

FORMALDEHÍDO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL FORMALDEHÍDO

DLEP 123

2018

VLA-ED[®]: 0,3 ppm (0,37 mg/m³)

VLA-EC[®]: 0,6 ppm (0,74 mg/m³)

Notación: Sen

Sinónimos: metanal, oxometano, oximetileno, óxido de metileno, aldehído fórmico.

Nº CAS: 50-00-0

Nº CE: 200-001-8

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

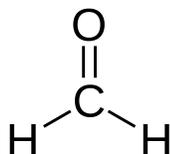
El formaldehído (FA) puro a presión y temperatura ambiente es un gas incoloro de olor fuerte e irritante. A temperaturas menores de -20 °C es un líquido transparente e incoloro.

Factor de conversión: 1 ppm = 1,23 mg/m³
(20°C y 101,3 kPa)

Peso molecular: 30,03

Fórmula molecular: CH₂O

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 55 g/100 ml

Punto de fusión: - 92 °C

Punto de ebullición: -21°C

Límite de explosividad: 7% a 73% (concentración en aire)

USOS MÁS FRECUENTES

El formaldehído es un agente que se encuentra de forma natural en el medio ambiente (IARC, 2012). Es una molécula simple de un solo carbono que se metaboliza rápidamente, se produce endógenamente y también se forma a través del metabolismo de muchos agentes xenobióticos. Se ha detectado en el aire interior y exterior; en el agua potable tratada, agua embotellada, aguas superficiales y aguas subterráneas; en el suelo, y en numerosos tipos de alimentos (NTP, 2010).

El formaldehído es un producto metabólico importante en plantas y animales y por ello está presente en el medio ambiente de forma natural a bajas concentraciones. También se genera por combustión incompleta de material orgánico como combustibles líquidos o gaseosos derivados del petróleo.

Según IARC (2012), los humos de los automóviles son una fuente importante de formaldehído en el aire ambiental. En el aire interior, está presente como resultado de la emisión de gases de materiales que contienen formaldehído tales como productos de madera, alfombras, telas, pintura y aislamiento, y se libera en fuentes de combustión tales como estufas de leña, estufas de gas, calentadores de queroseno, chimeneas y hornos, a través de la cocción, y en el humo del cigarrillo (NTP, 2010).

El formaldehído tiene numerosos usos por lo que su volumen de producción es elevado. Predominantemente se utiliza como intermedio químico. De acuerdo con IARC (2012) el formaldehído se utiliza principalmente en la producción de diversos tipos de resina. Las resinas fenólicas, de urea y de melamina tienen amplias aplicaciones como adhesivos y aglutinantes en las industrias de la producción de madera, pulpa y papel y fibras vítreas sintéticas, en la producción de plásticos y recubrimientos y en el acabado textil. Las resinas de poliacetato son ampliamente utilizadas en la producción de plásticos. El formaldehído también se utiliza ampliamente como un intermedio en la fabricación de productos químicos industriales, tales como 4,4'-metilendifenildisocianato, 1,4-butanodiol, pentaeritritol y hexametilentetramina. El formaldehído se utiliza directamente en solución acuosa (conocida como formol) como desinfectante y conservante en muchas aplicaciones.

El formaldehído se obtiene por oxidación catalítica de metanol. Actualmente, los dos procesos de producción predominantes son un proceso con catalizador de plata y un proceso con catalizador de óxido metálico (Bizzari, 2007). De acuerdo con IHS (2012), el formaldehído suele producirse cerca del punto donde se va a utilizar, ya que es bastante fácil de hacer, es costoso de transportar y puede generar problemas asociados con la estabilidad durante el

transporte. Como resultado, el comercio mundial de formaldehído es mínimo.

Exposición laboral

La exposición laboral a formaldehído puede darse en una amplia variedad de tareas e industrias. Las exposiciones de larga duración más altas (2-5 ppm; 2,5-6,1 mg/m³) se midieron en el pasado durante el barnizado de muebles y suelos de madera, en el acabado de los textiles, en la industria de la confección, en el tratamiento de la piel y en las fundiciones. Las exposiciones de corta duración más altas (3 ppm y superiores, $\geq 3,7$ mg/m³) se encontraron para embalsamadores, patólogos y trabajadores de la industria del papel.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

El formaldehído puede ser inhalado, ingerido o absorbido a través de la piel. Se considera que la inhalación es la principal vía de entrada del formaldehído exógeno (Checkoway *et al.*, 2012). En la literatura hay muy pocos datos disponibles sobre exposición dérmica (Sax y Bennett, 2004). Los efectos críticos asociados con la exposición al formaldehído están directamente relacionados con la superficie de contacto.

El formaldehído disperso en el aire se absorbe rápidamente a través de los pulmones; una vez que se absorbe por un organismo, se metaboliza rápidamente. Casi todos los tejidos del organismo son capaces de degradar el for-

maldehído transformándolo en formiato, que se elimina por vía urinaria. También se puede convertir en dióxido de carbono y de esta forma se elimina en la respiración.

El principal sistema enzimático que metaboliza el formaldehído en los organismos eucariotas es la formaldehído deshidrogenasa dependiente de glutatión. La formaldehído deshidrogenasa dependiente de glutatión, también, llamada ADH clase III, en presencia del NAD⁺ cataliza la oxidación de formaldehído. El sustrato real de la enzima es el S-hidroximetilglutatión que se forma de la reacción espontánea entre el formaldehído y el glutatión.

Efectos para la salud

Debido a la alta solubilidad en agua y a la alta reactividad, los efectos del FA son predominantemente locales.

La toxicidad del formaldehído se debe principalmente a sus propiedades altamente irritantes para los tejidos vivos que entran en contacto con él. Los síntomas más comunes de la exposición a formaldehído son la irritación en ojos, nariz y garganta. Estos síntomas se perciben a partir de concentraciones de entre 0,4 y 3 ppm. La variabilidad en la concentración de aparición de los efectos depende de cada exposición específica debido a que cada persona posee sus propios niveles de detección.

Como resultado de su reactividad en los tejidos diana con contacto directo con la sustancia, el FA provoca irritación local, toxicidad aguda y crónica y tiene propiedades genotóxicas y citotóxicas.

Para establecer el valor límite se consideraron como relevantes los siguientes efectos:

- (A) la capacidad de la sustancia para producir irritación respiratoria y efectos quimiosensoriales, tanto en humanos como en animales,
- (B) la carcinogenicidad local observada en estudios con animales de experimentación expuestos a formaldehído por vía inhalatoria.

La irritación sensorial se investigó en animales de experimentación, en trabajadores expuestos y, lo más importante, también bajo exposiciones controladas en voluntarios.

La inducción de tumores en las vías respiratorias superiores se estudió en animales de experimentación. También se investigaron los mecanismos que pueden desencadenar la carcinogénesis, como entrecruzamientos de ADN-proteína (DPC), aductos de ADN y la citotoxicidad sostenida que conduce a la proliferación celular. Además, se dispone de varios estudios epidemiológicos de alta calidad realizados con trabajadores expuestos. Una revisión realizada por el RAC (ECHA, 2012) llegó a la conclusión de que estos datos no proporcionan una evidencia suficiente para clasificar FA como un carcinógeno humano, sino que sería más apropiada una clasificación como carcinógeno 1B (H350 "Puede causar cáncer", basado en criterios del CLP).

ESTUDIOS EN ANIMALES

En un estudio de inhalación realizado durante dos años con ratas F344, se

observaron carcinomas de células escamosas nasales. La exposición fue a concentraciones de FA de 0, 2,0, 5,6 y 14,3 ppm, durante 6 horas/día 5 días/semana. Todos los animales expuestos a FA desarrollaron rinitis, displasia epitelial y metaplasia en la cavidad nasal. Después de 18 meses, 15/40 animales del grupo de alta exposición habían desarrollado hiperplasia. En todos los grupos expuestos a FA, la metaplasia precedió a la displasia. Si se interrumpía la exposición durante más de 3 meses, la rinitis y la metaplasia empezaban a remitir. Después de 24 meses, los carcinomas de células escamosas se encontraron en las cavidades nasales solo en el grupo de dosis media (0,9%) y en el grupo de dosis alta (44%). En el grupo de dosis alta, también se encontraron carcinomas indiferenciados y sarcomas. El número de adenomas polipóides aumentó ligeramente en los machos. La incidencia tumoral total en el grupo de dosis alta fue del 48,7% (Kerns *et al.*, 1983; Swenberg *et al.*, 1980). En otros estudios se ha confirmado la formación de tumores nasales en ratas después de una exposición a FA > 6 ppm (Feron *et al.*, 1988; Woutersen *et al.*, 1989).

Con exposiciones repetidas de 6 a 22 horas/día en ratas y monos, el NOAEC histopatológico fue de 1 ppm para el daño del epitelio nasal. Esto sugiere que la concentración de FA puede ser más importante para la citotoxicidad que la dosis total de FA. En ratas, el FA causó carcinoma de células escamosas nasales (SCC), que es el tipo de cáncer crítico en ratas. Las ratas Fischer 344 y Sprague-Dawley fueron más sensibles al desarrollo de SCC que las ratas Wistar,

los ratones y los hámster. Los resultados de cuatro estudios a largo plazo con cepas sensibles de ratas mostraron un NOAEC para SCC a 2 ppm y un LOAEC a 6 ppm (Nielsen y Wolkoff, 2010). En ratas, la proliferación celular inducida por daño de células epiteliales se demostró experimentalmente como un mecanismo clave para el desarrollo de SCC; en ratas Wistar, no se podía inducir SCC a ≤ 1 ppm FA incluso con la proliferación celular inducida (Woutersen *et al.*, 1989).

Experimentalmente, el FA provoca tumores locales en el tracto respiratorio superior. La aparición de tumores en la mucosa nasal de ratas y ratones parece ser el resultado de procesos proliferativos crónicos causados por los efectos citotóxicos de la sustancia. La evaluación de los datos de los efectos carcinógenos confirma esta hipótesis.

La relación dosis-respuesta para todos los parámetros investigados, tales como daños en el epitelio nasal, la proliferación celular, la incidencia de tumores, la formación de DPC y aductos de ADN, es muy plana para las exposiciones a concentraciones bajas y se convierte en mucho más pronunciada a concentraciones más altas.

Sin embargo, a las concentraciones más bajas investigadas hasta el momento (0,7 ppm), los aductos causados por el FA endógeno, fisiológico, superaron con mucho las cantidades causadas por FA exógeno. La incidencia de fondo de los tumores nasales en roedores y de tumores nasofaríngeos en los seres humanos fue muy baja a pesar de la apreciable cantidad de aductos de ADN endógenos.

Una de las razones puede ser la baja tasa de proliferación fisiológica del epitelio respiratorio, por lo que, siempre que esta no se incremente (exposición a concentraciones de más de 2 ppm), la probabilidad de formación de tumores será también baja.

Comparando exposiciones a corto plazo, se observa que la relación de aductos de ADN exógenos/endógenos fue cinco veces menor para los monos que para las ratas, lo que sugiere que los monos son menos sensibles que las ratas. Teniendo en cuenta la no linealidad de la curva dosis-respuesta después de una sola exposición a las concentraciones de exposición más bajas, la relación entre aductos exógenos/endógenos estará, a exposiciones bajas, dominada por los aductos endógenos, pero la proporción aumentará de forma desproporcionada con el aumento de las concentraciones de FA. También, en el rango de dosis bajas, la proliferación de células no se ve incrementada. Por lo tanto, se ha considerado que la genotoxicidad de FA no juega o juega un papel menor en el potencial efecto cancerígeno en este rango de exposición (Bolt, 1987; DFG, 2000; Conolly *et al.*, 2004).

SCOEL considera que el FA es un **carcinógeno del grupo C** (carcinógenos genotóxicos con un umbral práctico, para los que es posible establecer un valor límite basado en efectos para la salud, derivado a partir de un NOAEL).

Los estudios experimentales apoyan que la carcinogénesis local en el lugar de entrada es fundamental. En ratas, que es una especie sensible, se obtuvo un LOAEC de 6 ppm, y un NOAEC de 2 ppm para el cáncer nasal. Experi-

mentalmente, se obtuvo un NOAEC histopatológico de los efectos nasales de 1 ppm en ratas y monos y el NOAEC para la replicación de células regenerativas fue 2 ppm.

En estos NOAEC, los aductos de FA-ADN fueron menores en los monos que en las ratas como lo era la relación de aductos exógenos/endógenos de ADN, lo cual está en línea con la hipótesis de que los seres humanos deben ser una especie menos sensible. Los nuevos estudios confirman que los aductos FA-ADN locales muestran una relación altamente no lineal con exposiciones a FA externas.

Previniendo los efectos histopatológicos, como la irritación, la inflamación y la replicación de células regenerativas, causados por una irritación citotóxica, también evitará el cáncer nasal en esas concentraciones tan bajas de exposición (<1 ppm) y la concentración intracelular total de FA estará dominada por el FA interno (natural). Este paradigma obtenido experimentalmente (es decir: que la prevención de la proliferación celular en el tracto respiratorio superior es crítica para prevenir la carcinogénesis local) también tiene validez para los seres humanos. Además, se debe tomar en consideración que los seres humanos presentan una sensibilidad menor frente a la irritación citotóxica en comparación con las ratas.

ESTUDIOS EN HUMANOS

Toxicidad aguda

El primer efecto del formaldehído es la irritación local.

Aunque la irritación citotóxica no se puede investigar en los seres humanos, principalmente por razones éticas, existe una amplia base de datos disponible sobre irritación sensorial procedente de estudios con voluntarios en condiciones de exposición controlada. Derivando valores límite que protejan frente a la irritación sensorial de los ojos y del tracto respiratorio superior en seres humanos, se protegerá también frente a los efectos críticos de la proliferación celular inducida por la irritación local y la posterior carcinogénesis.

Los estudios de exposición controlada con voluntarios deben distinguirse de los estudios epidemiológicos con trabajadores expuestos en el lugar de trabajo o bajo ciertas condiciones ambientales. Los datos más fiables se obtienen en estudios controlados con voluntarios. Los estudios de trabajadores expuestos en el lugar de trabajo son menos adecuados para hacer cálculos cuantitativos, principalmente debido a que no se conocen los niveles de exposición. Un panel de expertos independientes convocado por la Fundación de Salud Industrial (IHF, Paustenbach *et al.*, 1997) evaluó aproximadamente 150 trabajos científicos (estudios en animales, voluntarios y estudios laborales) sobre los efectos del FA. Los datos mostraron una relativamente amplia susceptibilidad individual frente a la irritación del FA. Se recopilaron y evaluaron los datos disponibles de irritación ocular en un total de 17 estudios en voluntarios. Los expertos concluyeron que entre 0 y 0,3 ppm no hay aumento de la irritación ocular por encima del nivel de fondo y la irritación por debajo de 0,3-0,5 ppm FA era demasiado

poco fiable como para atribuir la irritación únicamente al FA.

Se obtuvo una curva de concentración-efecto que muestra que a 0,5-1 ppm, la exposición de hasta 6 horas puede producir irritación ocular en el 5%-25% de las personas expuestas, aunque a menudo las respuestas por debajo del 20% no se atribuyen a la FA solamente. Basándose en los estudios epidemiológicos y estudios controlados en voluntarios, se llegó a la conclusión de que, a 0,3 ppm o menos, no debería producirse irritación atribuible al FA, suponiendo una exposición de hasta 8 horas al día. No obstante, se observan incrementos significativos en la irritación ocular, pero sólo a concentraciones de al menos 1 ppm, razón por la cual esta concentración se considera a menudo como un valor techo (Paustenbach *et al.*, 1997). Bender (2002) y Arts *et al.* (2006) realizaron unas revisiones similares llegando básicamente a las mismas conclusiones. Debe tenerse en cuenta que todos los estudios revisados, excepto uno, se basaron únicamente en la notificación de síntomas subjetivos para la irritación sensorial de los ojos.

Existen numerosos estudios, que comprenden un total de más de 400 voluntarios, en donde se han estudiado los efectos de irritación sensorial en humanos por exposición al FA. La revisión de Paustenbach *et al.* (1997) y dos revisiones de Bender (2002) y Arts *et al.* (2006) llegan a la conclusión de que la irritación sensorial rara vez se observa a 0,5 ppm de FA y extrapolando los resultados sugieren que un valor límite de 0,3 ppm protegería a los individuos

expuestos laboralmente frente a la irritación sensorial.

Dos estudios recientes realizados en cámara de exposición controlada (Lang *et al.*, 2008; Müller *et al.*, 2013) no encontraron irritación sensorial pura, medida con parámetros objetivos, en el intervalo de concentraciones de 0,5 hasta 0,7 ppm de FA durante un periodo de 4 horas/día.

Ambos estudios fueron aplicados con intervalos de concentración ligeramente diferentes. Las exposiciones, con 4 picos superpuestos, más relevantes para el establecimiento de un valor límite de corta exposición fueron 0,3 ppm + picos de 0,6 ppm y 0,5 ppm + picos de 1 ppm en el estudio Lang, y en el de Müller 0,3 ppm + picos de 0,6 ppm y 0,4 ppm + picos de 0,8 ppm. Solamente se observaron signos objetivos de la irritación a 0,5 ppm + picos de 1 ppm. Debido a que la concentración de 0,3 ppm + picos de 0,6 ppm fue un NOAEC en ambas investigaciones, se toma este nivel de exposición para establecer el valor límite de corta exposición.

Un estudio reciente (Müller *et al.*, 2013) se llevó a cabo con individuos hipo e hiper sensibles, y no mostró diferencias en la sensibilidad a la irritación sensorial frente al FA, aunque los individuos hipersensibles informaron de forma significativa de síntomas olfativos inducidos como "percepción de aire impuro".

Toxicidad crónica

Los principales efectos del FA, descritos en el estudio con animales, están

relacionados con el tracto respiratorio superior.

En humanos se han descrito también casos de reacciones alérgicas sistémicas (por ejemplo, anafilaxia) o, mucho más a menudo, localizadas (por ejemplo, dermatitis de contacto) atribuidas al formaldehído (o resinas que contienen formaldehído) presentes en los productos para el hogar y el cuidado personal, ropa y textiles, papel para billetes y tratamientos y dispositivos médicos. También en los trabajadores expuestos se experimentó irritación sensorial de leve a moderada en ojos, nariz y garganta (IPCS 2002).

GENOTOXICIDAD

En varios ensayos realizados in vitro se encontraron efectos genotóxicos y mutagénicos producidos por el FA. Al ser un compuesto reactivo, el FA reacciona con ácidos nucleicos y proteínas. Los resultados de los estudios in vivo son más difíciles de evaluar. Es de particular importancia poder determinar si los efectos citogenéticos solo pueden ocurrir como resultado de la exposición local o también como resultado de la disponibilidad sistémica de FA.

Los datos disponibles sobre la genotoxicidad del FA han sido recientemente evaluados por el RAC (ECHA, 2012). Se concluyó que el FA indujo efectos mutagénicos y genotóxicos en células en proliferación de líneas celulares directamente expuestas. El FA fue tratado como mutagénico en ensayos in vitro con un modo de acción predominantemente clastogénico. Las pruebas de mutación

genética no fueron suficientes para demostrar la inducción de mutaciones genéticas. Se indujeron efectos clastogénicos (tales como aberraciones cromosómicas, formación de micronúcleos incrementada e intercambios de cromátidas hermanas), así como efectos genotóxicos (DPC, aductos de ADN) en células, cultivadas in vitro, de mamíferos y en humanos. El FA también es genotóxico en las células somáticas en el sitio de contacto, como ya fue abordado por SCOEL en 2008. Experimentos in vitro con células pulmonares humanas A549 no apoyan la idea de que las concentraciones bajas de FA (hasta 75 μM) podrían aumentar la actividad genotóxica de diferentes clases de mutágenos o podrían interferir en la reparación del daño del ADN inducido por otros mutágenos (Speit *et al.*, 2014).

Basándose en estos datos, el RAC (2012) lo clasificó como mutágeno de categoría 2 (sospechoso de ser mutágeno en células germinales).

CARCINOGENICIDAD

La inducción tumoral producida por la exposición a FA es originada por la citotoxicidad y la proliferación celular prolongada, mientras que los cambios genéticos son secundarios (McGregor *et al.*, 2006). Por lo tanto, para el FA se puede establecer un umbral a concentraciones que no conducen a esa proliferación celular prolongada y a alteraciones histopatológicas.

En ratas, la especie más sensible, se ha establecido un NOAEC para alteraciones histopatológicas de 1 ppm y para la proliferación de células regenerativas

basándose en la gran base de datos experimental que existe (Gelbke *et al.*, 2014). Bajo estas consideraciones, el FA se considera un carcinógeno del grupo C (carcinógenos genotóxicos con un umbral práctico) (Tornillo y Huici-Montagud, 2008; SCOEL, 2013). Esta clasificación se corresponde también con la que hace la Comisión Alemana MAK (DFG, 2015) clasificándolo como un carcinógeno del grupo 4.

Los datos fundamentales para la obtención de un valor límite, es decir, el NOAEC de irritación citotóxica sostenida, solo están disponibles en animales de experimentación. Por razones éticas no existen datos para los seres humanos. Las ratas son más sensibles debido a su diferente fisiología respiratoria, mientras que los monos presentan más similitudes con los humanos (DeSesso, 1993). Hay indicios claros de que el mono es menos sensible que la rata si se toman como indicadores de exposición del tejido diana los aductos FA-ADN (Moeller *et al.*, 2011; Swenberg *et al.*, 2011) o la formación de DPC (Casanova *et al.*, 1991). Probablemente, los humanos también son menos sensibles que los monos (Casanova *et al.*, 1991).

El NOAEC histopatológico de los efectos nasales del FA en ratas y monos es de 1 ppm y para la proliferación de células regenerativas en ratas es de 2 ppm. La prevención de estos efectos también evitará el cáncer nasal. Los resultados de los estudios toxicocinéticos sugieren que en un nivel de exposición de 1 ppm la concentración intracelular de FA está dominada por el FA interno (de origen natural), por lo que la exposición externa al FA es mucho menos relevante. Frente

a este nivel de exposición de 1 ppm, el valor límite propuesto de 0,3 ppm es 3,3 veces menor. SCOEL consideró que un margen de seguridad de más de 3 es altamente protector.

RECOMENDACIÓN

Los datos fundamentales para la obtención de un valor límite, es decir, el NOAEC de irritación citotóxica sostenida, solo están disponibles en animales de experimentación. Las ratas son más sensibles debido a su diferente fisiología respiratoria, mientras que los monos presentan más similitudes con los humanos.

Por otro lado, hay una base de datos sólida para los seres humanos (que incluye en total más de 400 voluntarios) para la irritación sensorial producida por el FA en el ojo, un parámetro muy sensible (DECOS 2003, NEG 2003). En general, se considera que evitando la irritación sensorial de los ojos y del tracto respiratorio superior se tiene un margen de seguridad para evitar también irritación citotóxica inducida por la proliferación celular local que es el primer paso de la inducción de tumor.

El establecimiento de un valor límite basado en la irritación sensorial ocular en seres humanos proporciona inherentemente un amplio margen de seguridad para prevenir la inducción de tumores del tracto respiratorio superior en las ratas por las siguientes razones:

- La irritación sensorial se produce a concentraciones más bajas que la irritación citotóxica (Brüning *et al.*, 2014).

- Debido a factores de confusión, como rasgos de la personalidad o el olor, los síntomas subjetivos de la irritación tienden a sobreestimar la irritación sensorial, medida con parámetros objetivos.
- En los seres humanos la irritación sensorial de los ojos se produce a concentraciones más bajas que la irritación sensorial para el tracto respiratorio, el potencial objetivo de los tumores inducidos por FA (Brüning *et al.*, 2014).
- Debido a las diferencias en la fisiología respiratoria, las ratas son más sensibles que los monos y los monos probablemente más sensibles que los seres humanos con respecto a la formación de DPC (Casanova *et al.*, 1991).
- La cantidad de aductos de ADN es mayor en ratas que en monos a concentraciones de exposición comparables y también lo es la proporción de aductos exógenos/endógenos (Swenberg *et al.*, 2011).
- Un aspecto importante a tener en cuenta, a la hora de hacer las extrapolaciones de las dosis altas de los datos experimentales a las bajas exposiciones humanas, es que la curva dosis-respuesta es muy pronunciada, siendo más pronunciada a concentraciones ≥ 2 ppm, para todos los parámetros decisivos, como la incidencia de tumores (Kerns *et al.*, 1983; Monticello *et al.*, 1996), la proliferación celular (Monticello *et al.*, 1996), la formación de DPC (Casanova *et al.*, 1991) y aductos de dG (Lu *et al.*,

2011). También es pronunciada la relación entre la proliferación celular y el porcentaje de tumores (Monticello y Morgan, 1997).

- Esta relación dosis-respuesta también se ha encontrado en estudios *in vitro* de genotoxicidad (Speit *et al.*, 2007).

Como estos aspectos no se pueden englobar cuantitativamente en un factor de incertidumbre numérico, SCOEL basó principalmente sus consideraciones en parámetros objetivos para la irritación sensorial obtenida mediante estudios con voluntarios humanos.

El NOAEC de 0,3 ppm + picos de 0,6 ppm obtenido en los estudios de Mueller *et al.* y de Lang *et al.*, basado en 62 voluntarios (41 en el estudio Mueller y 21 en el estudio Lang) es lo suficientemente robusto para derivar un valor límite. No es necesario un factor de incertidumbre adicional. Así, para estudios con voluntarios de alta calidad, Bruning *et al.* (2014) concluyeron recientemente que un VLA puede basarse en la NOAEC sin un factor de seguridad adicional.

Además, estos autores proponen un factor de extrapolación 3 entre especies para la extrapolación de los datos en animales a los seres humanos en relación con los efectos de irritación local, pero esto puede reducirse a 2, debido a la modelización de las vías respiratorias de ratas y seres humanos. A partir del NOAEC de 1 ppm obtenido en los estudios en ratas obtendríamos concentraciones de 0,5 o 0,3 ppm similares a los NOAEC encontrados en voluntarios humanos.

En conclusión, se recomienda un VLA-ED[®] de 0,3 ppm (8h) con un VLA-EC[®] de 0,6 ppm (15 min.) correspondiente a los NOAEC de signos objetivos de irritación sensorial obtenidos en estudios con voluntarios humanos. No se utiliza un factor de incertidumbre adicional dado que el efecto ha sido estudiado en muchas investigaciones con, esencialmente, los mismos resultados, incluidos los más antiguos basados en síntomas subjetivos.

Por último, debe abordarse si el valor límite recomendado de 0,3 ppm (8h) con picos de 0,6 ppm (15 min.) también protegerá frente a la irritación y el olor en el sentido de "molestia" de acuerdo con SCOEL (2013). Mueller *et al.* (2013) no observaron síntomas subjetivos de irritación hasta exposiciones más altas. Por el contrario, en el estudio de Lang *et al.* (2008) los síntomas subjetivos ya se informaron a concentraciones tan bajas como 0,3 ppm. Sin embargo, cuando se utilizó la afectividad negativa como covariable, el único nivel de efecto fue de 0,5 ppm + picos a 1 ppm para los signos objetivos de irritación. Como la afectividad negativa no va a jugar un papel decisivo en el lugar de trabajo, estos hallazgos para los síntomas subjetivos de irritación tienen que ser considerados como de grado (1) o, como máximo, entre el grado (1) y el (2) (SCOEL, 2013).

En ambos estudios se investigó la percepción del olor. Fue mayor y estadísticamente significativo en los de Lang *et al.* (2008) en $\geq 0,3$ ppm, pero el olor de acetato de etilo de 12 a 16 ppm (para la comparación el valor MAK es 400 ppm) se percibió más fuerte que a 0,5 ppm y similar a la de 0,5 ppm + picos

de 1 ppm. Para la molestia, se obtuvieron resultados similares. En el estudio de Mueller *et al.* (2013) se observaron de nuevo las diferencias significativas para los síntomas olfativos sin una relación con la concentración y sobre todo por la "percepción de aire impuro", más pronunciada en el grupo de personas hipersensibles contra la irritación nasal por CO₂. Los síntomas olfativos fueron dominados por la "percepción de aire impuro". Para la "percepción de aire impuro" se observó un aumento estadísticamente significativo ya desde 0 ppm (principio vs. final de la exposición) en personas hipersensibles. Por lo tanto, este aspecto no puede atribuirse únicamente al FA.

Debido a que faltaba una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de síntomas entre las exposiciones FA y las condiciones de control, los autores llegaron a la conclusión de que el aumento de los síntomas olfativos es inducido principalmente por desagradable olor ambiental y las condiciones climáticas en la cámara de exposición. Una vez más los síntomas olfativos relacionados FA y "percepción de aire impuro" a lo sumo pueden llegar a una clasificación entre (1) y (2) de acuerdo con SCOEL (2013).

En conclusión, un VLA-ED[®] de 0,3 ppm con un VLA-EC[®] de 0,6 ppm también protegerá frente a las "molestias" en el lugar de trabajo causadas por los síntomas subjetivos de la irritación y el olor.

Existen métodos analíticos para determinar los niveles recomendados de formaldehído con un nivel adecuado de precisión y exactitud.

BIBLIOGRAFÍA

Armstrong, R. W., Imrey, P. B., Lye, M. S., Armstrong, M. J., Yu, M. C., Sani, S. (2000). Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol*, 29, 991-8.

Arts, J. H., Rennen, M. A., De Heer, C. (2006). Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol*, 44, 144-60.

Aydin, S., Canpınar, H., Undeger, U., Guc, D., Colakoglu, M., Kars, A., Basaran, N. (2013). Assessment of immunotoxicity and genotoxicity in workers exposed to low concentrations of formaldehyde. *Arch Toxicol*, 87, 145-53.

Bender, J. (2002). The use of noncancer endpoints as a basis for establishing a reference concentration for formaldehyde. *Reg Toxicol Pharmacol* 35, 23-31.

Bolt, H. M. (1987). Experimental toxicology of formaldehyde. *J Cancer Res Clin Oncol*, 113, 305-9.

Bolt, H. M., Huici-Montagud, A. (2008). Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol*, 82, 61-4.

Brüning, T., Bartsch, R., Bolt, H. M., Desel, H., Drexler, H., Gundert-Remy, U., Hartwig, A., Jäckh, R., Leibold, E., Pallapies, D., Rettenmeier A. W., Schlüter, G., Stropp, G., Sucker, K., Triebig, G., Westphal, G., Van Thriel, C. (2014). Sensory irritation as a basis for

setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol*. 88, 1855-1979.

Casanova, M., Morgan, K. T., Steinhagen, W. H., Everitt, J. I., Popp, J. A., Heck, H. D. (1991). Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol*, 17, 409-28.

DeSesso, J. M. (1993). The relevance to humans of animal models for inhalation studies of cancer in the nose and upper airways. *Quality Assurance Good Practice Regulation Law*, 2, 213-31.

Feron, V. J., Bruyntjes, J. P., Woutersen, R. A., Immel, H. R., Appelman, L. M. (1988). Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett*, 39, 101-11.

Feron, V. J., Til, H. P., Woutersen, R. A. (1990). Drinking water studies of formaldehyde in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Ind Health*, 6, 637-9.

Gelbke, H. P., Groters, S., Morfeld, P. (2014). Lowest adverse effects concentrations (LOAECs) for formaldehyde exposure. *Regul Toxicol Pharmacol*, 70, 340-8.

IHS (2012) *Chemical Economics Handbook*, Formaldehyde.

Lang, I., Bruckner, T., Triebig, G. (2008). Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol*, 50, 23-36.

McGregor, D., Bolt, H., Cogliano, V., Richter-Reichhelm, H. B. (2006). Formaldehyde and glutaraldehyde and

nasal cytotoxicity: case study within the context of the 2006 IPCS human framework for the analysis of a cancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol*, 36, 821-35.

Moeller, B. C., Lu, K., Doyle-Eisele, M., McDonald, J., Gigliotti, A., Swenberg, J. A. (2011). Determination of N²-hydroxymethyl-dG adducts in the nasal epithelium and bone marrow of nonhuman primates following 13CD₂-formaldehyde inhalation exposure. *Chem Res Toxicol*, 24, 162-4.

Mueller, J. U., Bruckner, T., Triebig, G. (2013). Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males. *Int Arch Occup Environ Health*, 86, 107-17.

NTP (National Toxicology Program) (2010). "Final report on carcinogens background document for formaldehyde." Rep Carcinog Backgr Doc: i-512.

Paustenbach, D., Alarie, Y., Kulle, T., Schachter, N., Smith, R., Swenberg, J., Witschi, H., Horowitz, S. B. (1997). A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxicol Environ Health*, 50, 217-63.

Sax, S. N., Benett, D.H. (2004). Differences in source emission rates of volatile organic compounds in inner-city residences of New York City and Los Angeles. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 14(1): S95-109.

Sexton, K., Adgate, J.L. (2004). Comparison of personal, indoor, and SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) SCOEL/REC/125 (2016).

outdoor exposures to hazardous air pollutants in three urban communities. *Environ Sci Technol* 38(2): 423-430.

Speit, G., Linsenmeyer, R., Duong, G., Bausinger, J. (2014). Investigations on potential co-mutagenic effects of formaldehyde. *Mutat Res*, 760, 48-56.

Swenberg, J. A., Lu, K., Moeller, B. C., Gao, L., Upton, P. B., Nakamura, J., Starr, T. B. (2011). Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicol Sci*, 120, 130-45.

ECHA (European Chemicals Agency) (2011). CLH report, 2011. Proposal for harmonized classification and labelling, substance name: formaldehyde. CLH Report. Helsinki: Submitted 28 Sep 2011 by ANSES (on behalf of the French MSCA).

ECHA (2012). RAC (Committee for Risk Assessment) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of formaldehyde. Adopted 30 November 2012. ed. Helsinki: European Chemicals Agency (ECHA).

IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012). Formaldehyde. 100F, 401-435. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon: IARC.

SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2013). Methodology for the derivation of occupational exposure limits; key documentation.