilar Sánchez Alvear, Shirley Elizabeth Izurieta Romero y Elsa Lisseth Izurieta Romero.

Declaraciones éticas y editoriales del artículo
Contribución de los autores (Taxonomía CRediT) Nicolas Aurelio Cadme Morales: conceptualización de la investigación, diseño metodológico, desarrollo del proceso investigativo, análisis formal de los datos, redacción del borrador original del manuscrito, revisión crítica del contenido científico y supervisión general del estudio. Verónica del Pilar Sánchez Alvear: curación y organización de los datos, participación en la recolección de información, validación de los resultados obtenidos y elaboración de representaciones gráficas y visualización de los datos. Shirley Elizabeth Izurieta Romero: provisión de recursos académicos y materiales para el desarrollo del estudio, apoyo en la administración del proyecto investigativo y revisión editorial del manuscrito antes de su publicación. Elsa Lisseth Izurieta Romero: provisión de recursos académicos y materiales para el desarrollo del estudio, apoyo en la administración del proyecto investigativo y revisión editorial del manuscrito antes de su publicación.
Declaración de conflicto de intereses Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con la investigación presentada, la autoría del manuscrito ni la publicación del presente artículo.
Declaración de financiamiento La presente investigación no recibió financiamiento específico de agencias públicas, comerciales o de organizaciones sin fines de lucro. En caso de existir financiamiento institucional o externo, este deberá ser declarado explícitamente por los autores en esta sección.
Declaración del editor El editor responsable certifica que el proceso editorial del presente artículo se desarrolló conforme a los principios de integridad científica, transparencia y buenas prácticas editoriales. El manuscrito fue sometido a un proceso de evaluación mediante revisión por pares doble ciego, garantizando la confidencialidad de la identidad de los autores y revisores durante todo el proceso de dictamen académico. Asimismo, el editor declara que el artículo cumple con los criterios científicos, metodológicos y éticos establecidos por la revista.
Declaración de los revisores Los revisores externos que participaron en la evaluación del presente manuscrito declaran haber realizado el proceso de revisión de manera objetiva, independiente y confidencial. Asimismo, manifiestan que no mantienen conflictos de interés con los autores ni con la investigación evaluada, y que sus observaciones y recomendaciones se fundamentan exclusivamente en criterios científicos, metodológicos y académicos.
Declaración ética de la investigación Los autores declaran que la investigación se desarrolló respetando los principios éticos de la investigación científica, garantizando la confidencialidad de los datos y el respeto a los participantes del estudio. En los casos en que la investigación involucre seres humanos, los procedimientos deben ajustarse a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y a las normativas institucionales correspondientes.
Declaración sobre el uso de inteligencia artificial Los autores declaran que el uso de herramientas de inteligencia artificial, en caso de haberse utilizado durante el proceso de investigación o redacción del manuscrito, se realizó únicamente como apoyo técnico para mejorar la claridad del lenguaje o el análisis de información, manteniendo siempre la responsabilidad intelectual sobre el contenido del artículo. Las herramientas de inteligencia artificial no fueron utilizadas como autoras del manuscrito ni sustituyen la responsabilidad académica de los investigadores.
Disponibilidad de datos Los datos que respaldan los resultados de esta investigación estarán disponibles previa solicitud razonable al autor de correspondencia, respetando las normas éticas y de confidencialidad establecidas por la investigación.

