



Exposición laboral a formaldehído

?RIESGO PARA EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA?

Rudolf van der Haar
MC MUTUAL
rvan@mc-mutual.com

A Coruña, 5 de abril , 2019

Planteamiento

1. ¿La exposición a formaldehído puede causar efectos adversos en el embarazo / lactancia?
2. ¿Y si fuera el caso, existe un nivel de exposición laboral por debajo del cual estos efectos no se presentan?

- DECOS (Holanda)
- MAK /TGRS900 (Alemania)
- DEMETER INRS (Francia)
- SCOEL(UE)
- ACGIH (EEUU)
- IARC
- OMS



- Literatura científica
- Estudios epidemiológicos
 - Estudios en animales de experimentación.

Literatura científica

Número elevado de estudios sobre la toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Collins, 2001

A Review of Adverse Pregnancy Outcomes and Formaldehyde Exposure in Human and Animal Studies

James J. Collins,* Roberta Ness,† Rochelle W. Tyl,‡ Neil Krivanek,§ Nurtan A. Esmen,¶ and Thomas A. Hall¶

*Solutia Inc.; †University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; ‡Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina; §Dupont; and ¶University of Oklahoma, Oklahoma City, Oklahoma

Received February 21, 2001

Estudio de metaanálisis de los artículos publicados (estudios epidemiológicos y estudios en animales de experimentación)

Duong, 2011

Reproductive and Developmental Toxicity of Formaldehyde: A Systematic Review

Anh Duong^a, Craig Steinmaus^{a,b}, Cliona M. McHale^a, Charles P. Vaughan^c, and Luoping Zhang^{a,*}

^aSchool of Public Health, University of California, Berkeley, CA 94720

^bOffice of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency; Oakland, CA 94612

^cGlobal Health Sciences, University of California, San Francisco, CA 94143

Nielsen, 2013

Arch Toxicol (2013) 87:73–98
DOI 10.1007/s00204-012-0975-3

REVIEW ARTICLE

Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air

Gunnar Damgård Nielsen · Søren Thor Larsen · Peder Wolkoff

Estudios en animales de experimentación

(feto /embrión toxicidad)

✓ Estudios de inhalación

Artículos	Exposición	Efectos adversos
Sheveleva, 1971	0.0004 – 0.004 ppm	no
Kilburn, 1985	30 ppm	no
Marin, 1990	0, 2, 5 y 10 ppm	si
Sailenfait, 1989	0, 5, 10, 20 y 40 ppm	si
Kitaeva, 1990	No información	si
Trasher, 2001	0.01, 0,4, 0,8 y 1.2 ppm	si
Tang, 2006	0, 4, 20 ,97 ppm	si
Al-Saraj, 2009	12 ppm	si

Efectos adversos, por ejemplo

- Peso al nacer, peso placenta
- Tasa de natalidad
- Degeneración embrión
- Morfología anormal en las crías

Efectos adversos se observan a altas concentraciones

Estudios en animales de experimentación

(feto /embrión toxicidad)

Collins (2001):

- Poca evidencia de toxicidad reproductiva o del desarrollo en estudios con animales expuestos a bajo niveles de formaldehído y rutas relevantes para los humanos.

Doung (2011):

- Se encontraron efectos toxicológicos en el desarrollo y la reproducción en animales, así como en los estudios ex vivo e in vitro, asociados con la exposición al formaldehído.

Nielsen (2013):

Exposiciones elevadas inducen otros efectos que pueden influir sobre la toxicidad para el desarrollo y la reproducción:

- Reacciones de estrés (dolor, fuerte irritación ojos y vías respiratorias) a exposición > 4 ppm
- Disminución de la ventilación respiratoria / suministro oxígeno / metabolismo
- Toxicidad materna

Estudios epidemiológicos

Abortos espontáneos	Malformación congénita	Bajo peso al nacer	Infertilidad
Shumilina, 1975	Axelsson, 1984	Shumilina, 1975	Shumilina, 1975
Hemminki, 1982	Ericson, 1984	Axelsson, 1984	Olsen, 1982
Axelsson, 1984	Hemminki, 1985	Taskinen, 1994	Ward, 1984
Hemminki, 1985	Saural, 1994	Grazulevciene, 1998	Taskinen, 1994
Stucker, 1990	Dukskiene, 2005	Maroziene, 2002	
Seitz, 1990	Zhu, 2006	Zhu, 2006	
Lindbohm, 1991			
John, 1994			
Taskinen, 1994			
Saural, 1994			
Taskinen, 1999			

Estudios epidemiológicos

Collins (2001):

- El riesgo de aborto espontáneo se detectó solo en estudios que dependían del auto notificación de exposición (p.e cuestionario / sesgo de memoria).
- En estudios que evaluaron las tareas de trabajo para determinar exposición, no hubo aumento del riesgo de aborto espontáneo.
- A los otros efectos (p.e. bajo peso a nacer) no se puede sacar conclusiones por el limitado número de estudios y la inconsistencia de los resultados.

Duong (2011):

- Los estudios proporcionan alguna evidencia de que la exposición al formaldehído puede estar asociada con la toxicidad reproductiva y del desarrollo.
- Los estudios tienen un diseño y alcance limitados, y por lo tanto, no determinan de manera concluyente si la exposición al formaldehído causa toxicidad reproductiva y de desarrollo.

Nielsen (2013);

- El aumento del riesgo observado en ambos estudios (Collings & Duong) se puede explicar por falta de control de factores confusores (estar de pie, levantar pesos, exposición otros agentes químicos)
- No se observó un efecto adverso convincente en mujeres embarazadas por exposición a formaldehído

Planteamiento

1. ¿La exposición a formaldehído puede causar efectos adversos en el embarazo / lactancia?
2. ¿Y si fuera el caso, existe un nivel de exposición laboral por debajo del cual estos efectos no se presentan?

- DECOS (Holanda)
- MAK /TGRS900 (Alemania)
- DEMETER INRS (Francia)
- SCOEL(UE)
- ACGIH (EEUU)
- IARC
- OMS



Literatura científica

- Estudios epidemiológicos
- Estudios en animales de experimentación.

MAK / TGRS

- MAK (2010): Grupo de riesgo "C"
- TGRS 9000 (2014): Grupo de riesgo "Y"

No se prevén efectos adversos sobre el embrión / feto cuando se cumplen los valores límite.

MAK/TGRS: TWA 8 hrs: 0.3 ppm
MAK/TGRS: STEL 15 min: 0.6 ppm
MAK techo: 1 ppm

TGRS 9000:

Los estudios disponibles conducen a la conclusión de que el formaldehído no causa efectos dañinos sobre la reproducción y el desarrollo, siempre cuando los niveles de exposición son inferiores a los niveles que causan efectos tóxicos en la madre.

DECOS / NORDIC (2003)

A partir de los datos, el comité DECOS / NORDIC concluye que no hay evidencia de que el formaldehído pueda inducir teratogenicidad o puede afectar a la reproducción por exposición inhalatoria al formaldehído respetando los valores límite

Formaldehyde

Health-based recommended occupational exposure limit

Dutch Expert Committee on Occupational Standards,
a Committee of the Health Council of the Netherlands,
in co-operation with the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health
Risks from Chemicals

TWA 8 hrs: 0.12 ppm
STEL 15 min: 0.42 ppm

to
the Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment

No. 2003/02OSH, The Hague, 27 January 2003

DECOS: Dutch Expert Committee on Occupational Standards
NORDIC: Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals

DEMETER / INRS (2010)

En humanos:

Los estudios disponibles no muestran ningún efecto del formaldehído en la reproducción o el desarrollo.

En animales :

Los estudios generales de toxicidad no tienen evidencia de efecto sobre los órganos reproductivos en machos y hembras. El formaldehído no es tóxico para el desarrollo. No es teratogénico

Lactancia:

Existe paso transplacentario del formaldehído después de la inyección intravenosa en ratones (una vía de entrada no considerada en el lugar de trabajo)

- En el caso de que la exposición no causa toxicidad en la madre, el riesgo de efecto en el embrión / feto es poco probable.
- Respectando los valores límite, no es necesario tomar precauciones específicas para el embarazo o la lactancia

inrs
Institut National de Recherche et de Sécurité
Juillet 2010

FICHE DEMETER N° DEM 096
(Document pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

Formule
CH₂O
Aldéhyde formique
Numéro CAS
50-00-0

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	A partir de données humaines (Voies et durée d'exposition en milieu professionnel)	A partir de données animales (Voies et durée d'exposition en milieu professionnel)
Fertilité homme	Pas d'effet	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas de données	Pas d'effet
Période embryonnaire au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de données	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
Période embryonnaire au 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de données	Fœtotoxicité : baisse de poids fœtal (équivalent à des concentrations élevées)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de données	Effet sur le développement post-natal : pas de données

Exposé Pas d'effet Pas d'effets possibles Preuve limitée à court terme Preuve suffisante à court terme

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : sans classe (ATP juillet 1999)
Classification Cancérogène	UE : non classé en 1, 2A ou 2B (ATP juillet 1999) IARC : 1 (2004) pour le cancer nasopharyngé et 2009 (pour la leucémie myéloïde chronique) EPA : B1 (1991) France : les termes exposant au formaldéhyde sont considérés comme des procédés cancérogènes (Arrêté du 11 juillet 2006, JO du 14 juillet 2006)
Classification Reproductive	UE : sans classe (ATP juillet 1999)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VOE = 0,5 ppm (valeur limite)

Fiche DEMETER - N° DEM 096 1

Famille chimique
aldéhyde

Formule éclaircie
C=O

Synonymes
Formaldéhyde ;
Formol ;
Aldéhyde ;
Dioxométhane

Noms / Synonymes
Formaldéhyde

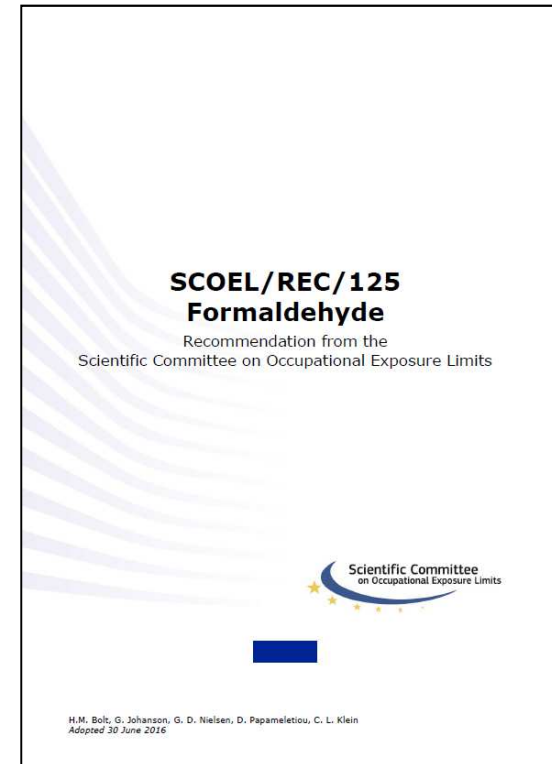
FE INRS
RFP :
www.inrs.fr/fichiers

Biosour
www.inrs.fr/biosour

Exposant

SCOEL (2016)

- Respectando los valores límite ocupacional no se espera un hipotético efecto sobre el embarazo o lactancia
- No detallan posibles efectos sobre el embarazo y lactancia pero hacen referencia a dos artículos: Nielsen et al. (2013) y Collins et al. (2001)



ACGIH (2017)

- Al minimizar la irritación repetida de las vías respiratorias , también se minimiza el potencial de un efecto genotóxico.
- El TLV protege contra el riesgo de cáncer del tracto respiratorio superior

- No valoran los posibles efectos sobre el embarazo y lactancia pero hace referencia a los estudios epidemiológicos y estudios en animales de experimentación.


FORMALDEHYDE

CAS number: 50-00-0

Synonyms: Formic aldehyde; Methanal; Oxymethylene

Molecular formula: HCHO

Chemical structure:



TLV-TWA, 0.1 ppm (0.12 mg/m³)
TLV-STEL, 0.3 ppm (0.37 mg/m³)

Dermal Sensitization (DSEN) and Respiratory Sensitization (RSEN)
A1 — Confirmed Human Carcinogen

TLV[®] Recommendation

A TLV-TWA of 0.1 ppm (0.12 mg/m³) and a TLV-STEL of 0.3 ppm (0.37 mg/m³) are recommended for occupational exposure to formaldehyde, based primarily on evidence from human studies, supplemented by evidence from experimental studies in animals. These values are recommended to minimize the potential for sensory irritation (chiefly of the eye and upper respiratory tract). The lowest-observed-adverse-effect levels (LOAELs) for eye and upper respiratory tract irritation from human experimental studies (Lang et al., 2008) and cross-sectional studies of workers (Alexandersson and Hedenstierna, 1988) involved both continuous and peak exposures. Therefore, a combination of a TWA and a STEL are recommended. Human (Beane Freeman et al., 2013) and animal (Kerns et al., 1983; Monticello et al., 1996) studies have indicated nonlinear dose-response relationships for the risk of squamous cell nasal cancer. The most likely mechanism of cancer induction involves cytotoxicity, cell proliferation, and/or genotoxicity. By minimizing repeated irritation to the respiratory tract and also minimizing the potential for a genotoxic outcome, the TLV should protect against the risk of upper respiratory tract cancer.

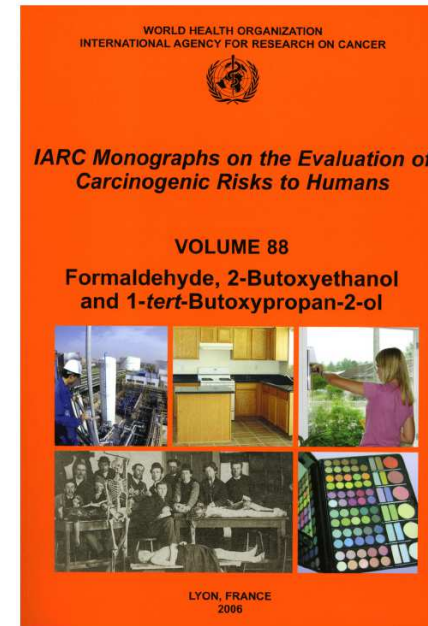
The LOAEL for objective measurements of irritation comes from Andersen and Molhave (1983). Several cross-sectional studies have been done on workers having occupational exposure to formaldehyde. Alexandersson and Hedenstierna (1988) reported eye and respiratory tract irritation in lacquer workers exposed at a mean formaldehyde air concentration of 0.3 ppm (8-hr TWA) with a peak of 0.6 ppm. Horvath et al. (1988) found a LOAEL of 0.4 ppm (8-hr TWA) for nasal irritation among workers in a particle board and molded products factory who, in addition to formaldehyde exposures, also had mean particulate exposures of 0.36 mg/m³. Holness and Nethercott (1989) reported a significant excess risk of nose and eye irritation among embalmers with a mean formaldehyde exposure of 0.36 ppm, compared to a control group with a mean exposure of 0.02 ppm. A study of workers in factories processing particle boards or laminates, with long-term exposure to 0.08–0.90 ppm and peaks up to 4 ppm formaldehyde, found a significant excess of histopathological changes in nasal mucosa (loss of cilia, goblet cell hyperplasia, squamous metaplasia, and mild dysplasia) compared to a nonexposed group of workers (Edling et al., 1988). There was no difference in histologic changes between the group exposed only to formaldehyde and the group exposed to wood dust and formaldehyde.

TLV-TWA 8 hrs: 0.1 ppm
TLV-STEL 15 min: 0.3 ppm

IARC (2006)

Efectos sobre la reproducción y el desarrollo

- Estudios epidemiológicos con resultados inconsistentes referente a abortos espontáneos y bajo peso al nacer
- No se han demostrado que en los estudios con animales de experimentación se presenten efectos sobre el embarazo y desarrollo fetal en exposiciones inferiores a la dosis tóxica materna

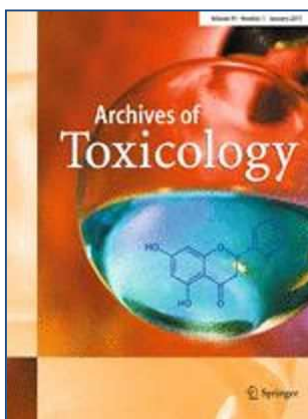


Organización Mundial de Salud (OMS) 2010

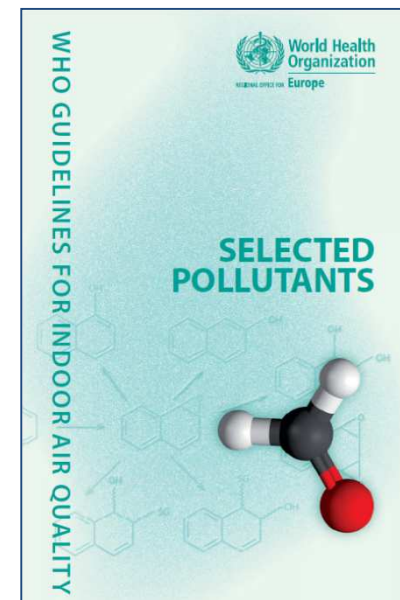
Guía para calidad de aire interior

Determina un nivel de referencia de **0,1 mg/m³** (TWA 30 minutos) para prevenir efectos irritación sensorial en la población en general (adultos / niños)

Este valor de referencia también previene los efectos de larga duración (incluyendo cáncer)



2017: Re-evaluación de la guía
Los estudios nuevos no son motivo para cambiar los criterios de la guía de la OMS



Normativa

REAL DECRETO 298/2009 / Guía SEGO 2nd edición



Formaldehído: H350



ANEXO VIII: Lista no exhaustiva de agentes y condiciones de trabajo a los cuales no podrá haber riesgo de exposición por parte de trabajadoras embarazadas o en período de lactancia natural



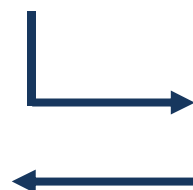
“Exposición implica presencia del agente y el contacto con éste”



“En puestos de trabajo en que existe riesgo de exposición no podrá ser ocupado por una trabajadora embarazada”

Lugar	mg/m ³
Zonas urbanizadas / industrializadas	0,02
Aire interior casas	0,005-0,25
Edificios públicos	0,005-0,15

Fuente: OMS, 2010



CONCLUSIÓN
Trabajadora embarazada
exposición “cero” a
formaldehído (??)

Conclusiones finales

- Debido a su elevada solubilidad en agua y su reactividad elevada, los efectos intrínsecos se limitan principalmente a **efectos locales**
- Exposiciones bajas por vía inhalatoria no cambia el nivel fisiológico interno de formaldehído y por lo tanto **no se pueden esperar efectos sistémicos** en tales condiciones de exposición
- Los estudios en animales de experimentación solamente demuestran efectos adversos a **altas concentraciones** (vía inhalatoria)
- Los estudios epidemiológicos **no son concluyentes**
- Varias entidades / organizaciones nacionales e internacionales descartan riesgo para el embarazo a **niveles de exposición inferiores a los valores límite**

Criterio técnico / científico: Respectando los valores límite de exposición profesional no se prevé un efecto adverso en el embarazo y la lactancia.



?Contradicción ?

Criterio legal: Exposición “cero”

Gracias por vuestra atención

Rudolf van der Haar

rvan@mc-mutual.com

