



# Formaldehído: Toxicología y valores límite de exposición

Jornada Técnica: Presentación LEP 2016  
Instituto Nacional Seguridad e Higiene en el Trabajo  
Madrid, 4 de mayo 2016

*Alicia Huici Montagud*

ahuici@insht.meys.es

Dra. Ciencias Biológicas

CNCT del INSHT/Miembro GT-LEP

1990-2005: Miembro SCOEL

2005-2011: Secretaria científica SCOEL

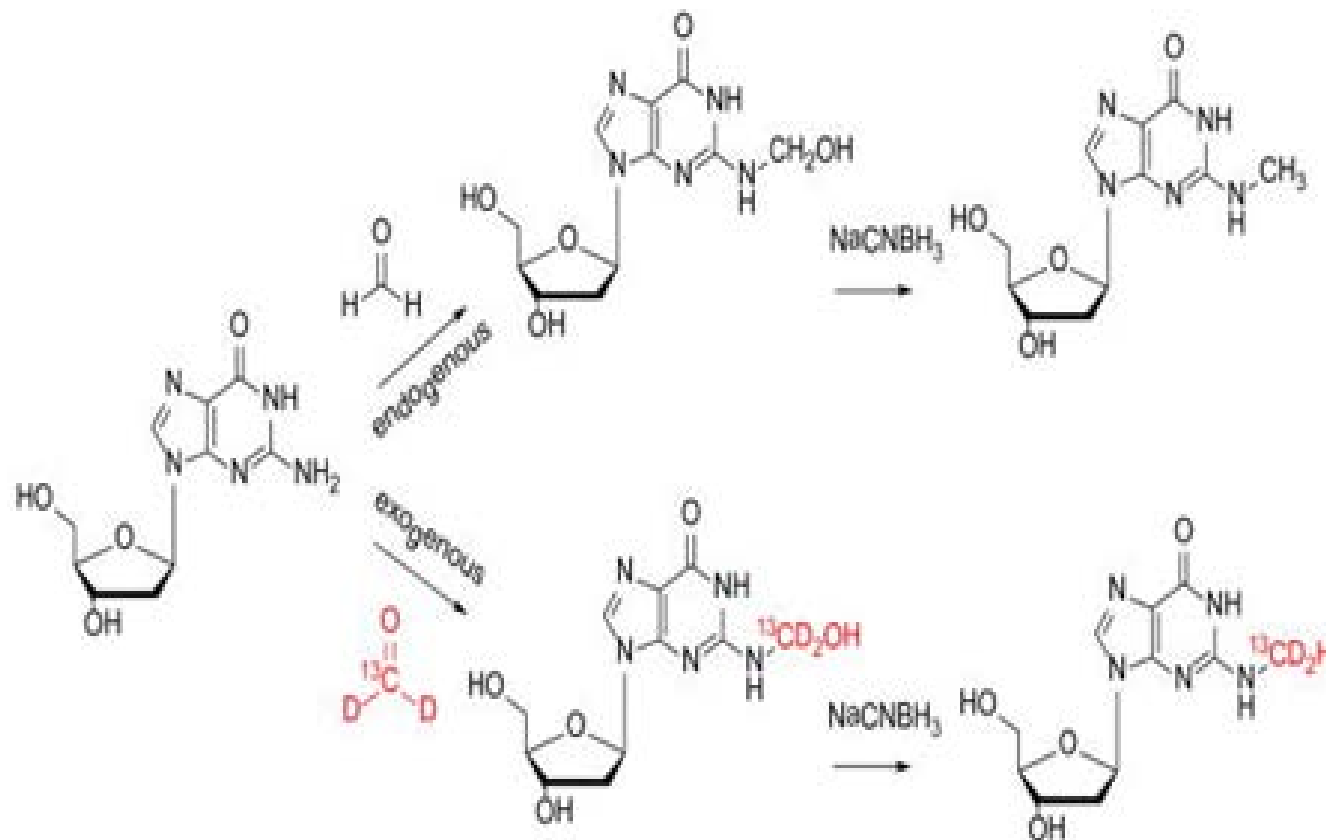
# CINÉTICA DEL FORMALDEHÍDO I

- Metabolito endógeno de aminoácidos (ser, gly, met, cho)
- Biosíntesis de AN
- Oxidado a CO<sub>2</sub> o incorporado a otros productos metabólicos
- Alta excreción en orina (4-39 mg/día); (2-3 mg/l sangre)
- Saturación media del sistema enzimático nasal: 2.6 ppm
- Vida media FA en sangre: 1-1.5 min; forma hidratada **[CH<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]**
- FA en aire exhalado: 2-12 ppb
- Electrofílico: aductos (reversibles) con AN, proteínas y entrecruzamientos irreversibles

# CINÉTICA DEL FORMALDEHÍDO II

- A 2-3 ppm aumentan mucho los entrecruzamientos DNA-Proteínas
- No aductos lejos del tejido nasal (ratas y monos) {barrera eficaz}
- Actúa en la vía de entrada, si los sistemas de detoxificación no se saturan
- Sin embargo, CB mediante un aducto con la Hb (metilenválina terminal) en patólogos, laminadores de plástico y controles con baja exposición (sin estudiar picos, ni sexos)

# ADUCTOS ENDÓGENOS Y EXÓGENOS DE FORMALDEHÍDO



# DINÁMICA DEL FORMALDEHÍDO I

- Irritación ocular (efecto crítico) y de nariz y garganta (entre 0.4 y 3 ppm)
- Estimulación trigémino y vías respiratorias superiores (adaptación fisiológica sin impacto histopatológico [a > 3ppm en ratas y monos; humanos menos sensible])  
[Efecto más dependiente de la concentración que de su duración]
- Cambios en la función pulmonar y lesiones en el epitelio nasal (~1ppm)



# DINÁMICA DEL FORMALDEHÍDO II

- Asma, causado o exacerbado (especialmente en niños). Co-exposiciones
- No patología epitelio tracto respiratorio hasta 3ppm
- Citotoxicidad y tumores nasofaríngeos (ratas) 6 (1%), 10 (22%) , 15 (45%)
- Mutagenicidad in vitro sin FADH y otros enzimas (DNA-SB, DNA aductos)
- Hipótesis: aumento HCHO libre en sangre, efecto sobre médula ósea o células madre, anemia, pancitopenia...leucemia



**1. Nervio olfatorio**

Olfato

**2. Nervio óptico**

Visión

**3, 4, 6 Nervio oculomotor, troclear, abductor o oculomotor externo**

Movimientos oculares

**5. Nervio trigémino**

Sensaciones faciales y movimiento mandibular

**7. Nervio facial**

Expresión facial y sentido del gusto

**12. Nervio hipogloso**

Movimientos de la lengua

**8. Nervio acústico o vestibulococlear**

Sentido del oído y del equilibrio

**9. Nervio glossofaríngeo**

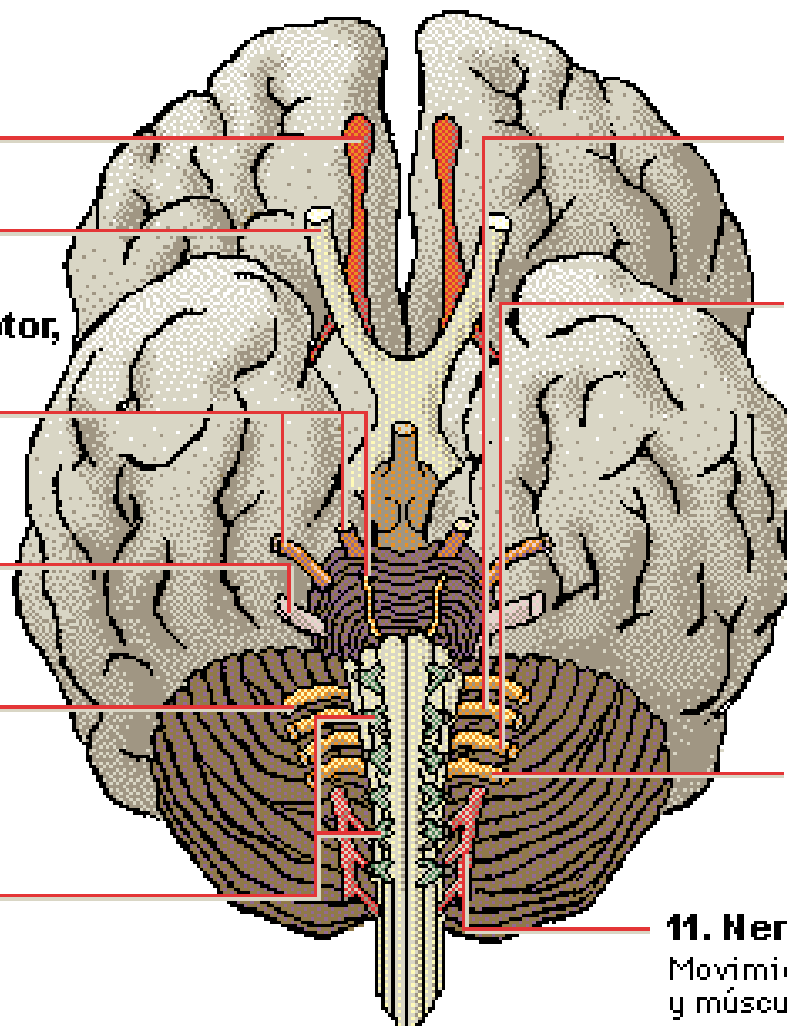
Sentido del gusto y sensaciones de la garganta

**10. Nervio vago**

Respiración, circulación, y digestión

**11. Nervio accesorio espinal**

Movimientos del cuello y músculos dorsales








# Efectos del formaldehído ante una exposición a corto plazo por inhalación

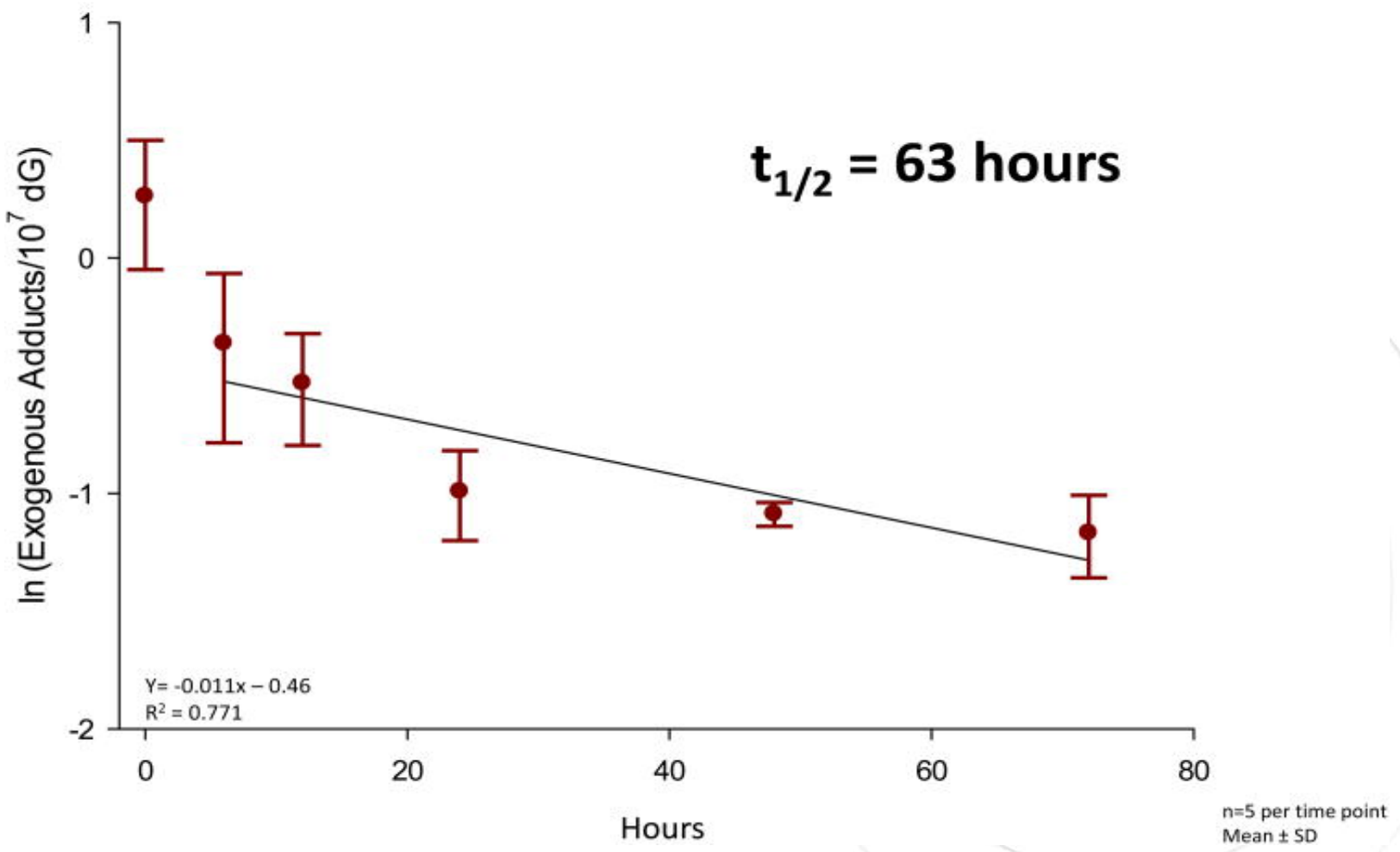
<b>6-15</b>	Monticello et al.1996; Kerns et al. <b>1983</b>	Inhalación crónica responsable <b>CITOTOXICIDAD</b> y regeneración proliferativa origen de <b>TUMORES NASALES</b>
<b>1.0</b>	TNO, 2003 ; Arts et al. <b>2006</b>	INICIO DE <b>IRRITACION OCULAR</b>
<b>0.35 - 0.9</b>	EPA, <b>2004</b> ; AEGL	Respuestas <b>subjetivas</b> a la irritación ocular
<b>0.75</b>	OSHA, <b>2006</b> ; Noise et al. <b>2007</b>	Valor oficial mantenido en USA como protector sensorial <b>para todos</b> los trabajadores
<b>0.7</b>	Andersen et al. <b>2008, 2010</b>	En ratas, <b>nivel sin efectos en el epitelio nasal</b> , después de 21-90 días exposición
<b>0.5</b>	Lang et al, <b>2008</b> ; EPA, <b>2005</b>	<b>NOAEL</b> subjetivo y objetivo en voluntarios ; <b>0.5 ppm</b> , si constante, incluyendo olor; 0.3 con picos de 0.6; <b>LOAEL 0.5 ppm con picos de 1 ppm</b>
<b>0.3 - 0.5</b>	ATSDR, <b>1999, 2007</b> ; NAS, <b>2007</b> ; OMS, <b>2010</b> ; ACGIH, <b>2001</b> ; MAK, <b>2006</b> ; OECD/SIDS, <b>2002</b> NICNAS, <b>2005</b>	Irritación ojo y membranas mucosas, efectos moderados sólo <b>en un bajo porcentaje de la población</b>
<b>0.2</b>	SCOEL, <b>2008</b>	Teniendo en cuenta las diferencias interindividuales en cuanto a susceptibilidad a la irritación y <b>basándose en el conjunto de la base de datos</b>
<b>0.1</b>	BfR, <b>2006</b> ; Health Canada, <b>2001, 2005</b> , ASHRAE NASA/NAS, <b>2008</b>	Aplicando <b>factores de seguridad</b> a los datos de experimentación animal en cuanto a irritación ocular
<b>0.08</b>	OMS, <b>2010</b> ; Wolkoff & Nielsen, <b>2010</b>	Basándose en distribución log-normal de la irritación sensorial nasal en condiciones crónicas y agudas en población general, este nivel se considera <b>protector ante efectos cancerígenos</b>



# Líneas de argumentación para el establecimiento de VL

- EFECTOS DIANA: **irritación sensorial, cáncer naso-faríngeo, ¿leucemia?**
- Concentraciones en sangre independientes de dosis inhalada  ¿leucemia?
- Aductos DNA- FA exógeno, sólo en epitelio nasal  ¿efectos distales?
- No transporte de aductos exógenos a la médula  ¿leucemia?
- Estudio cuestionable de Zhang et al: exp a FA  eritrocitos y leucos; trisomía 8
- Estudios con voluntarios vs estudios de exposiciones ocupacionales
- En cohorte de 50000 trabajadores seguidos 60 años, no causa de leucemia o NFC
- En subcohorte de 4000 hombres (>2ppm)  0 casos de NFC (Coggin et al. 2003)

# N<sup>2</sup>-hydroxymethyl-dG Adduct Half-life Study



	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
<b>Australia</b>	1	1,2	2	2,5
<b>Austria</b>	0,5	0,6	0,5	0,6
<b>Belgium</b>			0,3	0,38
<b>Canada - Ontario</b>			1	
			1,5 (1)	
<b>Canada - Québec</b>			2 (1)	3 (1)
<b>Denmark</b>	0,3	0,4	0,3	0,4
<b>Finland</b>	0,3	0,37	1 (1)	1,2 (1)
<b>France</b>	0,5		1	
<b>Germany (AGS)</b>	0,3	0,37	0,6 (1)	0,74 (1)
<b>Germany (DFG)</b>	0,3	0,37	0,6 (1)(2)	0,74 (1)(2)
<b>Hungary</b>		0,6		0,6
<b>Ireland</b>	2	2,5	2 (1)	2,5 (1)
<b>Japan</b>	0,1			
<b>Latvia</b>		0,5		
<b>New Zealand</b>	0,33 (1)		1 (3)	
	0,5 (2)			
<b>People's Republic of China</b>				0,5 (1)
<b>Poland</b>		0,5		1
<b>Singapore</b>			0,3	0,37
<b>South Korea</b>	0,5	0,75	1	1,5
<b>Spain</b>			0,3	0,37
<b>Sweden</b>	0,3	0,37	0,6 (1)	0,74 (1)
<b>Switzerland</b>	0,3	0,37	0,6	0,74
<b>The Netherlands</b>		0,15		0,5
<b>USA - NIOSH</b>	0,016		0,1 (1)	
<b>USA - OSHA</b>	0,75		2	
<b>United Kingdom</b>	2	2,5	2	2,5

	Remarks
<b>Canada - Ontario</b>	(1) Ceiling limit value
<b>Canada - Québec</b>	(1) Ceiling limit value
<b>Finland</b>	(1) Ceiling limit value
<b>Germany (AGS)</b>	(1) 15 minutes average value
<b>Germany (DFG)</b>	(1) STV 15 minutes average value (2) A momentary value of 1 ml/m <sup>3</sup> (1,2 mg/m <sup>3</sup> ) should not be exceeded.
<b>Ireland</b>	(1) 15 minutes reference period
<b>New Zealand</b>	(1) 8 hour shift (2) 12 hour shift (3) Ceiling limit value
<b>People's Republic of China</b>	(1) Ceiling limit value

<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527675135> (MAK- und BAT-Werte-Liste)

Sustancia	CAS	Fórmula	ppm	mg/m	picos	Sens.	Carc.	Embarazo	Mutagen.
Formaldehido	[50-00-0]	HCHO	0.3	0,37 <sup>61)</sup>	1(2) <sup>62)</sup>	Sh	4	C	5

61) En caso de exposiciones mixtas, asegurar la ausencia de efectos irritantes

62) El valor momentáneo de 1ppm (equivalente a 1.2 mg/m<sup>3</sup>) no debe ser superado

**Carc. 4:** Sustancias con efectos cancerígenos, cuyos efectos críticos son no-genotóxicos y con posibles efectos genotóxicos sin importancia a concentraciones que respeten el MAK

**Emb. C:** No se esperan efectos teratógenos a concentraciones que respeten el MAK y BAT

**Mutág. 5:** Mutágeno de células germinales o sospechoso de serlo de potencia tan baja, que no se espera aporten riesgo genético adicional, respetando MAK y BAT

**Umbral olfativo del formaldehido: 0,83 ppm**