



Máster en prevención de riesgos laborales

Curso 2016-17

Trabajo Fin de Máster

Título: FORMALDEHÍDO Y
TOXICIDAD
REPRODUCTIVA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Tutor: Dr. Francisco Brocal Hernández

Alumna: María Planelles Asensio

Fecha de presentación: 8 de septiembre de 2017

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 2 |
| 1.- Introducción | 3 |
| 1.1.- Características físicoquímicas y propiedades del Formaldehído (FA)..... | 3 |
| 1.2.- Contexto laboral general. Aplicaciones y usos. | 3 |
| 1.3.- Contexto laboral sanitario/laboratorios..... | 5 |
| 1.4.- Características toxicológicas y efectos de la exposición a FA..... | 5 |
| 1.5.- Valoración de la exposición a FA. | 9 |
| 1.6.- Medidas preventivas generales | 12 |
| 2.- Justificación | 15 |
| 3.- Objetivos | 17 |
| 4.- Metodología | 18 |
| 5.- Resultados | 21 |
| 5.1. Número de artículos encontrados y seleccionados..... | 21 |
| 5.2. Artículos seleccionados..... | 23 |
| 5.2.1. Principales resultados de cada artículo..... | 23 |
| 5.2.2. Resumen de los resultados. | 30 |
| 5.3. Resultados de Nivel de Evidencia y Recomendaciones..... | 30 |
| 6.- Análisis de los resultados..... | 32 |
| 7.- Conclusiones | 35 |
| 8.- Limitaciones del estudio | 36 |
| 9.- Abreviaturas | 37 |
| 10.- Bibliografía | 38 |
| 11.- Anexos..... | 44 |

RESUMEN

El formaldehído (FA) es un contaminante químico presente en numerosas industrias y procedimientos de fabricación de materiales. En 2014, la International Agency for Research on Cancer (IARC) modificó la clasificación del FA a categoría 1B y como mutágeno a categoría 2A, y en consecuencia se produjeron ciertos cambios respecto a su etiquetado y manejo. A pesar de los efectos producidos tras la exposición al mismo, para las mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia y/o con deseo de descendencia existe la recomendación de evitar en lo posible la exposición al FA. Algunas publicaciones demuestran la asociación entre exposición a FA y efectos en la salud reproductiva, aunque otras no, por lo que existen resultados contradictorios. Los objetivos de nuestro trabajo fueron estudiar mediante una revisión bibliográfica sistemática, la evidencia científica, de los efectos reprotóxicos tras la exposición a FA.

En la mayoría de los artículos seleccionados entre PUBMED e IBECS, se concluye que la exposición laboral a FA es un factor importante con efectos en la salud reproductiva. El nivel de evidencia científica que predomina en los estudios revisados es el Nivel III (clasificación de la United States Agency for Health Care Research and Quality); grado B (clasificación de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Los principales efectos reprotóxicos extraídos de los artículos en humanos son el mayor riesgo de aborto espontáneo, bajo peso al nacer y aumento de tiempo hasta quedarse embarazada. En los artículos de animales in vitro encontramos alteraciones a nivel citotóxico, así como aumento de estrés oxidativo en las células germinales. En los artículos de cultivos celulares fueron las alteraciones a nivel molecular de las diferentes vías de reparación del ADN las que se describieron afectadas, así como también un aumento del estrés oxidativo tras la exposición a FA.

Palabras clave: Formaldehyde; pregnancy; reproductive effects; malformations; abortion; infertility.

1.- Introducción

1.1.- Características físicoquímicas y propiedades del Formaldehído (FA).

El FA es un compuesto químico que se presenta a temperatura ambiente en forma de gas volátil, incoloro, inflamable y con fácil polimerización a temperatura y presión normales.

Su fórmula química es CH_2O (ANEXO 1. Ficha internacional de seguridad del FA) [1, 2].

También es producido por el cuerpo humano y se encuentra de forma natural en el aire que respiramos. En soluciones acuosas se presenta como hidrato y tiende a polimerizarse. Su disolución en ella, con adición de metanol, recibe el nombre de formol o formalina.

A temperatura ambiente y con un contenido de 30% o más de la sustancia, los polímeros se precipitan, enturbiando la solución. Se descompone en metanol y monóxido de carbono a temperaturas superiores a 150°C . Bajo condiciones atmosféricas, la luz solar fotooxida con facilidad la sustancia a bióxido de carbono. Reacciona relativamente rápido con las sustancias traza de los contaminantes del aire y su vida media en el aire urbano es corta [1, 2].

1.2.- Contexto laboral general. Aplicaciones y usos.

El FA se utiliza en diferentes tipos de industrias, productos y servicios [3]:

- Fabricación de textiles, cuero y pieles (revestimientos plásticos en acabados textiles).
- Fabricación de resinas y adhesivos para la madera.
- Fabricación de productos de papel.
- Fabricación de lana de vidrio y lana de roca.
- Procesos de corte, mecanizado o molienda de metal.
- Fabricación de sustancias químicas y mezclas.
- **Ámbito sanitario:** desinfectante, conservante de muestras biológicas y cadáveres, fijador de muestras biológicas (tejidos).
- Fabricación de productos cosméticos y de cuidado personal.
- Forma parte de los siguientes productos: adhesivos, selladores, productos de revestimiento, rellenos, masillas, yesos, arcillas de modelado, tintas y tóneres, productos químicos de laboratorio, polímeros, combustibles, biocidas (desinfectantes, para el control de plagas), abrillantadores y ceras, productos de lavado y limpieza, productos

con materiales de plástico (embalaje y almacenamiento de alimentos, juguetes, teléfonos móviles) y de madera.

- Es posible que se produzca liberación al medio ambiente de esta sustancia.
 - o En ambientes cerrados procedente de muebles, materiales de construcción, materiales metálicos, de madera, de plástico, de cortinas, calzado, cuero, papel, cartón y equipos electrónicos, aunque con baja velocidad de liberación.
 - o En la combustión incompleta de diversos materiales orgánicos, así como en algunos materiales inorgánicos, como los plásticos y los polímeros.
 - o En el humo del tabaco.
- Casi un millón de personas en el mundo tienen exposición laboral a FA [3].

| Industry | Estimate |
|--|----------|
| Manufacture of furniture and fixtures, except primarily of metal | 179 000 |
| Medical, dental, other health and veterinary services | 174 000 |
| Manufacture of wearing apparel, except footwear | 94 000 |
| Manufacture of wood and wood and cork products, except furniture | 70 000 |
| Personal and household services | 62 000 |
| Construction | 60 000 |
| Manufacture of textiles | 37 000 |
| Iron and steel basic industries | 29 000 |
| Manufacture of fabricated metal products, except machinery | 29 000 |
| Manufacture of other non-metallic mineral products | 23 000 |
| Manufacture of machinery, except electrical | 20 000 |
| Manufacture of industrial chemicals | 17 000 |
| Manufacture of other chemical products | 17 000 |
| Manufacture of plastic products not classified elsewhere | 16 000 |
| Agriculture and hunting | 16 000 |
| Manufacture of paper and paper products | 13 000 |
| Printing, publishing and allied industries | 13 000 |
| Wholesale and retail trade and restaurants and hotels | 13 000 |
| Manufacture of transport equipment | 11 000 |
| Manufacture of electrical machinery, apparatus and appliances | 10 000 |
| Manufacture of footwear | 9 000 |
| Manufacture of glass and glass products | 8 000 |
| Research and scientific institutes | 7 000 |
| Non-ferrous metal basic industries | 6 000 |
| Manufacture of leather and products of leather or of its substitutes | 6 000 |
| Beverage industries | 4 000 |
| Manufacture of instruments, photographic and optical | 4 000 |
| Other manufacturing industries | 3 000 |
| Food manufacturing | 3 000 |
| Crude petroleum and natural gas production | 2 000 |
| Manufacture of rubber products | 4 000 |
| Financing, insurance, real estate and business services | 3 000 |
| Education services | 2 000 |
| Sanitary and similar services | 2 000 |
| Services allied to transport | 2 000 |
| Manufacture of miscellaneous products of petroleum and coal | 1 000 |
| Other industries | 2 000 |
| Total (all industries) | 971 000 |

Tabla 1. Exposición laboral a FA en miles de trabajadores [3].

1.3.- Contexto laboral sanitario/laboratorios.

En el ámbito sanitario el FA se utiliza principalmente para la fijación de muestras de tejidos humanos en los laboratorios de Patología de centros hospitalarios, fundamentalmente, y en menor cantidad, en consultas y quirófanos.

Este procedimiento consiste en la interrupción de los procesos de degradación que aparecen tras la muerte celular, pero conservando la arquitectura y composición del tejido tal y como se encontraba en el organismo vivo. De esta forma, se pueden estudiar diferentes muestras y analizar su morfología y arquitectura, empleando técnicas histoquímicas, inmunohistoquímicas y moleculares [4].

En los servicios de Patología hospitalarios se ha empleado como fijador tisular de forma universal, sin que hasta la fecha haya sido sustituido por fijadores alternativos. Esto es debido a que su precio es barato (si no se tienen en cuenta los costes derivados de las medidas de protección requeridas, de la gestión de residuos y de los efectos nocivos sobre la salud) y a que conserva correctamente, y durante mucho tiempo, las muestras biológicas, preservando adecuadamente la morfología celular y tisular [5, 6].

1.4.- Características toxicológicas y efectos de la exposición a FA.

El FA es un contaminante químico, que se define como aquella sustancia, orgánica o inorgánica, natural o sintética, la cual durante su fabricación, manejo, uso, transporte y almacenamiento puede incorporarse al aire en forma de polvo, humo, gas o vapor, con efectos irritantes, corrosivos, asfixiantes o tóxicos, y en cantidades que tengan probabilidades de dañar la salud de las personas que entran en contacto con ellas.

La principal vía de entrada del FA en el organismo es la vía inhalatoria, la absorción cutánea es reducida. Ocasionalmente, se han descrito casos de ingestión accidental, pero esta vía de entrada es muy poco frecuente.

Los efectos que puede producir sobre el organismo humano son diferentes si se trata de exposiciones agudas o crónicas [7].

Los efectos agudos pueden ser los siguientes:

- Irritativos en el sistema respiratorio.

- Irritativos para la piel pudiendo producir quemaduras graves.
- Irritativo ocular desde concentraciones muy bajas, pudiendo producirse quemaduras graves con ulceraciones, en caso de contacto directo por salpicaduras.

Si la exposición es crónica puede producir diferentes patologías:

- Reacción de hipersensibilidad de tipo alérgico (dermatitis o conjuntivitis alérgicas, asma bronquial) y, una vez producida la sensibilización, exposiciones de muy baja concentración pueden causar reacciones alérgicas severas de la piel, los ojos, el tracto respiratorio e incluso generalizadas como shock anafiláctico.
- En el Sistema Nervioso Central (SNC) puede producir efectos como irritabilidad, alteraciones del sueño, alteraciones de memoria, del equilibrio, fatiga, mareo, náuseas y dolor de cabeza.

En circunstancias graves puede producir colapso, edema pulmonar e incluso la muerte.

Si bien en el pasado fue considerado como carcinógeno de categoría 2, la IARC (International Agency for Research on Cancer), así como la 6ª ATP (Adaptación al Progreso Técnico), Reglamento (UE) nº605/2014 [8], que modifica, a efectos de la inclusión de indicaciones de peligro y consejos de prudencia en lengua croata y su adaptación al progreso técnico y científico, el Reglamento (CE) nº 1272/2008 [9] del Parlamento Europeo y del Consejo sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y reclasifica al FA, que estaba clasificado como cancerígeno de categoría 2, con la indicación de peligro H351 (se sospecha que provoca cáncer), a cancerígeno de categoría 1B con la indicación de peligro H350 (puede provocar cáncer).

Otra de las novedades de esta nueva clasificación de peligrosidad es que se ha incluido al FA como mutágeno de categoría 2, con la indicación de peligro H341 (se sospecha que provoca defectos genéticos).

PICTOGRAMA



Frases H

| | |
|-------------|--|
| H301 | Tóxico en caso de ingestión. |
| H311 | Tóxico en contacto con la piel. |
| H314 | Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. |
| H317 | Puede provocar una reacción alérgica en la piel. |
| H331 | Tóxico en caso de inhalación. |
| H341 | Se sospecha que provoca defectos genéticos. |
| H350 | Puede provocar cáncer. |

Tabla 2.- Pictograma y Frases H del FA [16].

En el Reglamento (UE) n°491/2015 de la Comisión de 23 de marzo de 2015 [10], por el que se modifica el Reglamento (UE) n°605/2014, se retrasó la entrada en vigor de las nuevas clasificaciones armonizadas, entre otras la del FA, hasta el 1 de enero de 2016. Por lo tanto, desde esa fecha, es de aplicación el Real Decreto (RD) 665/1997 sobre Protección de los trabajadores frente a los riesgos derivados de la exposición a agentes cancerígenos para el FA, el cual obliga a considerar varias cuestiones hasta ahora no contempladas en su manejo, por ejemplo, si la utilización del mismo no se lleva a cabo en un sistema cerrado, el nivel de exposición de los trabajadores se ha de reducir a un valor tan bajo como sea técnicamente posible. Así como también la sustitución del agente químico cancerígeno y mutágeno, como medida preventiva de mayor prioridad “siempre que sea técnicamente posible”.

La IARC concluyó en 2005 que había suficiente evidencia del potencial carcinógeno del FA en relación con el carcinoma nasofaríngeo [2, 11] y, estableció que respecto a los efectos relacionados con el desarrollo de leucemia existía una fuerte asociación, pero no suficiente, aunque estudios posteriores confirman esta asociación [12, 13]. En la citada publicación de la IARC se describen también algunos de los posibles mecanismos de citotoxicidad y genotoxicidad en la carcinogénesis inducida por FA en tejido nasosinusal, así como los mecanismos potenciales causales de patologías hematológicas [2].

Recientemente, se han publicado resultados de investigaciones que demuestran la asociación entre la exposición a FA y los daños que produce en el ADN de los trabajadores expuestos, mediante la identificación del contaminante, utilizando diferentes biomarcadores [14, 15].

Por otra parte, el cambio de mutágeno a categoría 2, hace que se tenga un mayor grado de preocupación porque se ha de considerar la posibilidad de que el FA puede inducir mutaciones hereditarias en las células germinales humanas, puesto que la clasificación esta categoría se basa en pruebas experimentales llevadas a cabo con mamíferos, en algunos casos, in vitro, obtenidas a partir de ensayos de mutagenicidad en células somáticas de mamífero in vivo, para analizar los efectos genotóxicos en células somáticas de mamífero, siempre que estén corroborados por resultados positivos de ensayos de mutagenicidad in vitro [16].

También hay que tener en cuenta que, en la NTP 414 sobre Reproducción [17] y en la NTP 881 sobre Regulación UE sobre productos químicos (IV). Reglamento CLP: peligros para la salud y para el medioambiente [18], viene recogida la definición de “tóxico para la reproducción”; definido éste como el efecto adverso sobre la función sexual y la fertilidad de hombres y

mujeres adultos, y sobre alteraciones en los descendientes, como malformaciones, bajo peso al nacer, parto prematuro, mutaciones en células germinales de los descendientes y, también, efectos sobre la lactancia. Aunque se han observado discretas alteraciones hormonales en mujeres expuestas laboralmente a mezclas de solventes orgánicos entre los que se encontraba el FA [19], hay pocas referencias al respecto de la transferencia de productos químicos a la leche de madres laboralmente expuestas [20]. Pese a la creciente preocupación de la exposición laboral al FA en madres lactantes [21], en las fichas técnicas del FA consultadas no aparece ninguna frase de riesgo o de consejo de prudencia que lo relacionen con la lactancia (Frasas R 33, R 64, H 362 y P263).

El FA es rápidamente destruido en plasma y tejidos, por lo que se cree que es muy improbable que el FA inhalado o en contacto con la piel se transfiera de la madre al lactante a través de la leche materna, pero podría ocurrir en lugares de trabajo con altos niveles de exposición como son los laboratorios de Patología. Debido a ello, varios organismos creen prudente que las mujeres en periodo de lactancia sean relevadas de puestos de trabajo que impliquen altos niveles de exposición al FA [20].

Sin embargo, en las NTP relacionadas con la reproducción femenina y masculina [22, 23] se describe un listado de agentes químicos con toxicidad reproductiva, pero en la última actualización, el FA no está incluido en ninguna de ellas.

A pesar de todo, en la literatura científica, existen publicaciones respecto a la toxicidad reproductiva en mujeres y hombres expuestos, habiéndose descrito en algunos estudios la asociación entre trabajadoras expuestas al FA y una historia reproductiva de aborto espontáneo, malformaciones fetales, muerte intraútero y crecimiento intrauterino retardado (CIR) [24, 25]. Además, se ha descrito asociación entre la exposición a FA y la afectación en la fertilidad en hombres [26].

En los documentos de la IARC se describe esta posible asociación desde el año 1992, aunque con resultados contradictorios y, por tanto, no concluyentes.

Como consecuencia de todo ello, las recomendaciones y advertencias de peligrosidad para trabajadoras en edad fértil con deseo de descendencia, embarazadas o en periodo de lactancia expuestas al FA no están claramente establecidas.

1.5.- Valoración de la exposición a FA.

Los Límites de Exposición Profesional (LEP) del INSHT (2017) fijan para el FA, como valor límite ambiental, para exposiciones de corta duración un VLA-EC de 0,3 partes por millón (ppm) (0,37 mg/m³) [27]. Este VLA-EC coincide con el propuesto por la American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). Ambos están basados en su efecto irritativo agudo. Pero no todas las organizaciones ni todos los países coinciden en el VLA [28].

| EU-countries | TWA (8 hrs) | | STEL (15 min) | | References |
|-------------------------|-------------|-------------------|---------------|-------------------|-----------------------------------|
| | ppm | mg/m ³ | ppm | mg/m ³ | |
| Austria | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.6 | GKV (2011) |
| Belgium | | | 0.3 | 0.38 | Belgium (2014) |
| Denmark | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | BEK (2011) |
| Finland | 0.3 | 0.37 | 1 | 1.2 | Finland (2012) |
| France | 0.5 | | 1 | | INRS (2012) |
| Germany (AGS) | 0.3 | 0.37 | 0.6 | 0.74 | BAUA (2006) |
| Germany (DFG) | 0.3 | 0.37 | 0.6 | 0.74 | DFG (2015) |
| Hungary | | 0.6 | | 0.6 | Hungary (2000) |
| Ireland | 2 | 2.5 | 2 | 2.5 | HSA (2011) |
| Latvia | | 0.5 | | | n.a. |
| Norway | 0.5 | 0.6 | 1 | 1.2 | Norway (2011) |
| Poland | | 0.5 | | 1 | Poland (2002) |
| Spain | | | 0.3 | 0.37 | INSHT (2010) |
| Sweden | 0.3 | 0.37 | 0.6 | 0.74 | SWEA (2011) |
| The Netherlands | | 0.15 | | 0.5 | NED (2007) |
| United Kingdom | 2 | 2.5 | 2 | 2.5 | HSE (2011) |
| Non-EU-countries | | | | | |
| Australia | 1 | 1.2 | 2 | 2.5 | Safe Work Australia (2011) |
| Canada (Ontario) | | | 1 | | Ontario Ministry of Labour (2013) |
| Canada (Québec) | | | 2 | 3 | IRSST(2010) |
| China | | | | 0.5 | n.a. |
| Japan | 0.1 | 0.12 | | | JSOH (2015) |
| New Zealand | 0.5 | | 1 | | HS (2013) |
| | 0.33* | | | | |
| Singapore | | | 0.3 | 0.37 | n.a |
| South Korea | 0.5 | 0.75 | 1 | 1.5 | n.a |
| Switzerland | 0.3 | 0.37 | 0.6 | 0.74 | SUVA (2015) |
| USA (NIOSH) | 0.016 | | 0.1 | | NIOSH (2007) |
| USA (OSHA) | 0.75 | | 2 | | OSHA (2006) |

Tabla 3. Recommendations. SCOEL/REC/125 Formaldehyde [28].

Concentraciones de 1-2,5 ppm irritan ojos, nariz y garganta, de 10 a 20 ppm causa dificultad respiratoria, sensación de quemazón a nivel de nariz, garganta y tos, de 25 a 30 ppm produce daño severo que puede derivar en neumonitis y edema pulmonar. Por último, una concentración mayor de 100 ppm podría causar la muerte [4].

| Concentración (ppm) | Efecto / síntomas |
|---------------------|---|
| 0,05-1 | Respiratorios: a estos niveles no se ha superado el umbral de olor para que produzca efecto irritante |
| 1,1-2,5 | Oculares: irritación de conjuntiva, dolor, epifora, visión borrosa. Respiratorios: irritación de nariz, garganta, tos. Neurofisiológicos: cefalea. Piel: irritación y prurito, fisuras, alteración en el color de las uñas, dermatitis de contacto. Inmunológicos: hipersensibilidad, dermatitis alérgica, bronquitis asmática. |
| 2,6-20 | Oculares: daños en la córnea e iris con pérdida de visión, inflamación de retina y nervio óptico. Respiratorios: disnea y tos. |
| 20,1-50 | Respiratorios: bronquitis asmática, irritación de vías aéreas bajas. |
| 50,1-100 | Respiratorios: edema pulmonar, neumonía. Neurológicos: pérdida de conciencia, coma. |
| >100 | Muerte |

Tabla 4. Efectos de la exposición a FA en estado gaseoso en diferentes concentraciones [4].

Además, se ha descrito la existencia de cierta tolerancia y adaptación a los efectos irritativos de la exposición a FA que aparece después de 10 minutos de contacto directo, sin equipos de protección individual (EPI). El desarrollo de esta tolerancia a los efectos agudos puede dar una falsa sensación de seguridad lo que puede influir en la no utilización de EPIs [29].

En la tabla 5 se muestran los diferentes tipos de actividades que presentan exposición a FA y los resultados de concentraciones de FA (ppm) medidos en diferentes empresas [30].

| Actividad/Empresa | Concentraciones (ppm) |
|---|-----------------------|
| Curtidos | 0,09-4,00 |
| Soldadura térmica | 0,02-0,03 |
| Resinas fenólicas | 0,05-0,30 |
| Fundiciones | 0,09-1,25 |
| Fabricación de muebles | 0,20-0,33 |
| Oficinas (decoración) | 0,19-0,33 |
| Edificios (reformas) | 0,60-1,20 |
| Hospitales (limpieza/desinfección) | 0,01-1,62 |
| Hospitales (anatomía patológica laboratorio) | 0,08-6,90 |
| Hospitales (anatomía patológica archivo muestras) | 0,22-0,36 |
| Hospitales endoscopias | 0,01-0,08 |
| Hospitales autopsias sala | 0,07-8,40 |
| Hospitales autopsias archivo muestras | 1,10-1,60 |
| Prácticas disección de cadáveres | 0,38-2,94 |
| Aire urbano | 0,02-0,04 |

Tabla 5. Resultados obtenidos de concentración de FA en aire en diferentes estudios ambientales [30]

En Higiene Industrial, el control de la exposición se basa en la determinación del contaminante en aire y las diferentes técnicas analíticas pueden clasificarse en dos grupos, atendiendo al tipo de captación. Pueden ser de captación activa que utilizan una bomba que aspira el aire hacia el muestreador, mientras que los de captación pasiva se basan en el proceso de difusión de los gases para captar el contaminante [30].

Algunas de las técnicas de análisis y métodos directos se describen brevemente a continuación:

- Método de cromatografía líquida de alta resolución mediante captación activa con sílica gel impregnado con hidroclorehidrato de 2,4 dinitrofenilhidracina.
- Método espectrofotométrico de captación activa mediante la sal disódica del ácido 4,5 dihidroxinaftaleno-2,7-disulfónico (ácido cromotrópico).
- Método colorimétrico mediante captación pasiva (por difusión) mediante la sal disódica del ácido 4,5 dihidroxinaftaleno-2,7-disulfónico (ácido cromotrópico).
- Método de cromatografía líquida de alta resolución mediante captación pasiva (por difusión) con 2,4 dinitrofenilhidrazina-filtro de fibra de vidrio.
- Método de tubo indicador con reactivo sólido (tubo colorimétrico), por los que pasa un determinado volumen de aire contaminado, y cuyo interior alberga un lecho impregnado con una sustancia que, al entrar en contacto con el FA, reacciona cambiando de color. La determinación de la concentración del FA en aire se produce al medir la longitud de la mancha sobre la escala graduada en ppm [30].

1.6.- Medidas preventivas generales

El INSHT en colaboración con las Comunidades Autónomas, ha elaborado un portal dedicado a situaciones de trabajo con exposición potencial a agentes químicos peligrosos. Está orientado a ofrecer información útil, desde el punto de vista de la prevención de riesgos laborales, que facilite la definición de las medidas preventivas adecuadas y está basado en las disposiciones que establece el RD 374/2001 y en la guía para la evaluación y prevención de los riesgos presentes en los lugares de trabajo relacionados con los agentes químicos.

Debe tenerse en cuenta que, dependiendo de la actividad que se desarrolle en el lugar de trabajo, de su organización y de la distribución del espacio, la realización de tareas iguales o similares a las que se describen pueden comportar riesgos de exposición a otros agentes químicos con

origen en otras tareas diferentes que se realicen en el mismo local por el mismo u otro trabajador o del propio lugar de trabajo y sus instalaciones.

Para prevenir la exposición a FA es necesario reducir al mínimo posible su presencia en el puesto de trabajo, proteger al trabajador frente a salpicaduras y contactos directos con la piel y establecer un plan de formación e información del personal que lo maneja, evitando la existencia de fuentes de contaminación innecesarias, como los recipientes abiertos y/o eliminar rápidamente los derrames.

Deben realizarse procedimientos de trabajo adecuados, evitando la evaporación y la formación de aerosoles manteniendo los recipientes cerrados. La utilización de vitrinas con encerramiento y aspiración forzada reduce la presencia de FA, siendo preferible a la utilización de extracciones localizadas móviles, que también son recomendables en casos concretos [30].

Por otra parte, una adecuada renovación general del aire colabora a la minimización de las concentraciones residuales.

La utilización de EPI implica el establecimiento de un programa para su adecuada gestión, desde la decisión de su utilización, hasta la formación e información a los usuarios y debería tenerse en cuenta, especialmente la legislación existente al respecto, RD 2016/425 de comercialización [29] y RD 773/1997 de disposiciones mínimas de seguridad y salud para su utilización, no olvidándose nunca el carácter de “última protección” que tienen [31].

Los EPI recomendados para trabajar con FA son los que protegen de contacto dérmico y de salpicaduras como gafas de protección, que deben ser de montura integral con ocular panorámico, adaptables al rostro, estancas frente a gases y vapores (y a partículas menores de 5 micras). Deben tener tratamiento anti-empañamiento. Guantes preferentemente de nitrilo, de butilo o de neopreno que cumplan la norma de protección frente a microorganismos y agentes químicos. En caso de ser necesaria la utilización de otros equipos como delantales, batas o manguitos deben ser también resistentes a la permeación al FA.

Si se pretende evitar completamente la inhalación de vapores, debe recurrirse a la utilización de equipos de protección respiratoria. Pueden ser adaptadores faciales tipo máscara completa, o bien media máscara. Estos equipos estarán provistos de filtros mixtos comercializados específicamente para FA y siempre teniendo en cuenta las limitaciones en cuanto a la concentración. Son adecuados los filtros tipo BP (B2P2 o BP3) [30].

En caso de inhalación de cantidades importantes, habría que trasladar al trabajador a una zona con aire limpio y mantener en reposo. En caso de contacto con la piel, lavar o ducharse con agua abundante durante un mínimo de 15 minutos. En caso de contacto con los ojos enjuagar con agua abundante o solución salina durante 15 minutos. En caso de ingestión, no se debe inducir el vómito ni realizar un lavado gástrico. Si se ha contaminado la ropa, sustituirla inmediatamente por ropa limpia. En todos los casos, se debe registrar e informar al superior jerárquico correspondiente donde se ha producido la exposición accidental, para cumplimentar la Comunicación de Accidente de Trabajo (CAT).

Las tareas que impliquen manejo del FA han de ser llevadas a cabo por personal capacitado con formación específica y sujeto a valoración periódica de la misma.



2.- Justificación

La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL), determina el cuerpo básico de garantías y responsabilidades preciso para establecer un adecuado nivel de protección de la salud de los trabajadores frente a los riesgos derivados de las condiciones de trabajo e impone ciertas obligaciones empresariales que van, desde la evaluación de los riesgos hasta la adopción de medidas preventivas que pueden afectar a la fuente, a la propagación y a la protección personal.

Siendo el FA un contaminante químico que puede producir efectos adversos en los trabajadores expuestos, el RD 374/2001 tiene por objeto, en el marco de la Ley 31/1995, establecer las disposiciones mínimas para la protección de los trabajadores contra los riesgos derivados o que puedan derivarse de la presencia de agentes químicos en el lugar de trabajo o de cualquier actividad con agentes químicos.

Por otra parte, la legislación española contempla la posibilidad de la adaptación y apoyo al trabajador especialmente sensible, como es el caso de la mujer embarazada, a riesgos presentes en su puesto de trabajo. Además, el artículo 6 de la Ley 31/1995 de PRL determina la necesidad de evaluación de la naturaleza, grado y duración de las trabajadoras en situaciones de embarazo. Para el caso del FA, la evaluación de la exposición implica la monitorización ambiental, tras lo cual y una vez conocida la concentración del contaminante ambiental, la valoración del riesgo requiere el uso de criterios de evaluación, lo que supone la comparación de los resultados obtenidos con los VLA límite para cada contaminante.

También es de aplicación el RD 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y que en la medida en que sea técnicamente posible, el empresario evitará la utilización en el trabajo de agentes cancerígenos o mutágenos, en particular mediante su sustitución por una sustancia, una mezcla o un procedimiento que, en condiciones normales de utilización, no sea peligroso o lo sea en menor grado para la salud o la seguridad de los trabajadores.

Sin embargo, todavía no se ha encontrado una sustancia sustitutiva del FA que de los mismos resultados y, teniendo esto en cuenta para trabajadores especialmente sensibles, con deseo de descendencia, embarazadas y/o en periodo de lactancia, no existen VLA límite definidos, tan sólo la recomendación de evitar la exposición.

Además, encontramos una gran dispersión de la literatura científico-tecnológica en torno a la relación entre la exposición a FA y la toxicidad reproductiva, ya que se incluyen estudios en personas con exposición laboral y no laboral al FA, estudios con animales in vitro e in vivo y estudios con cultivos celulares, todos ellos con conclusiones, a veces contradictorias.

En la tabla 6 quedan reflejados algunos de los daños o alteraciones sobre el feto que pueden ocurrir con la exposición a diferentes agentes químicos, entre los que encontramos el FA [32].

| Riesgo específico | Actividad, características y momento de la exposición | Daños o alteraciones sobre la trabajadora embarazada cuyo riesgo se incrementa o puede incrementarse | Daños o alteraciones sobre el feto cuyo riesgo se incrementa o puede incrementarse |
|---|---|--|---|
| Plomo y derivados | | | Paladar hendido, defectos en el tubo neural, bajo peso de nacimiento |
| Óxido de etileno | Laboratorios | | Aborto espontáneo, parto prematuro, parto posttérmino |
| Óxido nítrico | | | Aborto espontáneo |
| Anestésicos | Personal sanitario | | Aborto espontáneo |
| Tetracloroetileno | | | Esquizofrenia, aborto espontáneo |
| Disolventes | | | Malformaciones congénitas, digestivas y orales |
| Ácidos alifáticos | | | Paladar hendido |
| Disolventes orgánicos | | | Malformaciones congénitas, cardíacas (septo ventricular) y del tracto urinario |
| Tolueno | | | Aborto espontáneo |
| Xileno | | | Aborto espontáneo |
| Formalina | | | Aborto espontáneo |
| Éteres del glicol | | | Malformaciones congénitas, defectos en tubo neural, anomalías múltiples, labio leporino |
| Disolventes oxigenados (ésteres, cetonas, aldehídos, ...) | | | Malformaciones orales congénitas |
| Disolventes clorados | | | Malformaciones orales congénitas |
| Derivados del petróleo | | | Malformaciones orales congénitas |
| Fármacos antitumorales | Personal sanitario (medicina, farmacia, enfermería) | | Malformaciones, aborto espontáneo, fallecimiento fetal, embarazo ectópico |
| Fármacos antibióticos | Personal de farmacia | | Aborto espontáneo |
| Biocidas | Exposición primer trimestre embarazo | | Paladar hendido |

Tabla 6. “Síntesis de la evidencia científica relativa a los riesgos laborales en trabajadoras embarazadas 2000-10” [32].

3.- Objetivos

Objetivo principal:

El objetivo de este trabajo es estudiar la evidencia científica de la asociación existente entre exposición a FA y toxicidad reproductiva.

Objetivos específicos:

Estudiar si existen diferencias entre los estudios en humanos con exposición laboral y no laboral al FA respecto a los efectos de la toxicidad reproductiva.

Estudiar si existen diferencias entre los estudios en humanos y estudios en animales y/o cultivos celulares respecto a los efectos de la toxicidad reproductiva del FA.



4.- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados entre 1992-2017 (última fecha consultada 1 de junio de 2017), y que estuvieran escritos tanto en español como en inglés. El año 1992 se tomó como referencia por ser en el que por primera vez en un documento de la IARC se describió que el FA podría estar relacionado con alteraciones en la reproducción [3]. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE, a través de PUBMED y el Índice Bibliográfico de Ciencias de la Salud (IBECS).

Para la búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores (tabla 7).

| | Descriptores |
|---------|--|
| MEDLINE | Formaldehyde AND pregnancy Formaldehyde AND abortion Formaldehyde AND breast-feeding Formaldehyde AND fertility Formaldehyde AND infertility Formaldehyde AND malformations Formaldehyde AND mutagenic Formaldehyde AND reproductive effects Formaldehyde AND sexual alterations Formaldehyde AND teratogenicity Formaldehyde AND toxicity |
| IBECS | Formaldehído AND toxicidad |

Tabla 7. Descriptores y ecuación de búsqueda

En la base de datos de IBECS solo encontramos resultados utilizando las palabras clave “Formaldehído” y “toxicidad”, no encontrando resultados con las palabras clave utilizadas en la base de datos de MEDLINE (PUBMED).

Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión (Tablas 8 y 9), se seleccionaron artículos para posteriormente realizar una lectura sistemática.

| Variables | Criterios de inclusión |
|----------------------|---|
| Población | Humanos. Animales. Cultivos celulares. |
| Artículos publicados | Desde 1992 hasta 2017 |
| Tipo de estudio | Observacionales analíticos. Metanálisis. Retrospectivos. Experimentales. Casos y controles. |

Tabla 8. Criterios de inclusión

| Variables | Criterios de exclusión |
|------------|--|
| Duplicados | En dos bases de datos o en la misma base de datos, pero en diferentes búsquedas. |
| Idioma | Otros idiomas que no fuera inglés o español. |

Tabla 9. Criterios de exclusión

Tras la búsqueda y selección de artículos por su título y resumen, se analizó la pertinencia de su inclusión en el estudio, viendo si se adecuaba el objetivo del estudio analizado y las conclusiones a nuestro objetivo.

Se obtuvieron los artículos completos a través de la Biblioteca del Hospital General Universitario de Alicante.

Para analizar los mismos aspectos en todos los artículos se elaboró un protocolo de recogida de datos que resumía la información acerca de las características más importantes del artículo y permitía una lectura sistematizada: título, autores, revista, año de publicación, idioma, objetivo del estudio, características de la muestra estudiada, procedimiento, resultados y conclusiones de cada estudio (ver ficha analítica ANEXO 2).

Para analizar el nivel de evidencia científica pueden utilizarse diferentes escalas, así mismo, para establecer los grados de las recomendaciones en diferentes guías de práctica clínica.

Las definiciones de los niveles de evidencia científica (EC) que utilizamos fueron los de la United States Agency for Health Care Research and Quality [37] y para la clasificación de las recomendaciones utilizamos la escala que la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) propuso a partir de los anteriores niveles [38].

| Nivel | Tipo de EC |
|-------|---|
| IA | La EC procede de metanálisis de ensayos clínicos autorizados |
| IB | La EC procede de al menos un ensayo clínico aleatorizado |
| IIA | La EC procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar |
| IIB | La EC procede al menos de un estudio experimental bien diseñado |
| III | La EC procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles |
| IV | La EC procede de documentos u opiniones de comités de expertos y / o experiencias clínicas de autoridades de prestigio |

Tabla 10. Niveles de evidencia científica. United States Agency for Health Care Research and Quality [37].

| Grado | Recomendación |
|---------------------------------|--|
| A (Niveles de EC IA, IB) | Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de EC globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica |
| B (Niveles de EC IIA, IIB, III) | Requiere disponer de estudios metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C |
| C (Nivel de EC IV) | Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad |

Tabla 11. Recomendaciones de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [38].

5.- Resultados

5.1. Número de artículos encontrados y seleccionados.

Las tablas 12 y 13, muestran el número total de artículos encontrados y seleccionados, tanto en PUBMED como en IBECS, dependiendo de las palabras de búsqueda.

| Palabras de búsqueda | Nº artículos encontrados PUBMED | Nº artículos seleccionados PUBMED |
|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Formaldehyde AND pregnancy | 182 | 3 |
| Formaldehyde AND abortion | 30 | 3 |
| Formaldehyde AND breast-feeding | 3 | 2 |
| Formaldehyde AND fertility | 16 | 3 |
| Formaldehyde AND infertility | 20 | 2 |
| Formaldehyde AND malformations | 163 | 6 |
| Formaldehyde AND mutagenic | 130 | 6 |
| Formaldehyde AND reproduction effects | 143 | 2 |
| Formaldehyde AND teratogenicity | 21 | 5 |
| Formaldehyde AND toxicity | 118 | 0 |
| TOTAL | 826 | 32 |

Tabla 12. Resultados de búsqueda en PUBMED.

| Palabras de búsqueda | Artículos encontrados IBECS | Artículos seleccionados IBECS |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Formaldehído AND toxicidad | 12 | 4 |

Tabla 13. Resultados de búsqueda en IBECS.

El esquema de búsqueda de bibliografía, descrito en la Figura 1, mostró 838 artículos en total entre las dos bases de datos, 826 en PUBMED y 12 en IBECS, tras excluir aquellos duplicados y tras la lectura del título y el resumen, excluimos 794 por no ajustarse a nuestros objetivos planteados.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, analizamos un total de 36 artículos.

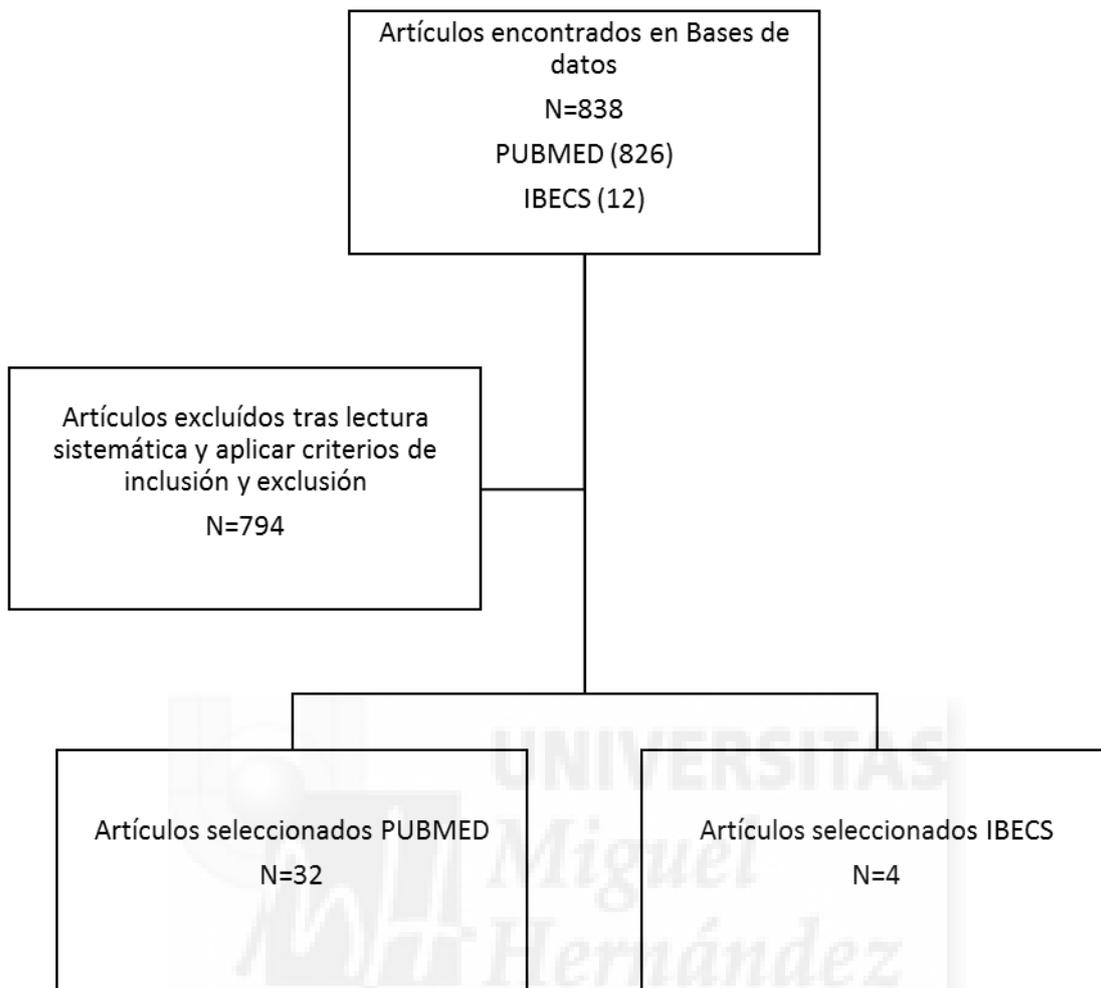


Figura 1. Esquema de búsqueda de bibliografía.

5.2. Artículos seleccionados.

El análisis de los artículos seleccionados permitió establecer una subclasificación en cuanto al tipo de estudio y muestra utilizado en cada uno de ellos, que sirvió para realizar un análisis posterior de los resultados de una manera más estructurada.

De los artículos encontrados en PUBMED obtuvimos un total de 18 artículos cuyas muestras eran humanos. El tipo de estudio en estos artículos fue de tipo metanálisis (6) y de casos y controles (6). También encontramos estudios de tipo retrospectivo (3) y con cuestionarios (3).

Los artículos con muestras estudiadas de tipo animal fueron 9, de los cuales 1 fue de tipo metanálisis y 8 de tipo casos y controles.

En los estudios de cultivos celulares (5) predomina el tipo de estudio de casos y controles.

De los 4 artículos encontrados en IBECS, eran todos de tipo retrospectivo y realizados en humanos.

5.2.1. Principales resultados de cada artículo.

Collins et al (2001) realizó un metanálisis en el que se concluye que la mayoría de los estudios epidemiológicos estudiados muestran una asociación entre exposición a FA con aborto espontáneo (riesgo meta-relativo=1,4; IC 95% 0,9-2,1). Sin embargo, no encontraron evidencia de riesgo aumentado de aborto espontáneo entre los trabajadores expuestos a FA (riesgo meta-relativo=0,7; IC 95% 0,5-1,0). Por otra parte, los estudios experimentales y del metabolismo analizados indican que el impacto en la reproducción no es dependiente de los niveles de FA. Como conclusión, encuentran improbable que la exposición a FA produzca alteraciones en la reproducción [24].

Xu et al (2017) realizó un estudio de casos y controles, analizando si las concentraciones altas de FA en plasma existían en mujeres con historia de aborto y qué variables socio-demográficas contribuían con mayor riesgo entre las mujeres chinas. Los niveles en plasma de FA fueron significativamente mayores en mujeres con aborto ($0,0944 \pm 0,0105$ vs $0,0239 \pm 0,0032 \mu\text{g/mL}$, $P < 0,001$). El estudio multivariante mostró que niveles altos de FA (odds ratio [OR]: 8.06, 95% Intervalo de confianza [IC] 4,56-13,09) es factor independiente y asociado con alto riesgo de aborto. Los niveles de FA fueron mayores en mujeres que tuvieron aborto que en las que tuvieron parto a término, y altos niveles de FA fueron factor de riesgo independiente de aborto.

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas de exposición entre las profesiones laborales estudiadas [34].

Sin embargo, en 2016 un estudio realizado por Grajewski et al., concluyó que en Estados Unidos el Centro del control de Enfermedades y prevención contestó a más de 200 solicitudes de información entre los años 2009 y 2013 de trabajadoras con dudas a cerca de si su profesión podría afectar a su embarazo. El 41% eran mujeres trabajadoras relacionadas con la salud y el 18% trabajadoras en laboratorios. Las solicitudes de información ante determinadas exposiciones a agentes químicos concretos (disolventes 14%, gases anestésicos 10%, formaldehído 7%) fueron las más frecuentemente demandadas [21].

Wang et al., (2012) estudió la posibilidad de si la exposición laboral paterna a FA podría tener reprotoxicidad (tiempo hasta quedarse embarazada, aborto espontáneo, parto prematuro antes de 37 semana, bajo peso al nacer (<2500 gr), malformaciones congénitas (cardíacas, espina bífida, paladar hendido, dislocación de cadera)) y obtiene como resultados que un riesgo aumentado significativo de Tiempo hasta quedarse embarazada $P=0,034$; odds ratio, 2.828;95% IC, 1,081-7,406. Riesgo aumentado de aborto espontáneo $P=0,021$; odds ratio, 1,916;95%IC, 1,103-3,329 en mujeres de los trabajadores expuestos a FA. Toxicidad reproductiva debida a FA es dosis dependiente. Este estudio epidemiológico se añade a las evidencias de que la exposición paterna a FA tiene efectos adversos para la reproducción [26].

Haffner et al (2015) realizaron un metanálisis en el que concluyeron que los resultados de la mayoría de los estudios analizados sugerían evitar la exposición a FA durante el embarazo, lo cual reduciría el riesgo relativo de bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y aborto espontáneo. Además, el riesgo relativo de estos efectos adversos es mayor durante el primer trimestre de embarazo. Recomiendan que se evite la exposición a FA si las mujeres creen que pueden estar embarazadas [35].

Amiri et al., (2015) estableció la correlación entre el nivel de FA y las características de las viviendas, mobiliario y reformas. Y recomienda que entre las embarazadas debería haber una mayor concienciación de la exposición al FA porque podría existir riesgo perinatal para el feto [40].

Taskinen et al. (1994) en un estudio retrospectivo, analizaron el riesgo reproductivo en trabajadoras de laboratorios e intentaron identificar agentes químicos o físicos potencialmente

dañinos para el embarazo. En sus resultados encontraron una asociación significativa de aborto espontáneo y exposición a Tolueno (OR 4,7, 95%IC 1,4-15,9); Xileno (OR 3,1, IC 1,3-7,5) y FA (OR 3,5, IC 1,1-11,2). No se encontró asociación con malformaciones congénitas. Sus resultados apoyaron estudios previos en los que la exposición a disolventes orgánicos durante el embarazo aumentaba el riesgo de aborto espontáneo. Sin embargo, apuntaron que debido a que la exposición suele ser multifactorial, se han de interpretar los resultados de forma cautelosa. Aún así, este estudio sugirió revisar los niveles de exposición de contaminantes químicos con mayor frecuencia, al menos en los laboratorios de patología, y a tomar medidas para disminuir la exposición a los diferentes agentes [41].

Wendy M Kersemaekers et al. (1995), realizó un metanálisis con el que pretendía encontrar las alteraciones reproductivas entre peluqueras. Y concluyeron que existía escasa evidencia de las alteraciones reproductivas entre las mujeres de esta profesión [42].

Somayeh Hassani et al. (2014), investigaron la asociación de la exposición laboral a una mezcla de disolventes orgánicos con alteraciones menstruales y cambios hormonales entre las mujeres trabajadoras. Diseñaron un estudio de casos y controles con 425 mujeres trabajadoras en una empresa farmacéutica repartidas de forma aleatoria en 3 grupos: no expuestas, expuestas a bajas dosis, expuestas a altas dosis de mezcla de disolventes orgánicos (FA, fenol, N-hexano, cloroformo). Obtuvieron los siguientes resultados: ciclos menstruales irregulares, sangrado intermenstrual más frecuente en grupos de mujeres trabajadoras expuestas ($p < 0,05$). Odds ratio en los grupos de expuestas 9,69 ($p = 0,001$) y 3,40 ($p = 0,002$), así como alteración de niveles hormonales ($p = 0,001$) [19].

Otro de los estudios revisados sobre los efectos reproductivos y de desarrollo del FA es el realizado por Duong et al (2011), que encontró que el riesgo de asociación en los metanálisis es elevado respecto al aborto espontáneo (1,76 95%IC 1,20-2,59, $p = 0,002$) y, respecto a los efectos adversos en mujeres embarazadas combinados (análisis multivariante) (1,54, IC95% 1,27-1,88, $p < 0,001$). También en la revisión de estudios en animales, la dosis administrada mostró asociación positiva entre exposición a FA y toxicidad reproductiva, sobre todo en sexo masculino. Por otra parte, también describió los mecanismos de daño a nivel genotóxico y sugirió la necesidad de diseñar estudios epidemiológicos moleculares de la exposición cuantitativa necesaria para producir daños a nivel de desarrollo y reproductivo [43].

Louei Monfared (2014) evaluó el resultado de malformaciones en el desarrollo de la placenta en ratones expuestos a inhalación de FA. Los resultados mostraron que los efectos del FA no eran dosis dependientes. Sin embargo, sí que existía un incremento del número y tamaño de las células trofoblásticas y del sincitiotrofoblasto. El aumento de peso de la placenta contrastaba con el bajo peso al nacer de los fetos ($p < 0,05$). Como conclusión, sugirió que la exposición de FA durante el período de organogénesis a dosis entre 7-28 ppm, induce cambios tóxicos en la estructura de la placenta, altera su función normal y se produce como consecuencia bajo peso fetal al nacer [44].

Otro estudio en placentas humanas in vivo, procedentes de cesáreas y en placentas ex vivo, procedentes de partos vaginales, realizado por Pidoux et al. (2015), demostró que las células trofoblásticas expuestas a FA presentaban un status redox alterado asociado con estrés oxidativo, y un incremento en la expresión de ASCT2 en el intento de compensar este estrés. Finalmente, demostraron que los efectos adversos del FA en la diferenciación trofoblástica pueden revertirse con N-acetil-L-cisteína, un antioxidante [45].

Shen et al., (2009) realizó un estudio analítico en cultivos celulares con el objetivo de evaluar la embriotoxicidad in vitro en cultivos celulares sometidos a un protocolo de exposición de diferentes agentes químicos. Se midió citotoxicidad. El FA fue el compuesto más tóxico. Los datos de toxicidad tenían buena correlación con los datos in vivo. Los resultados mostraron que la exposición de las células stem cell en cultivos, serviría para predecir la embriotoxicidad de compuestos orgánicos volátiles [46].

Tajaddini Mahani et al., (2016) correlacionaron las alteraciones entre el esperma y la expresión de Tsga10 en los ratones expuestos a FA y después tratados con el efecto antioxidante de Mn^{2+} . Como resultados obtuvieron que FA disminuye los parámetros del esperma y que Tsga10, bajo efecto de FA, sufre condiciones de estrés lo que se confirma con la baja expresión de Tsga10 $p < 0,05$. Finalmente concluyeron que Tsga10 protege la disfunción de los espermatozoides en el grupo de exposición a FA y Mn^{2+} [47].

Hai-xu Wang et al. (2012), estudiaron la toxicidad ovárica a largo plazo a bajas dosis de exposición a FA en ratas y exploraron el mecanismo de estrés oxidativo, obtuvieron como resultados que los niveles de FA de 0,5 mg/m³ pueden considerarse seguros, pero que a largo plazo exposiciones de 2,46 mg/m³ afecta el ovario induciendo estrés oxidativo [48].

Shui-Ping Han et al. (2013), intentaron clarificar el papel de la autofagia como uno de los posibles efectos del FA en la reprotoxicidad masculina inducidos por la exposición al FA. Diseñaron un estudio de casos randomizado experimental con 40 ratones adultos masculinos sanos y exposición a FA de 0, 0,5, 5 y 10 mg/m³, según el grupo asignado. Obtuvieron como conclusiones que la autofagia en tejido testicular es dosis dependiente. El aumento de autofagosomas en células espermáticas se observó por microscopía electrónica en el grupo de exposición a FA. Además, el resultado de la reacción en cadena de polimerasa a tiempo real (PCR-RT) y el análisis de Western-blot mostró altos los niveles de transcripción de LC3-II y la conversión de LC3-I a LC3-II, un indicador de autofagia [49].

Kumari A. et al. (2015), analizó el papel de la proteína de estabilidad del genoma BLM en el daño genético y celular inducido por la exposición a FA en cultivos celulares. La exposición a FA mostró co-localización de 53BP1 y BLM en el sitio DSB de reparación. Interacciones con proteínas ATM, 53BP1 y BLM como mecanismos de reparación inducidos por FA [50].

En otro estudio previo al anterior, Kumari A et al. (2012), analizaron los efectos genotóxicos y citotóxicos inducidos por FA en cultivos celulares de células de ovario de hamster. Se observó disminución de las proteínas XPF y ERCC1 tras ser tratadas con FA, lo que confirmó el papel de que una vía reparadora del ADN dependiente de XPF es inhibida por exposición a FA [51].

Alessandro Marcon et al. (2014), demostraron la asociación de la exposición en el aire ambiente exterior a FA y dióxido de nitrógeno (NO₂) mediante la medición de marcadores de daño genotóxico, en células de mucosa oral en niños de entre 6-12 años de Viadana (Italia), que vivían en barrios cercanos a las fábricas de madera aglomerada [52].

Beatriz Silva Ibrahim et al. (2015), estudiaron si el efecto de la exposición a FA en ratas gestantes podría afectar el desarrollo de respuesta inmune innata aguda en ratones recién nacidos. Para ello diseñaron un estudio de casos y controles en ratas gestantes. Aquellas expuestas a FA mostraron, en los primeros días de vida, modificación de los mecanismos de defensa innata del recién nacido, disminuyendo las posibilidades de defensa contra infecciones [53].

Maiellaro M. et al. (2014), comprobaron que la exposición a FA en ratas gestantes afectaba el desarrollo de respuesta inflamatoria aguda pulmonar en ratones recién nacidos [54].

Günter Speit et al. (2014), estudiaron el potencial co-mutagénico del FA en células A549 de pulmón en combinación con varios agentes mutagénicos y midieron el daño en el ADN. Diseñaron un estudio experimental analítico en cultivos celulares. Midieron la presencia de A549 de células epiteliales de origen pulmonar humano expuestas a mutágenos. Concluyeron que el FA solo y en combinación con MNU (Metilnitrosurea) o MMS (Metil metanosulfonato) no afecta la expresión (a nivel de ARN mensajero) del gen de Ometliguania-DNA metiltransferasa (MGMT) en células con expresión de A549 [55].

Ellen Webb et al. (2014), revisaron la bibliografía a cerca de que la exposición a agentes químicos, asociado con el manejo de gas natural y aceites no convencionales, tanto de adultos como de niños, tiene efectos reproductivos y en el desarrollo, respectivamente. Confirmaron que los estudios analizados refieren que sí existe daño en animales de laboratorio expuestos a las operaciones no convencionales de gas natural y aceite y recomiendan biomonitorizar los contaminantes en humanos, animales domésticos y salvajes [56].

Mazdak Razi et al. (2013), comprobaron que el efecto de la exposición a FA en el tejido testicular y esperma de ratas, desde el periodo neonatal hasta la madurez física y sexual, en 28 ratas Wister expuestas durante 55 días a 1,5 ppm de vapor de FA al 10% durante 2h/día a 20-26°C y 760-763 atm, producía atrofia tubular, edema, trombosis vascular, espermatogénesis disminuida y los niveles de testosterona estaban disminuidos $p < 0,05$ [57].

Gowri Dorairajan et al. (2010), describió un caso de una mujer embarazada expuesta a FA en el segundo trimestre que presentó oligohidramnios, riñón fetal displásico, ascitis fetal y efecto neurotóxico trasplacentario del FA [58].

Anshu Shrestha et al. (2014), estudió la asociación entre exposición prenatal a tóxicos en el aire y presencia de tumor de Wilms en niños. Realizaron un estudio en 337 casos de niños con tumor de Wilms menores de 6 años durante el periodo de 1988 a 2008 que habían estado expuestos en el periodo prenatal a FA, hidrocarburos aromáticos policíclicos, percloroetileno o acetaldehído. Concluyeron que en el tercer trimestre tenían un riesgo aumentado de aparición de tumor de Wilms (OR (95%) IC: 1,28 (1,12, 1,45), 1,10 (0,99-1,22), 1,09 (1-1,18), 1,25 (1,07-1,45)), respectivamente [59].

Mehmet Inci et al. (2013), identificaron los efectos tóxicos del FA en el sistema urinario de trabajadores expuestos a FA. Este estudio consistió en revision de la literatura científica de

forma sistemática. Concluyeron que existían efectos tóxicos relacionados con la exposición a FA y que se necesitaban implementar condiciones suficientes y apropiadas para proteger la salud de los trabajadores [60].

Ligita Maroziene et al. (2002), evaluaron la relación entre la contaminación del aire ambiental y la aparición de bajo peso al nacer en partos pretérminos en Lituania, ciudad de Kaunas en 1998. Datos maternos recogidos del Registro Nacional de Nacimientos de Lituania. Realizaron mediciones ambientales de Dióxido de Nitrógeno (NO₂) y FA. Como resultados obtuvieron que el bajo peso al nacer está relacionado con mayor exposición a FA (OR=1,86, 95% IC 1,10-3,16) [61].

Los artículos encontrados y revisados de la base de datos IBECS no estaban directamente relacionados con los efectos reproductivos de la exposición a FA, pero se seleccionaron por el interés que suscitó el hecho de que dos de ellos reflejaban estudios en humanos de efectos directos de la exposición del FA a nivel laboral, estudiantes de medicina en salas de disección y trabajadores de peajes de autopista [62, 63, 64].

También se revisó el artículo de Peñalver Paolini, MA et al. (2016), acerca de la demostración de la efectividad de aplicar medidas preventivas para disminuir la exposición al FA en salas de tallado de laboratorios de Patología. Mediante la valoración ambiental de la exposición a FA, en la sala de tallado del Hospital Universitario de Fuenlabrada en los puestos de facultativo y técnico en el año 2008 y en el 2012, con el método NIOSH 2016, comprobaron que el índice de exposición en 2012, después de aumentar la ventilación (22 renovaciones de aire/hora, en sala de tallado y 15 renovaciones en almacén de muestras) mostró un valor aceptable [65].

Por último, nos ha parecido importante señalar el documento que M Kogevinas et al. (2000), publicaron acerca de CAREX, un sistema de información internacional sobre exposiciones laborales en 15 países de la Unión Europea. Tras la revisión de esta base de datos se estimó que el número de trabajadores con exposiciones laborales a carcinógenos en el período de 1990-1993 fue de 71.000 [66].

5.2.2. Resumen de los resultados.

El ANEXO 3 muestra el resumen de los resultados (Tabla 14).

5.3. Resultados de Nivel de Evidencia y Recomendaciones.

Tras aplicar los criterios descritos en la metodología para analizar el Nivel de evidencia de cada artículo y el tipo de Recomendación propuesto, obtuvimos los siguientes resultados, resumidos en la tabla 15.

| Artículo | Tipo de Estudio | Nivel de evidencia | Recomendación |
|------------------------------|--|--------------------|---------------|
| Collins JJ et al. | Metanálisis | Ia | A |
| Wenjing Xu, MA et al. | Casos y controles | III | B |
| Wang Hai-xu et al. | Casos y controles | III | B |
| John EM et al. | Retrospectivo cuestionario. | IV | C |
| Grajewski B et al. | Retrospectivo | III | B |
| Fisher J et al. | Retrospectivo analítico | III | B |
| Taskinen H.K et al. | Retrospectivo. Cuestionario | IV | C |
| Hai-xu Wang et al. | Casos y controles. Randomizado. | III | B |
| Tajaddini Mahani et al. | Experimental analítico animales. | IIb | B |
| Wendy M Kersemaekers et al. | Metanálisis | Ia | A |
| Shui-Ping Han et al. | Experimental analítico animales. | IIb | B |
| Anuradha Kumari et al. | Experimental analítico cultivos celulares. | IIb | B |
| Anuradha Kumari et al. | Experimental analítico cultivos celulares. | IIb | B |
| Alessandro Marcon et al. | Cohortes. Randomizado. | III | B |
| Beatriz Silva Ibrahim et al. | Experimental analítico casos y controles en animales. | III | B |
| Günter Speit et al. | Experimental analítico cultivos celulares. | IIb | B |
| Amiri Azita et al., | Cohortes. No randomizado. | III | B |

Formaldehído y toxicidad reproductiva: revisión sistemática

| | | | |
|------------------------------------|---|-----|---|
| Maiellaro M. et al., | Experimental analítico casos y controles en animales. | III | B |
| Ligita Maroziene et al. | Epidemiológico. | Ib | A |
| Mazdak Razi et al. | Casos y controles. Animales. | III | B |
| Gowri Dorairajan | Reporte de un caso. | IV | C |
| Anshu Shrestha et al. | Casos y controles. Randomizado. | III | B |
| Mehmet Inci et al. | Revisión literatura. | IV | C |
| Somayeh Hassani et al. | Casos y controles. Humanos. | III | B |
| Ellen Webb et al | Metanálisis. | Ia | A |
| Shuijie Shen et al., | Analítico. Cultivos celulares. | IIb | B |
| Duong Anh, et al. | Metanálisis. | Ia | A |
| Matthew J. Haffner et al. | Revisión bibliográfica. | IV | C |
| Helena Taskinen et al | Casos y controles. | III | B |
| Ali Louei Monfared | Casos y controles. In vitro. | III | B |
| Guillaume Pidoux et al. | Analítico. Tejidos in vitro. | IIb | B |
| MA Peñalver Paolini et al. | Analítico. Humanos. | IIb | B |
| Diego Coelho Lorenzoni et al. | Experimental in vitro. | IIb | B |
| Leon Cleres Penido Pinheiro et al. | Experimental in vitro. | IIb | B |
| M Belloc-Santaliestra et al. | Casos | III | B |
| M Kogevinas et al. | Revisión base de datos. | IV | C |

Tabla 15. Resultados de Nivel de evidencia y Recomendaciones.

6.- Análisis de los resultados.

En base a los artículos analizados hemos realizado un análisis de los mismos estableciendo una subclasificación de los resultados obtenidos según sean:

- A. Artículos cuyas muestras son humanos y si los efectos del FA están asociados a exposición laboral.
- B. Artículos cuyas muestras son humanos y si los efectos del FA están asociados a no exposición laboral.
- C. Artículos cuyas muestras estudiadas son animales de experimentación que han sido expuestos a FA.
- D. Artículos cuyas muestras estudiadas son cultivos celulares y que han sido expuestas a FA.
- E. Artículos de descripción de un caso o de revisión de base de datos específica.

En la tabla 16 se especificó el número de artículos de cada categoría.

| Tipo | A | B | C | D | E | Total |
|------------|----|---|---|---|---|-------|
| Frecuencia | 12 | 6 | 8 | 4 | 2 | 32 |

Tabla 16. Tipo de artículo y frecuencia de cada tipo.

Por una parte, encontramos que la mayoría de artículos revisados son los que tuvieron como muestra estudiada humanos con exposición laboral a FA (A).

Por otra parte, 3 de ellos, eran metanálisis, y también recogían datos y mostraron conclusiones a cerca de la afectación del FA en animales de experimentación.

De los 16 artículos cuyas muestras eran humanos. El tipo de estudio en estos artículos fue de tipo metanálisis (6) y de casos y controles (6). También encontramos estudios de tipo retrospectivo (3) y con cuestionarios (3).

El método de medición de exposición a FA fue predominantemente en aire ambiente con diferentes técnicas analíticas. Tan solo en 1 de los artículos revisados monitorizaban el nivel de FA en sangre y en otro artículo, recomendaban biomonitorizar estos niveles.

En 1 artículo de los revisados con muestras humanas, estudiaron la exposición a FA en hombres y los efectos en la reprotoxicidad. En todos los demás artículos las mujeres fueron las estudiadas.

Los artículos con muestras estudiadas de tipo animal fueron 9, de los cuales 1 fue de tipo metanálisis y 8 de tipo casos y controles.

En 2 de los artículos se estudiaron aspectos de reprotoxicidad en ratones de sexo masculino, en el resto las muestras estudiadas eran ratones de sexo femenino.

En los estudios de cultivos celulares (5) predomina el tipo de estudio de casos y controles.

Las principales alteraciones en la salud reproductiva extraídas de los artículos en mujeres y hombres con exposición laboral son el mayor riesgo de aborto espontáneo, bajo peso al nacer y el aumento de tiempo hasta quedarse embarazada.

En 2 de los artículos, no encontraron relación con la dosis del FA, es decir, que los efectos producidos no son dosis dependiente.

Sin embargo, en todos los estudios con animales de experimentación, se mostró una relación directamente proporcional entre la dosis y los efectos a nivel molecular producido. En éstos los mecanismos de reparación del ADN estudiados se veían alterados, principalmente por un aumento del estrés oxidativo.

De los 36 estudios revisados, en 24 evidenció una relación significativa entre la exposición a FA y diferentes alteraciones en la salud reproductiva en los diferentes tipos de muestras analizadas, tanto en mujeres como en hombres trabajadores expuestos, como en animales in vitro, como en cultivos celulares.

En 5 de los no se encontró relación significativa entre la exposición a FA y alteraciones en la reprotoxicidad.

En cuanto a los niveles de evidencia, el nivel III es el predominante, lo que refleja que el tipo de estudios analizado son de tipo casos y controles, sobre todo en aquellos cuyas muestras son animales de experimentación, y observacionales comparativos en humanos.

Por tanto, los niveles de recomendación de las conclusiones de estos estudios son mayoritariamente de tipo B.

La principal diferencia entre los hallazgos de estudios en humanos y en animales/cultivos celulares está en el diseño o tipo de estudio, aunque en ambos son frecuentes casos-contróles y experimentales, los metanálisis son más frecuentes en humanos.



7.- Conclusiones

Los resultados de la revisión bibliográfica realizada ponen de manifiesto la relación entre salud reproductiva y exposición a FA, sugieren que la exposición laboral a FA es un factor importante con efectos en la salud reproductiva.

El nivel de evidencia científica que predomina en los estudios revisados es el nivel III, con grado B de recomendación.

Los principales efectos reprotóxicos extraídos de los artículos en mujeres y hombres con exposición laboral son el mayor riesgo de aborto espontáneo, bajo peso al nacer y el aumento de tiempo hasta quedarse embarazada.

En los artículos revisados de muestras de animales in vitro encontramos alteraciones descritas a nivel citotóxico, como la autofagia y autólisis del tejido ovárico y del esperma, así como aumento de estrés oxidativo en las células germinales.

En los artículos cuyas muestras son cultivos celulares expuestas a diferentes dosis de FA, fueron las alteraciones a nivel molecular de las diferentes vías de reparación del ADN las que se describieron, así como también un aumento del estrés oxidativo tras la exposición a FA.

Las principales diferencias entre los artículos con muestras humanas y animales/cultivos celulares está en el diseño de los estudios, siendo los metanálisis frecuentes en humanos y los casos y controles en animales/cultivos celulares.

Nuestras conclusiones se adecúan con un grado suficientemente aceptable a nuestros objetivos planteados.

8.- Limitaciones del estudio

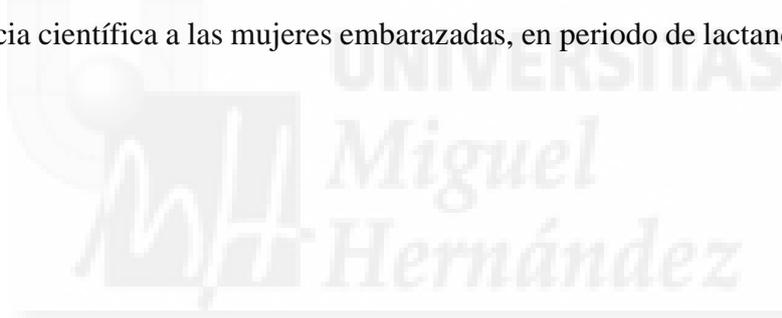
Una de las limitaciones que hemos encontrado en la realización del estudio es la dispersión de la literatura respecto al objetivo planteado.

También existe una limitación del diseño de los estudios, puesto que la mayoría no son casos prospectivos sino retrospectivos observacionales en humanos.

El nivel de evidencia científica de los estudios más frecuente es el III, con grado B de recomendación, por lo que se requerirán más estudios con un nivel de evidencia mayor.

La búsqueda bibliográfica ha sido realizada en dos bases de datos, IBECs y MEDLINE, lo que representa una limitación respecto a la información obtenida. Ésta podría ampliarse a otras bases de datos que incluyan nuestro objeto de estudio.

Se recomienda futuras investigaciones que profundicen en los efectos concretos de toxicidad reproductiva del FA, así como en la elaboración de recomendaciones asociadas a un mayor nivel de evidencia científica a las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o con deseo de descendencia.



9.- Abreviaturas

FA: Formaldehído

FISQ: Ficha internacional de Seguridad Química

INFOCARQUIM: Información sobre carcinógenos químicos

NTP: Nota Técnica Prevención

UE: Unión Europea

EINECS: European Inventory of Existing Chemical Substances

ATP: Adaptación al Progreso Técnico

SNC: Sistema Nervioso Central

CIR: Crecimiento Intrauterino Retardado

OMS: Organización mundial de la Salud

Ppm: Partes por millón

VLA-EC: valor límite ambiental para exposiciones de corta duración

ACGIH: American Conference of Industrial Hygienists

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

RD: Real Decreto

IARC: International Agency for Research on Cancer

US: United States

EC: Evidencia científica

CAT: Comunicación Accidente de Trabajo

PCR-RT: Reacción en Cadena de Polimerasa-Tiempo Real

10.- Bibliografía

- 1.- Ficha internacional de seguridad química (FISQ). INSHT. Formaldehído. 2000.
- 2.- INFOCARQUIM. INSHT. <http://infocarquim.insht.es/Forms/Agente.aspx?id=480>.
- 3.- Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol/IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004: Lyon, France). (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; volume 88).
- 4.- Formaldehído: su control en laboratorios de Anatomía y Anatomía Patológica. NTP 248. INSHT Año 1988.
- 5.- Prevención de la exposición a formaldehído. NTP 873. INSHT Año 2010.
- 6.- Concha López A; Álvarez Alegret R; Autonell Reixach A; et al. Documento de recomendaciones de la Sociedad Española de Anatomía Patológica-IAP referente a las medidas de seguridad aconsejadas en el manejo del formaldehído y al uso de fijadores alternativos. 2016. Patología.
- 7.- BASEQUIM. INSHT. http://stp.insht.es:86/stp/sites/default/files/basequim_010.pdf.
- 8.- Reglamento (UE) n°605/2014.
- 9.- Reglamento (CE) n°1272/2008.
- 10.- Reglamento (UE) n° 491/2015.
- 11.- Vaughan TL; Stewart PA; Teschke K. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med*, 2010; 57: 376–384.
- 12.- Zhang L; Freeman LB; Nakamura J; Hecht SS; Vandenberg JJ; Smith M; Sonawane B. Formaldehyde and Leukemia: Epidemiology, Potential. Mechanisms and Implications for Risk Assessment. 2010 April; 51(3): 181–191.
- 13.- Pira E; Romano C; Verga F; La Vecchia C. Mortality from lymphohematopoietic neoplasms and other causes in a cohort of laminated plastic workers exposed to formaldehyde. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(10):1343-9.
- 14.- Fenech M; Nersesyan A; Knasmueller S. A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured

using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes. *Mutat Res.* 2016;770 (Pt A):46-57.

15.- Chiarella, P. Is it possible to use biomonitoring for the quantitative assessment of formaldehyde occupational exposure? *Biomark Med.* 2016; Dec;10(12):1287-1303.

16.-. Formaldehído. Fundación para la prevención de riesgos laborales. RISCTOX. ISTAS. <http://risctox.istas.net/>.

17. Reproducción: fuentes de información. NTP 414. INSHT. Año 199

18.- Regulación UE sobre productos químicos (IV). Reglamento CLP: peligros para la salud y para el medioambiente. NTP 881. INSHT.

19.- Hassani S, Namvar M, Ghoreishvandi M, et al. Menstrual disturbances and hormonal changes in women workers exposed to a mixture of organic solvents in a pharmaceutical company. *Med J Islam Repub Iran.* 2014. Dec 27; 28:156.

20.- Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R, Gearhart J. Lactational Transfer of Volatile Chemicals in Breast Milk. *American Industrial Hygiene Association Journal.* 1997. 58:6, 425-431.

21.- Grajewski B, Rocheleau CM, Lawson CC, Johnson CY. Will my work affect my pregnancy? Resources for anticipating and answering patients' questions. *American Journal Obstetrics and Gynecologist.* 2016. May; 214(5):597-602.

22.- NTP 542 Tóxicos para la reproducción femenina. INSHT.

23.- NTP 441 Tóxicos para la reproducción masculina INSHT.

24.- Collins, J. A Review of Adverse Pregnancy Outcomes and Formaldehyde Exposure in Human and Animal Studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2001. 34, 17–34.

25.- Jacqueline A. Halliday-Bell, Reginald Quansah¹, Mika Gissler, Jouni J. K. Jaakkola. Laboratory work and adverse pregnancy outcomes. *Occupational Medicine Advance.* 2010.

26.- Wang HX, Zhou DX, Zheng LR, Zhang J, Huo YW, Tian H, Han SP, Zhang J, Zhao WB. Effects of Paternal Occupation Exposure to Formaldehyde on Reproductive Outcomes. *Journal Occupational Environmental Medicine.* J Occup Environ Med. 2012 May;54(5):518-24.

- 27.- Documento sobre límites de exposición profesional para agentes químicos en España. INSHT. 2017.
- 28.- Recommendations. SCOEL/REC/125 Formaldehyde.
- 29.- Reglamento UE 2016/425 del Parlamento Europeo y del Consejo de 9 de marzo de 2016 relativo a los equipos de protección individual.
- 30.- Prevención de exposición al formaldehído. NTP 873. INSHT. 2001.
- 31.- Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual.
- 32.- Síntesis de la evidencia científica relativa a los riesgos laborales en trabajadoras embarazadas 2000-10. INSHT.
- 33.- REGLAMENTO (UE) 2015/282 DE LA COMISIÓN de 20 de febrero de 2015 por el que se modifican, con relación al estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación, los anexos VIII, IX y X del Reglamento (CE) no 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH).
- 34.- W Xu, W Zhang, X Zhang, T Dong, H Zeng, Q Fan, W Xiu. Association between formaldehyde exposure and miscarriage in Chinese women. *Medicine*. 2017; 96:26.
- 35.- M J. Haffner, P Oakes, A Demerdash, K C Yammine, K Watanabe, M Loukas, S Tubbs. Formaldehyde exposure and its effects during pregnancy: Recommendations for Laboratory attendance based on available data. 2015. *Clinical Anatomy* 28:972-979.
- 36.- Esther M. John, David A. Savitz, Carl M. Shy. Spontaneous Abortions among Cosmetologists. *Epidemiology*. March 1994; Volumen 5, Number 2. 147-155.
- 37.- H. Taskinen, P. Kyyrönen, M. Sallmén, S.V. Virtanen, T.A. Liukkonen, O. Huida, M.L. Lindbohm, A. Anttila. Reduced Fertility Among Female Wood Workers Exposed to Formaldehyde. *American Journal of Industrial Medicine*. 1999; 36: 206-212.
- 38.- US Agency for Health Care Research and Quality. <https://www.ahrq.gov/>.
- 39.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <http://www.sign.ac.uk/>.
- 40.- Amiri A, Pryor E, Rice M, Downs CA, Turner-Henson A, Fanucchi MV. Formaldehyde exposure during pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2015 May-Jun;40(3):180-5.

41. Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med.* 1994 Mar;36(3):311-9.
42. Wendy M Kersemaekers, Nel Roeleveld, Gerhard A Zielhuis. Reproductive disorders due to chemical exposure among hairdressers. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21:325-34.
43. Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP, Zhang L. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutat Res.* 2011 Nov-Dec;728(3):118-38.
44. Monfared AL. Histomorphological and ultrastructural changes of the placenta in mice exposed to formaldehyde. *Toxicol Ind Health.* 2014 Mar;30(2):174-81.
45. Pidoux G, Gerbaud P, Guibourdenche J, Théron P, Ferreira F, Simasotchi C, Evain-Brion D, Gil S. Formaldehyde Crosses the Human Placenta and Affects Human Trophoblast Differentiation and Hormonal Functions. *PLoS One.* 2015 Jul 17;10(7): e0133506.
46. Shen S, Yuan L, Zeng S. An effort to test the embryotoxicity of benzene, toluene, xylene, and formaldehyde to murine embryonic stem cells using airborne exposure technique. *Inhal Toxicol.* 2009 Oct;21(12):973-8.
47. S. Tajaddini Mahani, B. Behnam, M. Abbassi, H. Asgari, Z. Nazmara, P. Shirinbayan, MT. Joghatei, M. Koruji. Tsga10 expression correlates with sperm profiles in the adult formalin-exposed mice. *Andrologia;* 2016 Dec;48(10):1092-1099.
48. Hai-xu Wang, Xiao-yan Wang, Dang-xia Zhou, Lie-rui Zheng, Jing Zhang, Yong-wei Huo, Hong Tian. Effects of low-dose, long-term formaldehyde exposure on the structure and functions of the ovary in rats. *Toxicology and Industrial Health.* 2012; 29 (7) 609-615.
49. Shui-ping Han, Dang-Xia Zhou, Pu Lin, Zhen Qin, Lu An, Lie-Rui Zheng, Li Lei. Formaldehyde Exposure Induces Autophagy in Testicular Tissues of Adult Male Rats. *Environmental Toxicology.* 2013; 1-9.
50. Anuradha Kumari, Nichole Owen, Eleonora Juarez, Amanda K. McCullough. BLM proteína mitigates formaldehyde-induced genomic instability. *DNA Repair (Amst).* 2015; 28:73-82.

51. Anuradha Kumari, Yun Xin Lim, Amy Hanlon Newell, Susan B. Olson, Amanda K. McCullough. Formaldehyde-Induced Genome Instability is Suppressed by an XPF-dependent Pathway. *DNA Repair (Amst)* 2012; 11 (3): 236-246.
52. Marcon A, Fracasso ME, Marchetti P, Doria D, Girardi P, Guarda L, Pesce G, Pironi V, Ricci P, de Marco R. Outdoor formaldehyde and NO₂ exposures and markers of genotoxicity in children living near chipboard industries. *Environ Health Perspect.* 2014 June;122(6):639-45.
53. Silva Ibrahim, Miranda da Silva, Barioni É, Correa-Costa M, Drewes C, Saraiva Câmara N, Tavares-de-Lima W, Poliselli Farsky SH, Lino-dos-Santos-Franco A. Formaldehyde inhalation during pregnancy abolishes the development of acute innate inflammation in offspring. *Toxicol Lett.* 2015 Jun 1;235(2):147-54.
54. Maiellaro M, Correa-Costa M, Vitoretta LB, Gimenes Júnior JA, Câmara NO, Tavares-de-Lima W, Farsky SH, Lino-dos-Santos-Franco A. Exposure to low doses of formaldehyde during pregnancy suppresses the development of allergic lung inflammation in offspring. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Aug 1;278(3):266-74.
55. Günter Speit, Regina Linsenmeyer, Giang Duong, Julia Bausinger. Investigations on potential co-mutagenic effects of formaldehyde. *Mutat Res.* 2014 Feb; 760:48-56.
56. Webb E, Bushkin-Bedient S, Cheng A, Kassotis CD, Balise V, Nagel SC. Developmental and reproductive effects of chemicals associated with unconventional oil and natural gas operations. *Rev Environ Health.* 2014;29(4):307-18.
57. Razi M, Malekinejad H, Sayrafi R, Hosseinchi MR, Feyzi S, Moshtagion SM, Janbaz H. Adverse effects of long-time exposure to formaldehyde vapour on testicular tissue and sperm parameters in rats. *Vet Res Forum.* 2013 Fall;4(4):213-9.
58. Dorairajan G. Formalin: nephrotoxic teratogen? *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Dec;36(6):1256-60.
59. Shrestha A, Ritz B, Wilhelm M, Qiu J, Cockburn M, Heck JE. Prenatal exposure to air toxics and risk of Wilms' tumor in 0- to 5-year-old children. *J Occup Environ Med.* 2014 Jun;56(6):573-8.

60. İnci M, Zararsız İ, Davarcı M, Görür S. Toxic effects of formaldehyde on the urinary system. *Turk J Urol*. 2013 Mar;39(1):48-52.
61. Marozienne L, Grazuleviciene R. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environ Health*. 2002 Dec 9;1(1):6.
62. Lorenzoni, Diego Coelho; Pinheiro, Leon Penido; Nascimento, Haniel Serpa; Menegardo, Cristiani Sartorio; Silva, Ronara Gerhardt; Bautz, Willian Grassi; Henriques, José Fernando; AlmeidaCoburn, Karla Loureiro; Souza, Letícia Nogueira da Gama de. Could formaldehyde induce mutagenic and cytotoxic effects in buccal epithelial cells during anatomy classes? 2017; *Med. oral patol. oral cir. bucal (Internet)*;22(1): e58-e63.
63. Pinheiro, Leon Cleres Penido; Nascimento, Haniel Moraes Serpa; Menegardo, Cristiani Sartorio; Silva, Ronara Gerhardt; Lorenzoni, Diego Coelho; Souza, Leticia Nogueira da Gama de. Nuclear alterations in nasal mucosa epithelial cells of students exposed to formaldehyde. *Med. segur. trab*. 2016;62(242):4-14.
64. Belloc-Santaliestra, M; van der Haar, R; Molinero-Ruiz, E. Occupational Exposure Assessment of Highway Toll Station Workers to Vehicle Engine Exhaust. *Arch. prev. riesgos labor*. (Ed. impr.) 2015;18(2):100-102.
65. Peñalver Paolini, MA; Mazón Cuadrado, L; Rosado María, M; Sánchez-Cifuentes, MV; Colino Romay, E; Berrocal Fernández, P. Is it possible to control formaldehyde? *Rev. Asoc. Esp. Espec. Med. Trab*; 2016; 25(4):204-210.
66. Kogevinas, M; Maqueda, J; Orden, V de la; Fernández, F; Kauppinen, T; Benavides, F. G. Occupational exposure to carcinogens in Spain: application of the carex data base. *Arch. prev. riesgos labor*. 2000; 3(4):153-159.

11.- Anexos.

ANEXO 1. Ficha internacional de seguridad del FA.

Fichas Internacionales de Seguridad Química

| FORMALDEHÍDO | | ICSC: 0275 | |
|--|--|---|--|
| | | Octubre 2000 | |
| Metanal | Metil aldehído | Óxido de metileno | |
| CAS: 50-00-0 | H ₂ CO |  | |
| RTECS: LP8925000 | Mesa molecular: 30.0 | | |
| NU: CE / EINECS: 200-001-8 | | | |
| TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN | PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS | PREVENCIÓN | PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS |
| INCENDIO | Extremadamente inflamable. | Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar. | Cortar el suministro; si no es posible y no existe riesgo para el entorno próximo, dejar que el incendio se extinga por sí mismo; en otros casos apagar con polvo, dióxido de carbono. |
| EXPLOSIÓN | Las mezclas gas/aire son explosivas. | Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. | En caso de incendio: mantener fría la botella rociando con agua. |
| EXPOSICIÓN | | ¡EVITAR TODO CONTACTO! | ¡CONSULTAR AL MÉDICO EN TODOS LOS CASOS! |
| Inhalación | Sensación de quemazón. Tos. Dolor de cabeza. Náuseas. Jadeo. | Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria. | Aire limpio, reposo. Posición de semincorporado. Respiración artificial si estuviera indicada. Proporcionar asistencia médica. |
| Piel | | Gautes aislantes del frío. | Quitar las ropas contaminadas. Aclarar la piel con agua abundante o ducharse. Proporcionar asistencia médica. |
| Ojos | Lacrimógeno. Enrojecimiento. Dolor. Visión borrosa. | Gafas ajustadas de seguridad, o protección ocular combinada con la protección respiratoria. | Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica. |
| Ingestión | | No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. | |
| DERRAMES Y FUGAS | | ENVASADO Y ETIQUETADO | |
| Evacuar la zona de peligro. Consultar a un experto. Ventilar. Eliminar toda fuente de ignición. Eliminar gas con agua pulverizada. NO verterlo al alcantarillado. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración). | | Clasificación UE Símbolo: T R: 23/24/25-34-40-43 S: (1/2) 26-36/37/39-45-51 | |
| RESPUESTA DE EMERGENCIA | | ALMACENAMIENTO | |
| | | A prueba de incendio. Mantener en lugar fresco. | |
|  | | | |
| Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © IPCS, CE 2001 | | | |

Fichas Internacionales de Seguridad Química

| FORMALDEHÍDO | | ICSC: 0275 |
|--|---|------------|
| DATOS IMPORTANTES | | |
| <p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO: Gas, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS: El gas se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS: La sustancia polimeriza debido al calentamiento suave. Reacciona con oxidantes.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN: TLV: 0,3 ppm (valor techo), A2 (sospechoso de ser cancerígeno humano); SEN (ACGIH 2004). MAK: 0,3 ppm; 0,37 mg/m³; Sh (sensibilización cutánea); Categoría de limitación de pico: I(2); Cancerígeno categoría: 4; Mutágeno categoría: 5; Riesgo para el embarazo: Grupo C ; (DFG 2004).</p> | <p>VÍAS DE EXPOSICIÓN: La sustancia se puede absorber por inhalación.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN: Al producirse una pérdida de gas, se alcanza muy rápidamente una concentración nociva de éste en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN: La sustancia irrita gravemente los ojos e irrita el tracto respiratorio. La inhalación puede originar edema pulmonar (véanse Notas).</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA: Esta sustancia es carcinógena para los seres humanos.</p> | |
| PROPIEDADES FÍSICAS | | |
| <p>Punto de ebullición: -20 °C Punto de fusión: -92 °C Densidad relativa (agua = 1): 0,8 Solubilidad en agua: muy elevada Densidad relativa de vapor (aire = 1): 1,08</p> | <p>Punto de inflamación: gas inflamable Temperatura de autoignición: 430 °C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 7-73</p> | |
| DATOS AMBIENTALES | | |
| NOTAS | | |
| <p>Los síntomas del edema pulmonar no se ponen de manifiesto, a menudo, hasta pasadas algunas horas y se agravan por el esfuerzo físico. Reposo y vigilancia médica son, por ello, imprescindibles. Debe considerarse la inmediata administración de un aerosol adecuado por un médico o persona por él autorizada. El valor límite de exposición laboral aplicable no debe ser superado en ningún momento por la exposición en el trabajo.</p> | | |
| INFORMACIÓN ADICIONAL | | |
| <p>Límites de exposición profesional (INSHT 2011): VLA-EC: 0,3 ppm; 0,37 mg/m³</p> <p>Notas: Sensibilizante. Reclasificado, por la International Agency for Research on Cancer (IARC) de grupo 2A (probablemente carcinogénico en humanos) a grupo 1 (carcinogénico en humanos).</p> | | |
| Nota legal | <p>Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.</p> | |

ANEXO 2. Ficha analítica descriptiva

| | | |
|---------------------------------|--|----------------|
| DATOS DE IDENTIFICACIÓN: | | Nº de artículo |
| Título: | | |
| Autores | | |
| Año de publicación | | |
| Idioma | | |
| Base de datos donde se encontró | | |
| Revista donde se publicó | | |
| Tipo de estudio | | |
| Palabras clave | | |
| INFORMACIÓN METODOLÓGICA | | |
| Objetivo | | |
| Población y muestra | | |
| Procedimiento | | |
| Resultados | | |
| Conclusiones | | |

ANEXO 3. Tabla 14. Resumen de los Resultados.



| Autores | Objetivo | Diseño | Muestra | Resultados |
|-----------------------|--|-----------------------------|---|---|
| Collins JJ et al. | Analizar estudios que hayan determinado los efectos en el desarrollo y reproductivos debidos a la exposición a FA. | Metanálisis | Estudios en humanos, estudios de metabolismo y FA y estudios en animales. | Existe asociación entre exposición a FA con aborto espontáneo (riesgo meta-relativo=1,4; IC 95% 0,9-2,1). No entre trabajadoras expuestas a FA (riesgo meta-relativo=0,7; IC 95% 0,5-1,0). Estudios experimentales de metabolismo indican que el impacto en la reproducción no es dosis dependiente de los niveles de FA. |
| Wenjing Xu, MA et al. | Estudiar si concentraciones altas de FA en plasma existen en mujeres con aborto y si esto contribuye a un mayor riesgo de aborto entre las mujeres chinas. | Casos y controles | Casos 118 mujeres con aborto en 1er trimestre. Controles 191 mujeres con parto a término (marzo y abril 2014). | Los niveles en plasma de FA fueron significativamente mayores en mujeres con aborto (0,0944+0,0105 vs 0,0239+0,0032µg/mL, P<0,001. El estudio multivariante mostró que altos niveles de FA (odds ratio [OR]: 8.06, 95% [IC]4,56-13,09) es un factor independiente y asociado a alto riesgo de aborto. |
| Wang Hai-xu et al. | Estudiar si la exposición laboral paterna a FA se asocia a reprotoxicidad. | Casos y controles | Casos:302 hombres trabajadores de industrias de la madera. Controles:305 hombres vendedores y dependientes. Entre 23 y 40 años, cuestionarios. | Un riesgo aumentado significativo de Tiempo hasta quedarse embarazada P=0,034; odds ratio, 2.828;95% IC, 1,081-7,406. Riesgo aumentado de aborto espontáneo P=0,021; odds ratio, 1,916;95%IC, 1,103-3,329 en mujeres de los trabajadores expuestos a FA. Toxicidad reproductiva debida a FA es dosis dependiente. |
| John EM et al. | Estudiar la relación entre embarazos con mala evolución y trabajadoras de cosméticos. | Retrospectivo cuestionario. | 8356 mujeres que trabajan con cosméticos entre 22 y 36 años | Asociación entre aborto espontáneo y el núm de horas trabajadas por día, el número de trabajos con productos químicos realizados or semana el uso de FA desinfectante. |
| Grajewski B et al. | Estudiar las demandas más frecuentes en trabajadoras en edad fértil. | Retrospectivo | 217 mujeres trabajadoras en edad fértil entre 2009 y 2013 | Las profesiones que más demandan son trabajadas de sanidad, y de laboratorio. Las cuestiones más frecuentes son a cerca de: Disolventes (14%), anestésicos (10%), FA (7%), agentes infecciosos en laboratorios (7%), radiación (20%). |
| Fisher J et al. | Estimar la cantidad de agente químico que los lactantes ingieren en relación a la exposición maternal | Retrospectivo analítico | Muestra sanguínea de 10 mujeres en periodo de lactancia | La transferencia de agentes químicos a la leche maternal ocurre en trabajadoras expuestas. De 19 agentes estudiados, los lactantes tienen más riesgo con bromoclorometano, percloroetileno y 1,4 dioxano. |
| Taskinen H.K et al. | Investigar si la exposición a FA, solventes orgánicos y otros agentes químicos en la industria de procesado de madera afecta la fertilidad en las mujeres. | Retrospectivo. Cuestionario | Mujeres trabajadoras en industrias de la madera que han dado a luz entre 1985-1995. Las variables se recogieron en un cuestionario en el que participó el 64% (699/1094). | La exposición a FA está asociada significativamente con el retraso en la concepción, FDR, de 0,64 (95% IC 0,43-0,92). A altos niveles de exposición si no se llevan guantes el FDR fue de 0,51 (%IC 0,28-0,92). Además se observó una asociación entre la exposición a FA y un riesgo aumentado de aborto espontáneo. |

Formaldehído y toxicidad reproductiva: revisión sistemática

| | | | | |
|-----------------------------|---|--|--|---|
| Hai-xu Wang et al. | Estudiar la toxicidad ovárica a largo plazo a bajas dosis de exposición a FA en ratas y explorar el mecanismo de estrés oxidativo. | Casos y controles. Randomizado. | 30 ratas de sexo femenino. | Los niveles de FA de 0,5 mg/m ³ pueden considerarse seguros, pero a largo plazo exposiciones de 2,46 mg/m ³ afecta el ovario induciendo estrés oxidativo. |
| Tajaddini Mahani et al. | Correlaciona las alteraciones entre el esperma y la expresión de Tsga10 en los ratones expuestos a FA y después tratados con el efecto antioxidante de Manganeso (Mn ²⁺). | Experimental analítico animales. | 35 Ratones adultos masculinos 4 grupos. | FA disminuye los parámetros del esperma y Tsga10 bajo efecto de FA sufre condiciones de estrés lo que se confirma con la expresión de Tsga10 p<0,05. |
| Wendy M Kersemaekers et al. | Revisión bibliográfica de las alteraciones reproductivas entre peluqueras. | Metanálisis | Publicaciones con referencia a los agentes expuestos entre peluqueras desde 1985 a 1993. | Existe escasa evidencia de las alteraciones reproductivas entre las peluqueras hasta la fecha. |
| Shui-Ping Han et al. | Clarificar el papel de la autofagia en los posibles efectos del FA en la reprotoxicidad masculina inducidos por la exposición al FA para entender los mecanismos moleculares de la espermatogénesis y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para la prevención y el tratamiento de la infertilidad masculina. | Experimental analítico animales. | 40 ratones adultos masculinos sanos. 4 grupos randomizados. Exposición a FA 0,5, 5 y 10 mg/m ³ . | La autofagia en tejido testicular es dosis dependiente. El aumento de autofagosomas en células espermáticas se observó por ME en el grupo de exposición a FA. Además, la PCR-RT y el análisis de Western-blot mostró los niveles de transcripción de LC3-II y la conversión de LC3-I a LC3-II, un indicador de autofagia. |
| Anuradha Kumari et al. | Analizar el papel de la proteína de estabilidad del genoma BLM en el daño genético y celular inducido por FA. | Experimental analítico cultivos celulares. | Células fibroblásticas transformadas. | La exposición a FA mostró co-localización de 53BP1 y BLM en el sitio DSB de reparación. Interacciones con proteínas ATM, 53BP1 y BLM como mecanismos de reparación inducidos por FA. |
| Anuradha Kumari et al. | Efectos genotóxicos y citotóxicos inducidos por FA. | Experimental analítico cultivos celulares. | Cultivos celulares de células de ovario de Hamster, XPF y ERCC1 fueron disminuidas tras ser tratadas con FA. | El papel de una vía dependiente de XPF reparadora es inhibida por exposición a FA. Alteraciones en el centrosoma celular y microtúbulos, así como aumento del tamaño nuclear tras exposición a FA. |
| Alessandro Marcon et al. | Asociación de la exposición outdoor a FA y dióxido de nitrógeno (NO ₂) con marcadores de daño genotóxico iniciales en células de mucosa oral en niños de entre 6-12 años de Viadana. | Cohortes. Randomizado. | Niños entre 6-12 años, muestras de mucosa oral. | La exposición a contaminantes se asoció a marcadores genotóxicos en células bucales exfoliadas en una región cercana a fábricas de madera aglomerada. |

Formaldehído y toxicidad reproductiva: revisión sistemática

| | | | | |
|------------------------------|---|---|--|---|
| Beatriz Silva Ibrahim et al. | Analizaron si la exposición a FA en ratas gestantes podría afectar el desarrollo de respuesta inmune innata agudo en el recién nacido. | Experimental analítico casos y controles en animales. | Ratas controles no manipuladas. Ratas gestantes expuestas a FA y a tratamiento de inducción de parto. | La exposición a FA en el periodo prenatal modifica los mecanismos de defensa innata del recién nacido, disminuyendo las posibilidades de defensa contra posibles infecciones. |
| Günter Speit et al. | Estudiar el potencial co-mutagénico del FA en células A549 de pulmón en combinación con varios agente mutagénicos y medición del daño en el ADN | Experimental analítico cultivos celulares. | A549 Células epiteliales de origen pulmonar humano expuestas a mutágenos. | FA solo y en combinación con MNU (Metilnitrosurea) o MMS (Metil metanosulfonato) no afecta la expresión (a nivel de ARN mensajero) del gen de Ometilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) en células A549. |
| Amiri Azita et al., | Determinar exposición a FA en el embarazo e identificar la relación entre exposición a FA y fuentes potenciales de FA. | Cohortes. No randomizado. | 140 Mujeres embarazadas de entre 19 a 40 años entre la semana 13 y 28 de gestación. | Vapor monitor badge 0,04ppm (SD0,06; rano 0,003-0.54ppm) Min0,03 y >en el 36,4%. Exposición >en primavera que en invierno0,0001. Temperatura en viviendas 0,01. Nueva alfombra <5años 0,04. Esmalte de uñas 0,01. correlación entre el nivel de FA y características de las viviendas. En embarazadas debe haber una mayor concienciación de la exposición al FA en viviendas porque puede existir riesgo perinatal para el feto. Nuevo mobiliario, tenerlo 3-4 semanas en el garaje3-4sem antes, posponer reformar casa, airear la casa. |
| Maiellaro M. et al. | Analizaron si la exposición a FA en ratas gestantes podría afectar el desarrollo de respuesta inflamatoria aguda pulmonar en el recién nacido. | Experimental analítico casos y controles en animales. | Ratas controles no manipuladas. Ratas gestantes expuestas a FA y a tratamiento de inducción de parto. | La exposición a FA en el periodo prenatal modifica los mecanismos de respuesta inflamatoria pulmonar del recién nacido, disminuyendo las posibilidades de defensa contra posibles infecciones. |
| Ligita Maroziene et al. | Evaluar la relación entre la polución del aire ambiental y la aparición de bajo peso al nacer en partos pretérminos en Lituania. | Epidemiológico. | Niños nacidos en Kaunas, 1998. Datos maternos recogidos del Registro Nacional de Nacimientos de Lituania. Mediciones ambientales de Dióxido de Nitrógeno (NO2) y FA. | Bajo peso al nacer está relacionado con mayor exposición a FA (OR=1,86, 95% IC 1,10-3,16). |
| Mazdak Razi et al. | Evaluar el efecto de la exposición a FA en el tejido testicular y esperma de ratas desde el periodo neonatal hasta la madurez física y sexual. | Casos y controles. Animales. | 28 ratas Wister control. 28 ratas Wister expuestas durante 55 días a 1,5 ppm de vapor de FA al 10% durante 2h/día a 20-26°C y 760-763 atm. | Atrofia tubular, edema, trombosis vascular, espermatogénesis disminuida. Disminuidos niveles testosterona p<0,05. |
| Gowri Dorairajan | Embarazada expuesta a FA en el segundo trimestre. | Reporte de un caso. | Oligohidramnios, riñón fetal displásico y ascitis fetal. | Efecto neurotóxico trasplacentario del FA. |

Formaldehído y toxicidad reproductiva: revisión sistemática

| | | | | |
|------------------------|--|--------------------------------|--|---|
| Anshu Shrestha et al. | Estudiar asociación entre exposición prenatal a tóxicos en el aire y Tumor de Wilms en niños. | Retrospectivo. Randomizado. | 337 casos de niños con tumor de Wilms <6 años (1988-2008) y controles. Direcciones de nacimiento y monitorización de aire en 15 millas para medir exposición. | Niños expuestos en periodo prenatal a FA, hidrocarburos aromáticos policíclicos, percloroetileno o acetaldehído en el 3 trimestre tienen un riesgo aumentado de tumor de Wilms (OR (95%) IC: 1.28 (1.12, 1.45), 1,10 (0,99-1,22), 1,09 (1-1,18), 1,25 (1,07-1,45)), respectivamente. |
| Mehmet Inci et al. | Identificar los efectos tóxicos del FA en el sistema urinario. | Revisión literatura. | Artículos que relacionan exposición a FA y efectos tóxicos. | Existen efectos tóxicos relacionados con la exposición a FA y se necesitan implementar condiciones suficientes y apropiadas para proteger la salud de los trabajadores. |
| Somayeh Hassani et al. | Investigar la asociación de la exposición laboral a una mezcla de disolventes orgánicos con alteraciones menstruales y cambios hormonales entre las mujeres trabajadoras. | Casos y controles. Humanos. | 425 mujeres trabajadoras en una empresa farmacéutica. 3 grupos: no expuestas, expuestas a bajas dosis, expuestas a altas dosis de mezcla de disolventes orgánicos (FA, fenol, N-hexano, cloroformo). | Ciclos menstruales irregulares, sangrado intermenstrual más frecuente en grupos de mujeres trabajadoras expuestas (p<0,05). Odds ratio en los grupos de expuestas 9,69 (p=0,001) y 3,40 (p=0,002), así como niveles hormonales (p=0,001). |
| Ellen Webb et al | Revisar la evidencia de que la exposición a agentes químicos asociado con el manejo de gas natural y aceites no convencionales, tanto de adultos como de niños, tiene efectos en el desarrollo y reproductivos | Metanálisis. | Artículos de revisión en animales y humanos. | Se confirma el daño en animales de laboratorio expuestos a las operaciones no convencionales de gas natural y aceite. Biomonitorizar humanos, animales domésticos y salvajes. |
| Shuijie Shen et al., | Evaluar la embriotoxicidad in vitro en cultivos celulares expuestos a un protocolo de exposición de diferentes agentes químicos. | Analítico. Cultivos celulares. | Cultivos células stem cell | El FA fue el compuesto más tóxico comparado con los agentes homólogos de benceno. |
| Duong Anh, et al. | Evaluar evidencias de asociación entre FA exposición y efectos reproductivos y de desarrollo adversos. | Metanálisis. | Estudios. In vivo animales. Estudios en humanos. | Riesgo elevado de aborto espontáneo (1,76 95%IC 1,20-2,59, p=0,002) y de eventos adversos en mujeres embarazadas combinados (1,54, IC95% 1,27-1,88, p<0,001). En animales la dosis administrada sugiere asociación positiva entre exposición a FA y toxicidad reproductiva, sobre todo en sexo masculino. Los mecanismos a nivel genotóxico se han de corroborar con estudios epidemiológicos moleculares de la exposición a FA |

Formaldehído y toxicidad reproductiva: revisión sistemática

| | | | | |
|-------------------------------|--|------------------------------|---|--|
| | | | | cuantitativa, para evidenciar posibles daños a nivel de desarrollo y reproductivo. |
| Matthew J. Haffner et al. | Ofrecer recomendaciones a mujeres estudiantes e instructores que trabajan con FA en salas de disección de anatomía. | Revisión bibliográfica. | Artículos que incluyan mujeres expuestas embarazadas expuestas a FA en laboratorios o salas de disección de cadáveres. | Existen datos en la literatura que apoyan que el embarazo puede verse afectado por la exposición a FA. |
| Helena Taskinen et al | Elucidar si existe posibilidad de riesgo reproductivo en trabajadoras de laboratorios e intentar identificar agentes químicos o físicos potencialmente dañinos para el embarazo. | Casos y controles. | 9186 trabajadoras en laboratorios desde 1975 a 1987, con aborto espontáneo durante el periodo de estudio y aquellas que registraron a su hijo en el registro finés de malformaciones congénitas. | Asociación significativa con aborto espontáneo se encontró con Tolueno (OR 4,7, 95%IC 1,4-15,9); Xileno (OR 3,1, IC 1,3-7,5) y Formol (OR 3,5, IC 1,1-11,2). No se encontró asociación con malformaciones congénitas |
| Ali Louei Monfared | Evaluar la hipótesis de que el desarrollo adverso tras exposición a FA puede ocurrir en la estructura de la placenta. | Casos y controles. In vitro. | 40 ratones gestantes expuestos a diferentes dosis de FA (0, (control), 7, 14 y 28 ppm), durante 8 h/d durante el periodo de organogénesis. | Los efectos del FA en la placenta no son dosis dependiente. Aumento de peso placentario, ratio placenta/feto aumentado, bajo peso fetal ($p < 0,05$). Aumento del número y tamaño de células gigantes trofoblásticas y una hipertrofia de células trofoblásticas. |
| Guillaume Pidoux et al. | Demostrar in vitro que FA produce toxicidad endocrina en trofoblasto humano incluyendo disminución en la producción de hormonas del embarazo. | Analítico. Tejidos in vitro. | Placentas de mujeres entre 28-44 años con embarazos no complicados tras cesárea (in vitro) o tras parto normal (ex vivo). | Células trofoblásticas expuestas a FA mostraron un estado redox alterado asociado a estrés oxidativo y un aumento de la expresión de ASCT2 intentando compensar este estrés. |
| MA Peñalver Paolini et al. | Demostrar la efectividad de la aplicación de medidas preventivas para disminuir la exposición al FA en salas de tallado de laboratorios de Patología. | Analítico. Humanos. | Valoración ambiental de exposición a FA sala de tallado del H.Univ.Fuenlabrada en puestos de facultativo y técnico 2008. NIOSH 2016. | El índice de exposición en 2012 después de aumentar la ventilación (22 renovaciones de aire/hora, en sala de tallado y 15 renovaciones en almacén de muestras) mostró un valor aceptable. |
| Diego Coelho Lorenzoni et al. | Investigar mutagenicidad y citotoxicidad en células exfoliadas de mucosa bucal durante clases de anatomía. | Experimental in vitro. | 17 voluntarios a quienes se tomaron muestras antes y después de la exposición a FA. Se estudiaron tinciones según el método de Feulgen y test de mironucleos, así como otros parámetros de citotoxicidad. | Estadísticamente significativo el aumento de células micronucleadas tras la exposición a FA. Pero no hubo aumento significativo en otras alteraciones nucleares relacionadas con la citotoxicidad ($p \geq 0,05$). Aumenta la muerte celular pero no de forma significativa. |

Formaldehído y toxicidad reproductiva: revisión sistemática

| | | | | |
|------------------------------------|--|-------------------------|--|---|
| Leon Cleres Penido Pinheiro et al. | Investigar si la exposición a FA podría estar relacionado con la aparición de aspectos citotóxicos y genotóxicos en las células epiteliales nasales de los estudiantes del curso de anatomía humana. | Experimental in vitro. | 17 voluntarios a quienes se tomaron muestras antes y después de la exposición a FA. Se estudiaron tinciones según el método de Feulgen, se estudió la morfología nuclear. | Las células epiteliales mostraron indicadores de citotoxicidad, mutagenicidad. Los estudiantes con una carga de trabajo más extensa en el laboratorio de anatomía mostraron un perfil más grave con el aumento de cariorrexis (p 0,05). |
| M Belloc-Santaliestra et al. | Estudio en trabajadores de dos estaciones de peaje de autopista para describir su exposición laboral a los humos de combustión de los motores de los vehículos. | Casos | Muestreo individual de tres grupos de sustancias químicas: hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos orgánicos volátiles, aldehídos. | Las concentraciones medidas estuvieron muy por debajo de los límites de exposición laboral, pero tendieron a ser más elevadas que los valores reportados para entornos urbanos al aire libre. |
| M Kogevinas et al. | CAREX sistema de información internacional sobre exposiciones laborales en 15 países de la Unión Europea. | Revisión base de datos. | Estimación de exposiciones laborales a carcinógenos en el período de 1990-1993. | 71.000 trabajadores expuestos a FA. |

