



Exposición laboral a formaldehído

¿RIESGO PARA EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA?

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

Barcelona, 30 de mayo , 2018

Planteamiento

1. ¿Formaldehído puede provocar 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)
- REPTOX (Canadá)
- SCOEL(UE)
- ACGIH (EEUU)



- 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 Niese, Rachelle W. Tyt, Neil Krivanek, Nurtan A. Emen, and Thomas A. Hall†
*Solatus Inc., (University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina, †State 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 Duong¹, Craig Steinmaus^{2,3}, Cliona M. McHale³, Charles P. Vaughan², and Luoping Zhang^{1*}
¹School of Public Health, University of California, Berkeley, CA 94720
²Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Oakland, CA 94612
³Global 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
 Gunner Damgård Nielsen · Søren Thor Larsen · Peter Wolkoff



Jornada técnica Formaldehido, 30 de mayo, Barcelona

3

Estudios en animales de experimentación

(feto /embrión toxicidad)

Estudios in vitro / ex vivo (placenta) y exposición por inyección demuestran efectos adversos

No refleja la exposición laboral.

Pidoux, 2016

Formaldehyde Crosses the Human Placenta and Affects Human Trophoblast Differentiation and Hormonal Functions
 Guillaume Pidoux^{1,2*}, Françoise Guibaud^{1,2}, Jean Guibaudon^{1,2,3}, Patrick Thérault^{4,5}, Fabrice Berthet⁶, Christine Chénouf^{1,2}, Corinne Escouffé^{1,2}, Sophie Le^{1,2}
¹INSERM, U1058, Paris, France; ²Université Paris Descartes, Paris, France; ³INSERM Paris Lodron-EAPCIS, U1077, Paris, France; ⁴INSERM, CHU de Nancy, Nancy, France; ⁵INSERM, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁶INSERM, CHU de Montpellier, Montpellier, France
 * guillaume.pidoux@inserm.fr

Abstract
 The chorionic villus of the human placenta is the source of specific endocrine functions and neuroendocrine. These activities are ensuring the embryo/placental (EP), which bathes in maternal blood. The EP arises and regenerates throughout pregnancy by fusion of undifferentiated trophoblast (UT). Any anomaly of EP formation or regeneration can affect pregnancy outcome and fetal growth. Because of its direct interaction with maternal blood, the EP is sensitive to drugs, pollutants and xenobiotics. **EP is also a source of placental hormones, such as human chorionic gonadotropin (hCG), placental growth factor (PGF), and placental lactogen (PL). Formaldehyde crosses the human placenta and acts on the fetal compartment.** By means of **in vitro** and **in vivo** studies, we demonstrated that formaldehyde crosses the placenta and affects the differentiation and hormonal functions of the trophoblast. **Formaldehyde affects and acts on human trophoblast, including the expression of hCG, PL, and PGF, and the differentiation of trophoblast.** In addition, formaldehyde exposure triggered human trophoblast fusion by upregulating insulin-like growth factor 1 receptor expression (IGF1R) and downregulating IGF1R expression. Moreover, we found that formaldehyde-exposed trophoblasts present an altered redox status associated with oxidative stress, and an increase in ROS. IGF1R expression is increased by formaldehyde. Finally, we demonstrated that the adverse effects of formaldehyde on trophoblast differentiation and fusion are reversed by N-acetylcysteine (NAC), an antioxidant.

Introduction
 The chorionic villus is the source of the placental functions during human pregnancy [1]. The villus is composed of a mesenchymal core that includes fetal capillaries and mesoderm cells surrounded by syncytiotrophoblasts (ST) covered by the trophoblastic shell, which bathes in maternal blood [2]. Feto-maternal exchanges of ions, nutrients and gases are ensured by the syncytiotrophoblast. The syncytiotrophoblast also has endocrine and specific endocrine



Jornada técnica Formaldehido, 30 de mayo, Barcelona

4

Estudios en animales de experimentación

(feto /embrión toxicidad)

- ✓ Estudios in vitro / ex vivo (placenta) y exposición por inyección demuestran efectos adversos

No refleja la exposición laboral.

- ✓ 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



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

5

Estudios en animales de experimentación

(feto /embrión toxicidad)

Collins (2001):

- Se observaron efectos adversos en estudios in vitro o exposición por inyección.
- 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



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

6

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			



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

7

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 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



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

8


MAK / TGRS

- MAK (2002): 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 que no haya concentraciones tóxicas para la madre.



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

9

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


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. 2003-02008B, The Hague, 27 January 2003

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



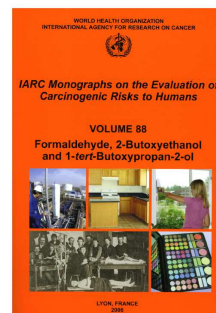
Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

10

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



Conclusiones finales

Considerando:

- 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 a niveles de exposición inferiores a los valores límite

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

Gracias por vuestra atención

Rudolf van der Haar

rvan@mc-mutual.com



Artículos recientes

Pidoux, 2015

RESEARCH ARTICLE

Formaldehyde Crosses the Human Placenta and Affects Human Trophoblast Differentiation and Hormonal Functions

Guillaume Pidoux^{1,2,6*}, Pascale Gerbaud^{1,2}, Jean Guibourdenche^{1,2,5}, Patrice Théron^{2,4}, Fatima Ferreira^{1,2}, Christelle Simasochi^{2,5}, Danièle Evain-Brion^{1,2,5}, Sophie Gil^{1,2,5,6}

Estudio (ex vivo / en vitro): FA puede pasar la placenta y consecuentemente induce a efectos adversos sobre los trofoblast (trphoblas)

This passage induces adverse effects on trophoblasts, including defective hormone production, induction of oxidative stress, and abnormal trophoblast differentiation



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

18

Regulatory Toxicology and Pharmacology 34, 17–34 (2001)
doi:10.1006/rtp.2001.1486, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

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

While there are effects seen in in vitro studies or after injection, there is little evidence of reproductive or developmental toxicity in animal studies under exposure levels and routes relevant to humans.

Most of the epidemiology studies examined spontaneous abortion and showed some evidence of increased risk (meta-relative risk=1.4, 95% CI 0.9–2.1). We found evidence of reporting biases and publication biases among the epidemiology studies and when these biases were taken into account, we found no evidence of increased risk of spontaneous abortion among workers exposed to formaldehyde (meta-relative risk=0.7, 95% CI 0.5–1.0).



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

19

Estudios de exposición por inhalación

Los estudios de inhalación son probablemente los más importantes para evaluar el riesgo humano.

Gomeklev, 1968, 1969
Puskina, 1968
Sheveleva, 1971
Kilburn, 1985
Marin, 1990
Sailenfait, 1989
Kitaeva, 1990

Los hallazgos de los efectos adversos se informaron solo por administración mediante inyección, cultivo embrionario completo o en cultivos celulares in vitro

The small number of studies on birth weight, infertility, and other outcomes; the limitations in the design of these studies; and the inconsistent findings across these studies make it difficult to come to firm conclusions based on the epidemiology data alone, but the experimental and mechanistic data on formaldehyde make adverse effects seem unlikely.



Jornada técnica Formaldehído, 30 de mayo, Barcelona

20

Reproductive toxicity broadly refers to the occurrence of biologically adverse effects on the reproductive system that may result from chemical exposure to environmental agents and is characterized by alterations to the female or male reproductive organs, related endocrine system, or pregnancy outcomes (Doung)

Developmental toxicity (also known as teratogenicity) is the occurrence of adverse effects on the developing organism that may result from chemical exposure prior to conception, during prenatal or postnatal development, and may be detected at any point in the lifespan of an organism