

Foro técnico: El formaldehído y su toxicidad
A Coruña, 5 de abril 2019

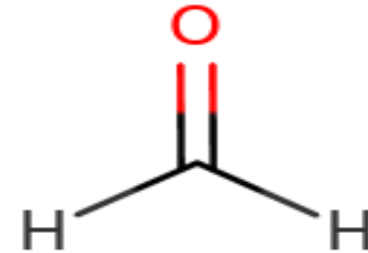


TOXICIDAD DEL FORMALDEHÍDO Y SUS EFECTOS CANCERÍGENOS POTENCIALES

Amparo Casal Lareo MD PhD
AOU Careggi (Firenze, Italia)
amparocasal@gmail.com

Propiedades fisicoquímicas

- ✓ Numero CAS 50-00-00
- ✓ Descrito en 1859 por el químico Butlerov
- ✓ August Wilhelm von Hofmann lo identificó en 1869
- ✓ Gas incoloro, inflamable, olor muy irritante
- ✓ Soluble en agua y disolventes orgánicos
- ✓ Formol o formalina solución acuosa 37 - 50%



Exposición Ambiental

- ✓ Descomposición de residuos vegetales del suelo
- ✓ Combustión de materia orgánica
 - ✓ Vehículos, incendios o tabaco
- ✓ Endógeno en organismos vivos
 - ✓ Humanos, bacterias, algas, plancton, frutas, verduras
- ✓ Vida media en ambiente muy breve
- ✓ Elimina por procesos fotoquímicos
- ✓ Biodegradable rápidamente



Concentración
“indoor” 0,1 ppm

Exposición Laboral

- ✓ Compuesto orgánico básico importante en industria química
- ✓ Aplicaciones en textil, papelera, curtidos, farmacéutica, medicina, agricultura
- ✓ Producción de resinas fenólicas, urea y melanina
 - ✓ Colas
 - ✓ Fabricación de tableros aglomerados y contrachapados
 - ✓ Plásticos
 - ✓ Fibra de vidrio
- ✓ Síntesis de productos químicos
 - ✓ Plaguicidas
- ✓ Formalina
 - ✓ Conservante, desinfectante



Características toxicológicas (INCHEM)



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

- ✓ DL50 Rata Oral 800 mg/kg peso
- ✓ CL50 Rata 578 mg/m³/4 h
- ✓ Concentración endógena en sangre en humanos 2-3 mg/ l
- ✓ Concentración ambiental aire < 0.08 ppm (0.1 mg /m³) previene irritación ocular, respiratoria y cáncer nasal (WHO 2000)





Toxicocinética: absorción

- ✓ Inhalación
 - ✓ Rápidamente
 - ✓ Absorbido y retenido en mucosas de vías respiratorias superiores
- ✓ Cutánea
 - ✓ Lentamente
 - ✓ Elevada reactividad química en lugar de contacto
 - ✓ En estudios experimentales mayor parte a < concentraciones se une de forma covalente con nucleófilos de revestimientos superficiales de piel y no pasa al organismo
- ✓ Lentamente por ingestión
- ✓ Exposiciones elevadas vía sistémica

Toxicocinética: metabolismo

- ✓ Se transforma rápidamente
 - ✓ Exógeno se metaboliza muy deprisa en lugar de absorción sobre todo por vía respiratoria
- ✓ < concentración libre puede ser biodisponible en organismo
- ✓ Concentración endógena no aumenta significativamente
 - ✓ Exposición de 2-24 ppm (humanos y experimental)
- ✓ Evidencia
 - ✓ Formaldehído exógeno no llega a órganos distantes del cuerpo humano incluyendo médula ósea

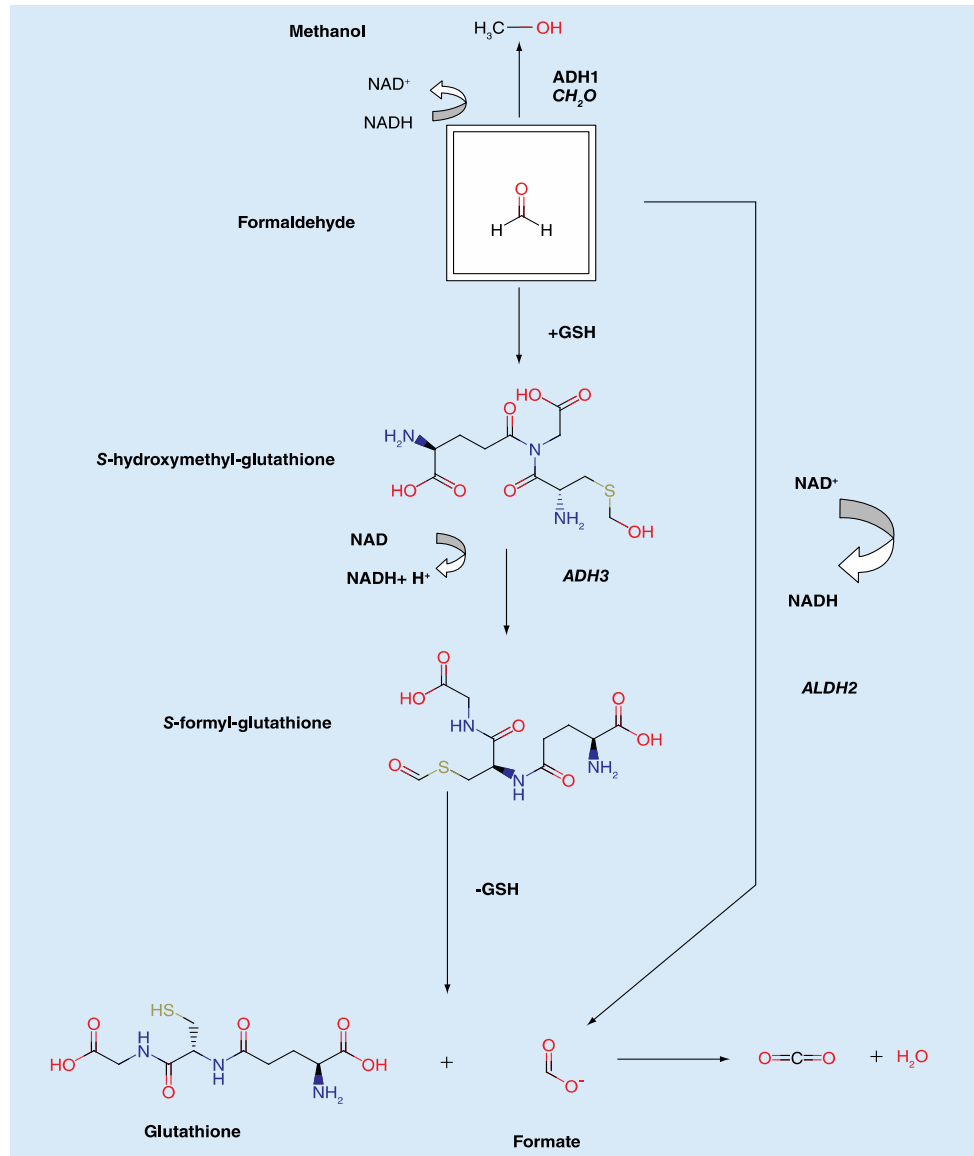
Toxicocinética: biotransformación



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

- Intervienen al menos 7 enzimas
- Principal Formaldehido Deshidrogenasa
 - Metanol
- Reacciona con Glutation
 - Ácido fórmico
 - Dióxido de carbono

Toxicocinética: metabolismo



Toxicocinética: eliminación



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

- ✓ Vida media 1 minuto

- ✓ Se disuelve en moco nasal y se elimina
 - ✓ Clearance primera barrera mecánica
 - ✓ > concentraciones dañan barrera mucociliar

- ✓ Dióxido de carbono por aire espirado

- ✓ Ácido fórmico por orina

Toxicidad aguda

- ✓ Irritante respiratorio, cutáneo y ocular
- ✓ Acción corrosiva en piel y ojos
- ✓ Dermatitis alérgica
- ✓ Alteraciones neurológicas (depresor del SNC)
- ✓ No efectos sistémicos agudos por contacto cutáneo
 - ✓ Baja biodisponibilidad

Valor umbral de no efecto
irritante de 0.3 ppm, ratón
(Nielsen et al., 1999)

Toxicidad crónica

- ✓ Sensibilizante
- ✓ Anosmia
- ✓ Rinitis
- ✓ Bronquitis
- ✓ Asma
- ✓ Cefaleas
- ✓ Vértigos
- ✓ Somnolencia
- ✓ Efectos mutagénicos
- ✓ Efectos cancerígenos

No efectos irritativos 0.3 ppm 8h/día
- Irritación ocular 0.5 – 1 ppm

Nivel de no riesgo

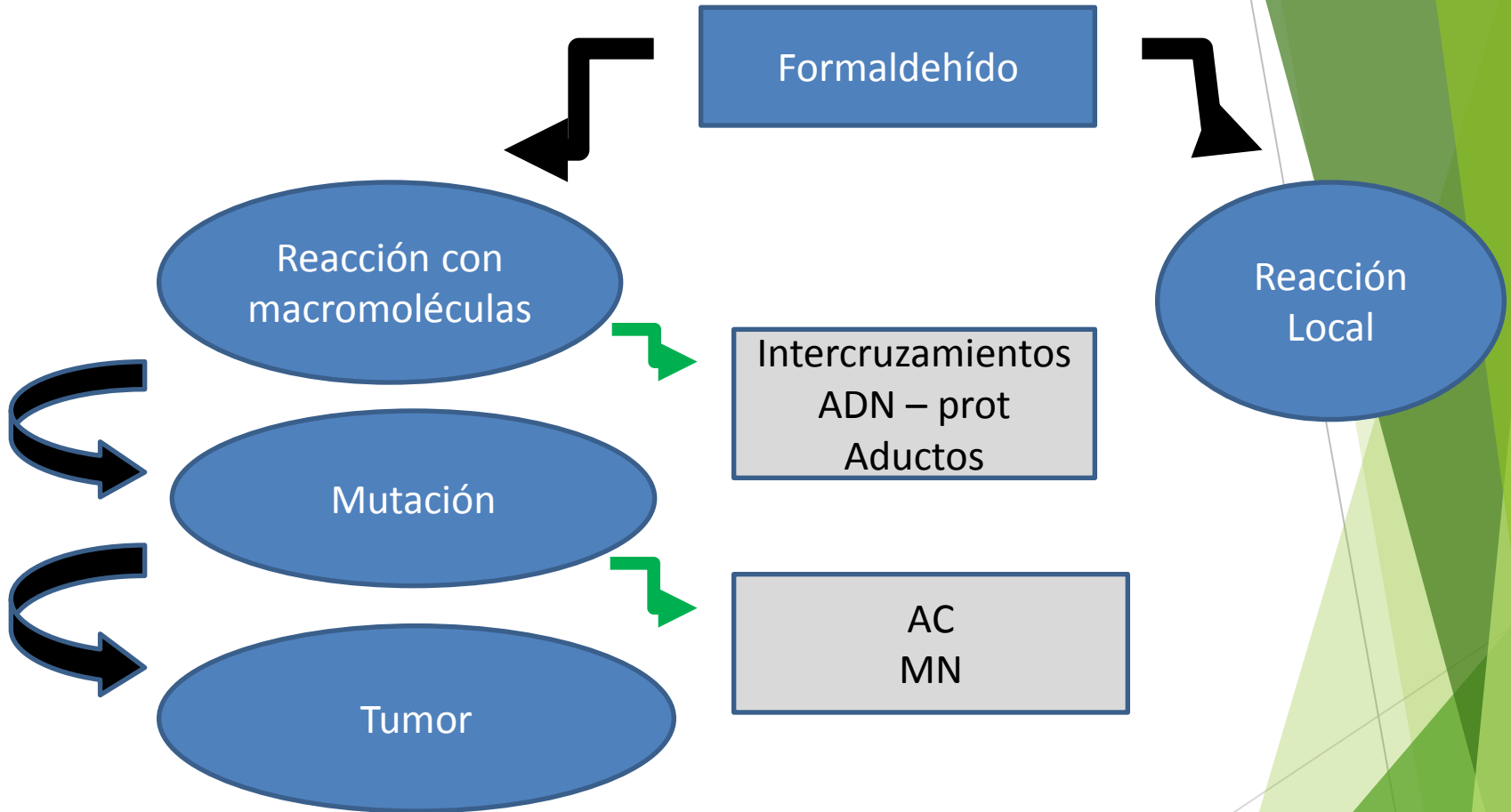
- 0.1 ppm población general
0.3 ppm exposición laboral
(Nielsen et al., 1999)



Mecanismos de acción

- ✓ Intensidad de la respuesta tóxica depende de concentración ambiental
- ✓ Actúa como electrófilo
- ✓ Reacciona con ADN, ARN y proteínas
 - ✓ Aductos o entrecruzamientos (DNA-protein crosslinks)
- ✓ Reparación incompleta puede conllevar a mutaciones
 - ✓ Aberraciones cromosómicas y micronúcleos
- ✓ Toxicidad por saturación de vías metabólicas de detoxificación

Acción




Genotóxico

- ✓ Aumento de test de genotoxicidad *in vitro* y humanos expuestos
- ✓ No se conocen los efectos
- ✓ Células de la mucosa nasal y bucal
- ✓ Entrecruzamiento de ADN (DNA-protein crosslinks) y aductos



Estudios experimentales: Ratas

Casanova et al. 1989 y 1994, Nielsen et Wolkoff 2010)

- ✓ Cadena Glutation mitad saturación enzima 2,6 ppm
 - ✓ > concentración  > concentración intracelular de formaldehido
- ✓ Muy reactivo reacciona con macromoléculas
 - ✓ Intercruzamientos ADN y proteínas
 - ✓ Primer efecto genotoxicidad
 - ✓ Formación relacionada con exposición = o < de 0,7 ppm
 - ✓ > ratas/monos/ humanos
 - ✓ Reparables

Aductos

- ✓ Endógeno y exógeno
- ✓ Aumento concentración < 2 ppm
- ✓ ADN reparables
- ✓ Proteínas confusión con tabaco
- ✓ Bajas concentraciones
 - ✓ Tumores nasofaríngeos no es lineal
 - ✓ < Probabilidad entrecruzamientos a transformados en mutación
- ✓ Modelos teóricos
 - ✓ Probabilidad baja medio laboral 0,3 ppm durante 40 años

Relación dosis respuesta de aductos ADN exógenos/endógenos

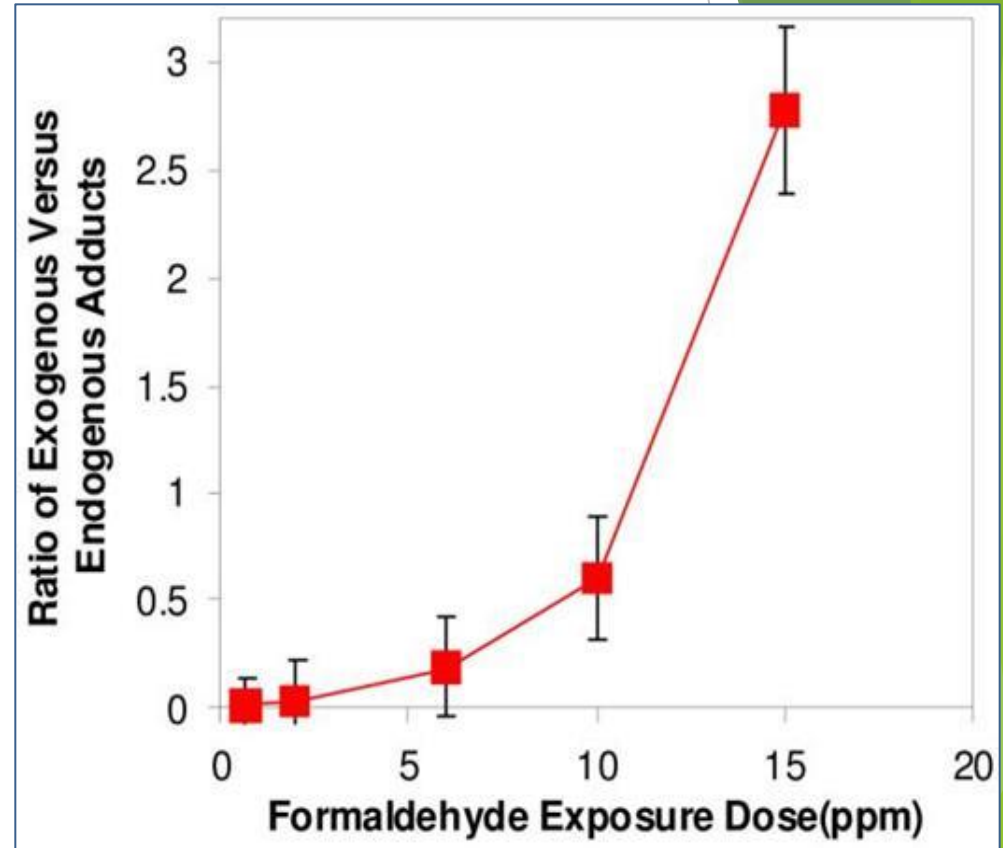
(Lu et al., 2011)



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

✓ Ratas

- ✓ Formaldehído 13CD2
- ✓ 6 horas
- ✓ Células epitelio nasal



Mutagénico

- ✓ Micronúcleos y aberraciones cromosómicas
- ✓ Reparación incompleta de Intercruzamientos ADN- proteínas
- ✓ In vitro
 - ✓ Efectos genotóxicos en el lugar de contacto (crosslink ADN) en epitelio
- ✓ In vivo dificultad de evaluación
- ✓ Efectos
 - ✓ Por exposición local
 - ✓ Por disponibilidad sistémica

Estudios en humanos

- ✓ Micronúcleos en mucosa nasal y bucal
- ✓ Relación con exposición y a partir de dosis elevadas (2 ppm)
- ✓ Interpretación difícil
 - ✓ Poca consistencia
 - ✓ Información incompleta de exposición
 - ✓ Factores de confusión

Cancerígeno

- ✓ Numerosos estudios pasados no permiten concluir carcinogénesis en humanos
 - ✓ Poca población
 - ✓ No evaluación de la exposición
- ✓ Revisiones de estudios evidencian relación entre exposición y tumor nasofaríngeo
- ✓ Estudios experimentales
 - ✓ Tumores de mucosa nasal precedidos de lesiones en mucosa y proliferación celular
- ✓ Latencia superior a 15 años

NOAEL 2 ppm

Cancerogénesis: tumores nasales



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

- ✓ Neoplasia del epitelio nasal
 - ✓ Carcinoma de Células Escamosas
- ✓ No relación linear dosis respuesta
- ✓ No en órganos no directamente en contacto
- ✓ Metabolización rápida
- ✓ A concentración > 6 ppm
 - ✓ Proliferación celular con aumento de lesiones malignas en mucosa nasal

- ✓ 6 ppm ratas
- ✓ NOAEL para CCE 2 ppm



Mecanismos

- ✓ Epitelio nasal buena barrera
 - ✓ Difícil difusión
 - ✓ Correlación exposición inhalada y tumores
- ✓ Procesos crónicos proliferativos por exposición
- ✓ Dosis respuesta en parámetros de lesión del epitelio nasal
 - ✓ Formación de entrecruzamientos ADN- proteínas
 - ✓ Aductos
 - ✓ Proliferación celular
 - ✓ Incidencia de tumores



Tumores Linfo-hematopoyéticos

- ✓ Leucemia mieloide
 - ✓ Relación con exposiciones elevadas
 - ✓ $< 0,5 - 2$ ppm
- ✓ Pocos estudios relación dosis respuesta
- ✓ Mecanismo de acción
 - ✓ Hipótesis intermediarios al reaccionar con tejidos y sangre

Cáncer

- ✓ IARC Suficiente evidencia cancerígeno para el hombre
 - ✓ Cáncer nasofaríngeo
 - ✓ No actualmente con leucemia
 - ✓ Limitada con tumores de senos nasales
- ✓ Europa Limitada evidencia de carcinogénesis en humanos
 - ✓ Evidencia para tumores nasofaríngeos
 - ✓ No evidencia en tumores distales concretamente linfo- hematopoyéticos por inhalación



Conclusión

- ✓ Dificultad de estudio

- ✓ Elevada reactividad

- ✓ Endógena y exógena

- ✓ Relación dosis respuesta
 - ✓ Lesiones previas
 - ✓ Dosis umbral