

Toxicidad del formaldehido en trabajadores profesionalmente expuestos. Revisión bibliográfica

J.M. Molina Aragónés^a, R. Bausà Peris^b, R. Carreras Valls^c, A. Carrillo Castillo^d, F. Fiblà Nicolau^e, E. Gaynés Palou^f, J. Guerrero Monge^g, J. Inglés Torruella^h, J.A. López Muñozⁱ, E. Martínez Martínez-Carrasco^j,

J. Matllo Aguilar^k, J.A. Medina Lavela^l, M.T. Mestre Prad^m, DOI: 10.12961/aprl.2018.21.03.3

P. Peña Garcíaⁿ, S. Rodríguez Vallecillos^o, G. Tapia Oller^p, Recibido: 24 de enero de 2018

M. Vilardell Ynaraja^q

Aceptado: 25 de junio de 2018



RESUMEN

La presencia del formaldehido en el ámbito laboral sigue siendo importante. La exposición produce irritación local de mucosas oculares, nasales y del tracto respiratorio superior, y crónicamente se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar cáncer a nivel de senos paranasales, naso-orofaringe y pulmón. Esta revisión tiene por objetivo actualizar la bibliografía y categorizar la evidencia científica más actualizada de los efectos que el formaldehido produce sobre el organismo humano. Búsqueda bibliográfica en la base de datos electrónica Medline/PubMed, limitada a los últimos 10 años mediante combinación de lenguaje libre y controlado. Se revisaron 185 artículos con inclusión final de 54 tras descartar por duplicidad, idioma y criterios de inclusión. Se observa un elevado grado de evidencia respecto a la genotoxicidad, evidencia contradictoria, inconsistente o limitada respecto a patologías neoplásicas de origen hematopoyético, laringe, naso-sinusales o de pulmón y falta de evidencia sobre la relación con el asma bronquial. Es preciso efectuar nuevos estudios, especialmente con carácter longitudinal y mayor potencia epidemiológica, para generar nuevo conocimiento sobre el comportamiento de este tóxico.

PALABRAS CLAVE: Formaldehido; Salud laboral; Toxicología; Enfermedad profesional.

SCOPING REVIEW ABOUT FORMALDEHYDE TOXICITY ON OCCUPATIONALLY EXPOSED WORKERS.

FOREWORD

The presence of formaldehyde at workplace remains significant. Exposure to it results in local irritation of the eye, nose and upper respiratory tract mucous membranes, and it has been chronically related to a higher risk of cancer development at the paranasal sinuses, naso-oropharynx and lungs. The aim of our work has been the updating of the bibliography and the categorization of the most up to date scientific evidence of formaldehyde effects on human body. Bibliographic search on the electronic database Medline / PubMed, restricted to the last 10 years through a combination of free and controlled language. Review of 185 scientific articles, finally including 54 due to duplicity, language, and inclusion criteria. We find among the main results a major evidence regarding genotoxicity; limited, inconsistent, and contradictory evidence regarding various neoplastic pathologies; and lack of evidence regarding bronchial asthma. Further studies have to be carried out, especially longitudinal studies and greater epidemiological power, to generate new knowledge about the behavior of this toxic.

KEYWORDS: Formaldehyde; Occupational health; Toxicology; Occupational disease.

a. Institut Català de la Salut, Barcelona, España.

b. Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

c. Institut d'Assistència Sanitària, Girona, España.

d. Mancomunitat Sanitària de Prevenció, Barcelona, España.

e. Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

f. Mancomunitat Sanitària de Prevenció, Barcelona, España.

g. Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona. España.

h. Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España.

i. Hospital Clínic, Barcelona, España.

j. Hospitals de Torrevieja i Vinalopó, Alacant, España.

k. Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España.

l. Institut Català de la Salut, Barcelona, España.

m. Hospital Joan XXIII, Institut Català de la Salut, Tarragona, España.

n. Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España.

o. Hospital de Bellvitge, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

p. Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, España.

q. Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España.

Correspondencia:

Josep Ma. Molina Aragónés

Institut Català de la Salut. Àrea de Prevenció de Riscos Laborals.

Gran Via de les Corts Catalanes, 587. 08007 Barcelona.

Tlf.: 934 824 583

e-correo: josepmariamolina@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

El vapor de formaldehído (FA) produce irritación local inmediata de mucosas, tales como las oculares, nasales y del tracto respiratorio superior. El mecanismo de acción de la toxicidad del formaldehído no está claro, pero se sabe que puede interactuar con elementos moleculares de las membranas celulares, tejidos y fluidos corporales y producir disrupción de las funciones celulares¹.

La exposición crónica al formaldehído se ha asociado en humanos con un mayor riesgo de desarrollar cáncer a nivel de mucosa y senos paranasales, naso-orofaringe y pulmón^{1,2}. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) consideró en el 2009 que había suficiente evidencia de la carcinogenicidad del formaldehído en los seres humanos, por consiguiente consideró que el formaldehído era carcinógeno para los humanos (grupo 1)^{1,3,4,5}. Una revisión reciente de los datos utilizados por la IARC⁶, desestimó la asociación entre exposición a formaldehído y mortalidad por cáncer nasofaríngeo.

En su momento, los servicios de prevención de varios hospitales catalanes, organismos y centros de investigación se constituyeron en el grupo FORMALCAT para abordar la problemática de la exposición al formol y proponer medidas de control adecuadas para minimizar la exposición de los profesionales. A raíz de esta iniciativa, los médicos del trabajo de los centros hospitalarios implicados, se constituyeron en un grupo de trabajo para elaborar una propuesta de vigilancia de la salud específica y basada en la evidencia más actual. Esta iniciativa se alinea con las recomendaciones de la Resolución 287/XI del Parlamento de Catalunya sobre la limitación del uso del formaldehído en los centros sanitarios dependientes de la Generalitat⁷, entre las que se especifica la necesidad de controles de salud laboral a los trabajadores expuestos al formaldehído.

Las primeras actuaciones del grupo consistieron en la búsqueda y actualización bibliográfica y categorización de la evidencia científica más actualizada de los efectos que el formaldehído produce sobre el organismo humano, que ha sido el objetivo de esta revisión.

MÉTODO

Para actualizar la evidencia de los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores, especialmente en profesionales sanitarios, se ha revisado la literatura más reciente efectuando una revisión sistemática exploratoria (scoping review), un modelo de revisión que pretende sintetizar la evidencia sobre un tema relacionado con la salud y que describe el conocimiento existente sobre el mismo⁸.

Mediante la metodología PICO⁹ se formuló la pregunta que permitió orientar la búsqueda bibliográfica. La población identificada fueron los trabajadores profesionalmente expuestos, de manera especial el personal sanitario y de hospitales, la intervención fue su exposición al formaldehído en el ámbito laboral y el resultado las alteraciones de salud que se consideraban asociadas a esta exposición.

Durante el mes de enero de 2.016 se efectuó la búsqueda en la base de datos electrónica Medline, limitada a los últimos 10 años y utilizando una combinación de lenguaje libre y contro-

lado. La búsqueda utilizó el descriptor Mesh “Formaldehyde” y los descriptores libres utilizados fueron “Occupational”, “Health surveillance”, “Health worker” y “Hospital”. (Anexo 1).

Selección de los estudios

Dos revisores se repartieron de forma aleatoria y proporcional los resultados de la búsqueda inicial. La selección de los artículos, a partir de los títulos y resúmenes, se hizo con los siguientes criterios de inclusión:

- La población de estudio tenía que estar profesionalmente expuesta a formaldehído.
- Los resultados tenían que expresarse en términos de salud, ya fuesen éstos de forma aguda o crónica.

No se excluyeron estudios por su tipología, excepto series de casos y comunicaciones particulares. Por tratarse de una búsqueda en el ámbito ocupacional, no se excluyeron los estudios transversales, pues en muchos casos éstos permiten evaluar asociaciones entre enfermedades y exposiciones, lo cual tiene utilidad a la hora de plantear nuevas hipótesis de trabajo. Tampoco se descartó inicialmente ningún estudio por motivos idiomáticos. En esta fase inicial, si existían dudas sobre la inclusión de un estudio, se resolvía mediante consenso entre dos revisores.

Extracción de los datos

La extracción de los datos se efectuó de manera aleatoria y proporcional por todos los integrantes del grupo. De cada referencia se seleccionó el nombre del autor principal, el año de publicación, el país de procedencia, el tamaño de la muestra, el tipo de diseño del estudio y la medida del resultado. Un integrante del grupo homogeneizaba los resultados de la extracción.

Análisis de los datos

Los resultados de la revisión se presentaron y debatieron en una sesión de trabajo conjunta. No se evaluó explícitamente la calidad de los estudios, pero mediante consenso en el grupo de trabajo y utilizando los criterios de SIGN¹⁰, se clasificó la evidencia científica y se determinó el grado de las recomendaciones de los estudios incluidos en la revisión. Mediante una metodología utilizada en otras revisiones con carácter sistemático¹¹ se determinaron cinco niveles de evidencia, basados en el número de estudios y en la clasificación de los mismos:

- Evidencia elevada: Resultados consistentes de dos o más estudios de tipo 2 o superior.
- Evidencia moderada: Resultados consistentes de, al menos, un estudio de elevada calidad y uno o más de tipo 2.
- Evidencia limitada: Resultados de un estudio de elevada calidad o resultados consistentes de uno o más estudios de calidad moderada.
- Evidencia contradictoria: Resultados inconsistentes independientemente de la calidad de los estudios.
- Sin evidencia: No se han encontrado estudios.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda inicial identificó 185 artículos, de los que se descartaron 105 (56,8%) tras la lectura del título. De los 80 restantes, 2 (2,5%) se descartaron por duplicidad, otros 24 (2,5%) por

idioma y 22 (27,5%) se descartaron una vez efectuada la lectura de los resúmenes, quedando finalmente 54 artículos (67,5%) que se incluyeron en la revisión (Figura 1).

Los artículos se agruparon por la patología que se derivaba de la exposición al FA (Anexo 2): (Taula 1).

Asma bronquial

Se han identificado cuatro referencias. Arif et al.¹² llegan a la conclusión de que los trabajadores sanitarios tienen mayor riesgo de padecer asma relacionado con la exposición a productos de limpieza y desinfectantes presentes habitualmente en el ambiente sanitario. En el caso específico del formol el riesgo de presentar asma bronquial o que su origen sea laboral no es significativo y únicamente lo es cuando se considera agravamiento de un asma preexistente Odds Ratio -OR-:2,6 (1,03-6,86). Similares son los resultados que obtienen Lipinski-Ojrzanowska A. et al.¹³ los cuales concluyen que, en trabajadores de la limpieza de centros sanitarios, los síntomas provocados por la exposición a agentes químicos presentes en el ambiente laboral estarían más relacionados con las enfermedades preexistentes, o de nueva aparición, que con la alergia provocada por los productos de limpieza. Identifican el formaldehído como uno de los productos con mayor presencia en el ambiente laboral, pero no individualizan los resultados de la exposición al mismo. Khaliq et al.² identifican en la espirometría una afectación exclusiva de la capacidad vital forzada (CVF) —no se afectan el resto de volúmenes ni los índices del estudio—, tras una exposición aguda a formaldehído. En este caso, se trata de una exposición aguda, reversible una vez transcurridas 24 horas y el estudio no controló la exposición crónica ambiental al formaldehído.

El estudio de cohortes de Meyers et al.¹⁴ no evidencia una mayor incidencia de asma bronquial en los trabajadores profesionalmente expuestos a formaldehído.

En resumen, no se observa evidencia sobre la relación entre el asma bronquial y la exposición a formaldehído, resultado de cuatro estudios, uno de cohortes y los tres restantes de carácter transversal.

Este resultado está en la línea de otros documentos y publicaciones que tampoco han evidenciado esta relación. Nielsen et al.¹⁵ indicaron que en los estudios de campo con exposiciones combinadas los efectos del FA son indistinguibles de los efectos de otros productos y ninguno de los estudios presentan una asociación suficientemente convincente entre la exposición a FA y el desarrollo del asma.

La ficha toxicológica del FA del REPTOX canadiense¹⁶ indica que diversos estudios en voluntarios y asmáticos expuestos a FA no mostraron ningún efecto significativo sobre la función pulmonar y este mismo documento especifica que, si bien algunas pruebas de provocación han dado resultados positivos, no parece claro que estos resultados sean debidos a una reacción alérgica sino más bien a causa de la irritación de las vías respiratorias. En esta misma línea, Hartwig^{17, 18} también llegó a la conclusión que “el FA es responsable de asma alérgica sólo en casos muy raros, a pesar de la amplia gama de posibilidades de exposición” y por tanto, su designación como agente inductor de asma no estaría justificada.

Dermatitis

Pesonen et al.¹⁹ identifican la alergia de contacto debida al formaldehído como la más frecuente en tareas de cuidado personal y trabajadores asimilados, con una prevalencia del 5,7% (Intervalo de confianza al 95% - IC 95% - 3,08-9,59). En este grupo se incluyen los profesionales sanitarios, sin embargo la heterogeneidad del grupo dificulta poder atribuir este porcentaje exclusivamente a este personal. Además, es este colectivo de trabajadores involucrados en el cuidado de personas el más implicado en el desarrollo de cuadros cutáneos alérgicos.

Latorre et al.²⁰ en un estudio en centros hospitalarios españoles determinan que el FA es el alérgeno más frecuentemente implicado en reacciones alérgicas, con positividad de las pruebas epicutáneas, en individuos sensibilizados a FA o sus potenciadores. En su estudio, las manos son la localización más frecuentemente afectada cuando el alérgeno es el FA y, las piernas y la cara cuando están implicados los potenciadores de FA. Lundov et al.²¹ en pacientes diagnosticados de alergia a FA también informan de la alergia cruzada entre FA y potenciadores de FA e identifican su presencia principalmente en productos cosméticos y de limpieza. En su serie un 3,9% tienen origen laboral.

Malik et al.²², en trabajadores sanitarios acreditan que la dermatitis irritativa de manos es altamente prevalente en este personal debido al frecuente lavado, el uso de geles alcohólicos, el contacto con alérgenos y la utilización frecuente de guantes que no dejan respirar la piel. El FA, junto con el níquel son los elementos más frecuentemente detectados y creen que es necesario practicar una adecuada prevención primaria en la limpieza de manos y contacto con alérgenos.

Prodi et al.²³ indican una frecuencia de sensibilización al formaldehído del 3,3% (3,1% en mujeres y 3,8% en hombres). Como en otros casos, la mayor frecuencia de afectación se da en las manos (39,8%). La sensibilización al FA se asocia estadísticamente a la exposición al FA en trabajadores de la salud (OR: 01,37; 95% CI: 1,04-1,81).

Aalto-Korte et al.²⁴ en individuos diagnosticados de alergia al formol, indican que este proceso es muy habitual (6,9%) y que en la mayoría de los casos la sospecha es de una enfermedad profesional, altamente prevalente en trabajadores industriales y, en menor medida, en personal sanitario. Para los autores, las reacciones alérgicas a los potenciadores del FA representan en sí mismas sensibilizaciones al FA.

Sin implicaciones clínicas, es interesante mencionar el artículo de Pontén et al.²⁵, quienes describen los antecedentes para el uso rutinario de una concentración al 2,0% de formaldehído en los patch test, en vez de una concentración al 1% que es la concentración que se había ido utilizado en muchos países. Esta concentración al 2% detecta el doble de alergias de contacto y permite un diagnóstico que, por otra parte, habría pasado desapercibido.

En resumen, según el resultado de un estudio poblacional de alta calidad, un estudio de cohortes de calidad moderada y los resultados consistentes de diversos estudios de tipo transversal, podemos concluir que la literatura actual ofrece un grado de evi-

dencia moderada de relación entre la aparición de dermatitis y exposición a formaldehido.

Leucemia y cánceres hematopoyéticos

Respecto a la relación de la exposición a formol y la aparición de patología neoplásica de tipo hematopoyético, Schwilk E. et al.²⁶ en su meta-análisis, sugieren una asociación entre la exposición profesional a formaldehido y un aumento del riesgo de leucemia, especialmente leucemia mieloide (RR -Riesgo relativo: 2,47; IC 95%: 1,42-4,27). Aún con estos resultados, admiten determinadas inconsistencias en sus resultados y piden un mayor número de investigaciones respecto a los efectos de las exposiciones de larga evolución y el impacto de las exposiciones a bajas dosis ambientales.

El meta-análisis de Bachand et al.²⁷ con estudios longitudinales no evidencia un mayor riesgo de leucemia en individuos profesionalmente expuestos a formaldehido.

Pira et al.²⁸ cruzan los datos de registros de mortalidad con la exposición laboral de una cohorte de trabajadores de la industria del plástico, obteniendo tasas de mortalidad estandarizadas. Sus resultados no evidencian un aumento significativo de la mortalidad por leucemia o cáncer linfático, unos resultados que no se modifican cuando el análisis se circunscribe a los trabajadores con mayor exposición.

Zhang et al.²⁹ analizan el resultado de los meta-análisis efectuados para evaluar la relación entre exposición a formol y cánceres hematopoyéticos. Dos estudios determinan un riesgo significativo y similar cuando se consideran todos los cánceres sanguíneos - Zhang et al.³⁰ (RR: 1,25; IC 95%: 1,09-1,43) y Collins y Lineker³¹ (RR: 1,1; IC 95%: 1,0-1,2), mientras los resultados de Bosetti et al.³² son inconsistentes y solo evidencian un incremento significativo en el caso de profesionales sanitarios (RR: 1,31; IC 95%: 1,16-1,47), pero no de trabajadores industriales (RR: 0,85; IC 95%: 0,74 - 0,96).

Checkoway et al.³³ efectuaron una revisión bibliográfica ante la imposibilidad de realizar un meta-análisis sobre la exposición al formaldehido y el riesgo de leucemia y otros tumores linfohematopoyéticos (diagnósticos demasiado dispares y evaluaciones de las exposiciones excesivamente heterogéneas que no facilitaban su comparación). Concluyen que la literatura epidemiológica proporciona poca o ninguna evidencia que indique riesgos globalmente aumentados o asociaciones de exposición-respuesta entre FA y cualquier enfermedad linfo-hematológica, incluyendo leucemias mieloideas y leucemias mieloideas agudas. En la mayoría de los estudios de cohortes ocupacionales, las estimaciones de riesgo de enfermedad linfo-hematológica eran coherentes con el valor nulo, con pocas excepciones y, en estas, los aumentos de riesgo eran generalmente pequeños (es decir RR <1,5) y sin significación estadística. En resumen, la evidencia es insuficiente para apoyar una relación causal entre la exposición a formaldehido y la leucemia, incluida la leucemia mieloide, de la misma manera que la ausencia de mecanismos toxicológicos determinados debilita todavía más los posibles argumentos de causalidad.

El estudio de cohortes de Meyers et al.¹⁴ concluye que sigue existiendo evidencia limitada de la asociación entre el formaldehido y la mortalidad por leucemia. Destacan que, aunque la mortalidad fue similar a la de la población general, esta era sensiblemente más elevada en trabajadores con más de 10 años de exposición y con períodos de latencia potenciales de hasta 20 años. También era más elevada cuando se consideraba la exposición a valores ambientales elevados. En otros tipos de cánceres hematopoyéticos, el análisis de subgrupos asociaba de manera no significativa, mayor mortalidad para estos tipos de tumores con valores ambientales superiores a 4 ppm, una situación ya descrita en estudios previos.

El estudio de casos y controles de Wang R et al.³⁴, cuando efectúa el análisis de subgrupos específicos para formaldehido, evidencia una asociación significativa entre este y el linfoma no Hodgkin (OR:1,3; CI 95%: 1,0-1,7). En su análisis, los autores encuentran una relación inversa entre el grado de exposición y el riesgo de presentar un linfoma y una de las limitaciones importantes de este estudio es que no ha sido posible caracterizar debidamente la exposición.

Goldstein³⁵ analiza la evidencia hematológica y toxicológica potencial del formaldehido como causa de cáncer hematopoyético en humanos, especialmente los estudios de Zhang et al²⁹. Para el existen discrepancias entre los resultados experimentales en animales respecto a los resultados obtenidos en trabajadores expuestos a dosis elevadas que atribuye a la diferencia de especies y a posibles alteraciones en los precursores de las células mieloideas de la mucosa nasal de los humanos. Cree que no existen datos epidemiológicos que permitan establecer una relación de causalidad y concluye que no existe evidencia suficientemente robusta para considerar al FA como leucemógeno humano, tal como lo clasifica la IARC.

En resumen, la evidencia de la relación entre la exposición a FA y la patología neoplásica de origen hematopoyética es contradictoria; un meta-análisis de meta-análisis²⁹ obtiene resultados inconsistentes, los resultados de dos meta-análisis^{26,27} evidencian resultados contradictorios, aunque en uno de los casos los autores detectan inconsistencias en el tratamiento de los datos, en dos estudios de cohortes uno de ellos no evidencia ningún tipo de relación²⁸ en términos de mortalidad y el otro concluye que la evidencia es limitada¹⁴. En última instancia, el estudio casos-controles³⁴ con importantes limitaciones asocia significativamente el linfoma no Hodgkin con la exposición a FA, mientras que las revisiones bibliográficas^{33,35} —con menor peso específico— determinan que existe poca o nula evidencia de la relación entre la exposición a FA y el desarrollo de patología neoplásica hematopoyética.

Checkoway et al.³³ en su revisión sobre la evidencia epidemiológica de leucemias y cánceres hematopoyéticos por exposición a FA, también encuentran resultados inconsistentes y con muy poca relación dosis-efecto para ningún tipo de cáncer hematopoyético. En su estudio hacen una revisión de la literatura sobre este tema previo a 2012 y en el que se tienen en cuenta los dos grandes estudios clásicos de Beane Freeman³⁶ y Hauptman³⁷. Para los autores, la literatura proporciona poca o nula evidencia que indique un exceso de riesgo o asociaciones de dosis-respuesta entre el FA y los cánceres linfoproliferativos, incluyendo leucemias mieloideas y leucemia mieloide aguda. La mayoría de las estimaciones resul-

tantes de los estudios de cohortes, considerados los más específicos y válidos en este sentido, eran consistentes con el valor nulo, y en los pocos casos que se demostraba un pequeño exceso, estos eran metodológicamente imprecisos. Del mismo modo Cole et al.³⁸ también revisan los datos de los estudios de cohortes de Beane Freeman³⁶ en trabajadores industriales y el de Hauptman³⁷ en embalsamadores. Para ellos, de manera individual o combinada, ninguno de los dos estudios permiten acreditar una relación causal entre la exposición a FA y la mortalidad por cánceres hematopoyéticos, incluyendo los casos de leucemia mieloide. Ninguno de los estudios muestra un incremento de riesgo de cánceres hematopoyéticos en trabajadores con exposición moderada-alta a FA y tampoco ninguno de los estudios presenta ningún tipo de evidencia significativa valorable de una relación dosis-efecto.

Cáncer de laringe-hipofaringe

Shangina et al.³⁹, en un estudio multicéntrico de calidad moderada con casos incidentes de cáncer laríngeo e hipofaríngeo confirmado histológicamente o citológicamente, encontraron un riesgo no significativo (OR: 1,68; IC 95%: 0,85-3,31) entre la exposición a FA y el riesgo de cáncer de laringe. La revisión de Paget-Bailly et al.⁴⁰, en la que se incluye el artículo previo, a partir del análisis de estudios de cohortes y casos-controles, no evidencia relación entre la exposición a FA y la aparición de carcinoma laríngeo (Meta RR: 1,13; CI 95%: 0,98-1,31). Tampoco el estudio poblacional de Pira²⁸ evidencia relación entre exposición a FA y Ca. laríngeo.

En resumen, a partir de los resultados de un meta análisis de elevada calidad⁴⁰ (el estudio caso-control de Shangina et al.³⁹ está incluido en este meta análisis) y un estudio de cohortes de base poblacional²⁸, podemos concluir que existe evidencia limitada de la falta de relación entre la exposición laboral a FA y el cáncer laríngeo.

Cáncer naso-sinusal

El meta análisis de Bachand et al.²⁷ a partir de estudios longitudinales no evidencia un mayor riesgo de carcinoma nasofaríngeo en individuos profesionalmente expuestos al formaldehido y, en sus conclusiones, los autores apuntan que estudios previos que muestran esta relación podrían estar influenciados por el efecto confusión del consumo de tabaco.

El estudio de cohortes de Pira et al.²⁸ tampoco evidencia un exceso de riesgo de mortalidad por carcinomas de cavidad oral y nasofaringe en trabajadores profesionalmente expuestos a FA, de la misma manera que el estudio de cohortes de Meyers et al.¹⁴ no evidencia mayor mortalidad por carcinomas sólidos -entre los cuales están los carcinomas nasales y faríngeos. Tampoco el estudio de cohortes de Siew et al.⁴¹ evidencia mayor riesgo de carcinoma nasal —en cualquier modalidad histológica— en profesiones expuestas a FA. Para estos autores, los pocos casos de este tipo de tumor y las bajas exposiciones a FA en el ámbito laboral harían muy difícil poder evidenciar una hipotética relación.

El estudio de cohortes de Beane Freeman et al.⁴² evidencia una mortalidad significativamente más elevada para carcinoma nasofaríngeo tanto en los casos de mayor exposición “a picos”, como en el

promedio de exposición, o al considerar la exposición acumulada. El número de casos de este tipo de tumor es extremadamente bajo, y esta relación no la determinan cuando miran de asociar la exposición a formol con carcinomas nasales y naso-sinusales, ni tampoco obtienen una relación significativa con los carcinomas laríngeos.

Marsh et al.⁴³, en un estudio combinado, determinan un aumento significativo de la mortalidad estandarizada por carcinomas orales y de orofaringe en una cohorte de trabajadores expuestos, con datos muy similares a los que obtienen los registros estatales. Cuando analizan los datos con un modelo de caso-control, los autores concluyen que los resultados de su estudio sugieren que el exceso de mortalidad inicialmente detectado no se podría atribuir a la exposición al formol, sino que más bien reflejaba la influencia del trabajo en industrias del metal, donde existen múltiples factores de riesgo asociados con carcinomas del tracto respiratorio superior. Para los autores, los hallazgos de este estudio van en contra de otros estudios previos que asociaban la exposición a formol con el desarrollo de carcinomas en la esfera nasofaríngea.

Sandvik et al.⁴⁴ describen el caso de una antigua auxiliar de enfermería diagnosticada de adenocarcinoma cístico del seno maxilar izquierdo, y que había trabajado durante más de veinte años en quirófanos de un hospital local manipulando biopsias y muestras tisulares ubicadas en contenedores de formaldehido. Para los autores este caso confirmaría el período de latencia de cerca de 40 años que se observa en carcinomas del tracto respiratorio de individuos expuestos a maderas duras y alertan a los profesionales de la salud laboral a extremar la vigilancia de los profesionales sanitarios expuestos a este agente.

En resumen, respecto a la relación entre carcinomas naso-sinusales y su relación con la exposición a FA, podemos considerar que los resultados son inconsistentes. Solamente el estudio de Beane Freeman et al.⁴² evidencia una mayor mortalidad en los casos de carcinomas nasofaríngeos. Por el contrario, los resultados de Mars et al.⁴³ son contradictorios y los autores apuestan por el efecto confusión de otros elementos presentes en el ambiente de trabajo y otros tres estudios de cohortes^{14, 28, 41} no encuentran ninguna relación entre la exposición a FA y los carcinomas nasofaríngeos, como tampoco lo hace el meta análisis de Bachand²⁷ con estudios longitudinales.

Los estudios del NCI (National Cancer Institute) que determinaron que la IARC re-clasificara el FA como probable carcinógeno humano conocido son un punto de controversia. Marsh et al.^{45, 46} analizan su evolución y consideran que la cohorte del NCI tenía muchas fortalezas como el tamaño, el tiempo de seguimiento, la evaluación de los niveles de exposición o el ajuste por potenciales factores de confusión^{45, 46} e interacciones entre variables⁴⁶. No obstante, para Marsh et al.⁴⁷ algunos aspectos de la interpretación de los hallazgos, en concreto la posible relación entre la exposición a FA y la mortalidad por carcinoma nasofaríngeo (CNF), eran cuestionables. Despues de analizar diversos errores metodológicos, a sus comunicaciones concluyen que los resultados de los análisis son engañosos porque se basan en unos estudios de regresión inadecuados⁴⁶ y que la interpretación de una asociación entre exposición a FA y mortalidad por CNF no era consistente con los datos más actuales de mortalidad de la propia cohorte ni con otros estudios y series publicadas, y

recomendaban corregir la publicación inicial para adaptar los resultados⁴⁵.

También Duhayon et al.⁴⁸ en su revisión sobre cáncer nasofaringeo relacionado con exposición a FA (en estudios publicados hasta 2006, entre los que se identifica el estudio de Hauptmann et al.³⁷ que determinó que el FA fuera considerado carcinógeno para humanos para IARC) indican que la asociación evidenciada en esta cohorte era cuestionable y en sus conclusiones manifiestan que habría que reconsiderar la clasificación de agente carcinógeno establecida por IARC. Para ellos, los niveles de exposición laboral a FA están basados en su efecto irritante, lo cual supone un amplio margen de seguridad para el inicio de manifestaciones citotóxicas, y esto haría innecesario modificar estos valores.

Cáncer de pulmón

Los estudios de Pira et al.²⁸ y Meyers et al.¹⁴ no evidencian un exceso de riesgo de mortalidad por carcinoma pulmonar en trabajadores profesionalmente expuestos a FA.

El estudio de cohortes de Beane Freeman et al.⁴² obtiene una tasa de mortalidad estandarizada significativamente elevada cuando se considera la exposición a FA. No obstante, los análisis de sensibilidad no asocian significativamente este tipo de tumor con picos de exposición, exposición ponderada ni exposición acumulada, una aparente contradicción para la cual los autores no dan una explicación argumentada.

Siew et al.⁴¹ encuentran un asociación leve entre la exposición a FA y el carcinoma pulmonar, interferida por el efecto confusión del tabaco y la exposición a sílice o asbestos. Los autores creen que la evidencia epidemiológica no soporta una relación causal entre el cáncer de pulmón y la exposición a FA. Para ellos, "los órganos sin contacto directo con el FA no están en condiciones de desarrollar neoplasias, y solo un 10% del FA inhalado llega a la vía aérea inferior en condiciones normales en los humanos".

Luo J, et al.⁴⁹ indican que los resultados de su estudio son consistentes con la hipótesis de que la exposición a formaldehido ambiental incrementa el riesgo de incidencia de carcinoma pulmonar en la población general. A pesar de considerar que estos resultados sugieren que el FA puede ser un determinante en la aparición de carcinomas pulmonares, los autores aconsejan efectuar trabajos más específicos, teniendo en cuenta las limitaciones que impone un estudio de las características del suyo.

En resumen, respecto a la relación entre cáncer de pulmón y la exposición a FA, los cinco estudios considerados proporcionan evidencia contradictoria: dos estudios de cohortes^{14, 28} no muestran ningún tipo de relación; otro estudio de cohortes⁴² a pesar de obtener una tasa de mortalidad significativamente superior, no asocia esta con la exposición al FA cuando efectúa un análisis de sensibilidad. Un último estudio de cohortes⁴¹ muestra una asociación de carácter leve entre la exposición a FA y el desarrollo del carcinoma pulmonar, pero sus resultados están muy interferidos por el efecto confusor del tabaco y otras multiexposiciones. En última instancia, un estudio ecológico⁴⁹ asocia la exposición a FA con una

mayor mortalidad por este tipo de tumor, pero los propios autores apuntan las importantes limitaciones de un estudio como el suyo.

Tumor cerebral

En el estudio de casos y controles de Lacourt et al.⁵⁰, el mayor realizado hasta ahora para analizar la relación entre la exposición al trabajo y el glioma, el riesgo de desarrollar este tipo de tumor fue el mismo en individuos expuestos y no expuestos (OR: 0,8; IC 95%: 0,6-1,1) y no se evidenciaba un mayor riesgo ni por tiempo ni por intensidad de la exposición. Los autores concluyen que sus hallazgos no prueban la existencia de una asociación entre la exposición a agentes químicos, entre ellos el FA, y el riesgo de presentar un glioma. El único estudio que investiga la relación entre el desarrollo de tumores cerebrales⁵⁰ —en este caso, gliomas— no es significativo. Para los autores, estos resultados demuestran que no hay ninguna relación entre los dos eventos. De este único estudio, debemos concluir que existe evidencia limitada (en el mejor de los casos, ya que es un estudio de tipo caso-control) de la falta de relación entre la exposición a FA y el desarrollo de tumores cerebrales.

Genotoxicidad

Bono R. et al.⁵¹ evalúan los aductos de la Malondialdehido-Deoxiguanosina (Md1G) —un marcador de estrés oxidativo y peroxidación lipídica asociado con un aumento en el riesgo de progresión de la patología oncológica y/o progresión tumoral— en leucocitos de trabajadores y encuentran una relación entre la exposición a FA y un número de aductos significativamente más elevado, después de ajustar por edad, sexo y tabaquismo. En sus conclusiones indican que el número de aductos aumenta significativamente a partir de valores ambientales de 66 ug/mm³, un valor muy inferior (del orden de seis veces) que el límite legalmente establecido de 370 ug/mm³. Para los autores este hecho tiene implicaciones importantes para las acciones preventivas que se pueden aplicar en los colectivos de trabajadores expuestos en el futuro.

Costa et al.⁵² evalúan las aberraciones cromosómicas y el daño en el ADN. Todos los parámetros citogenéticos estudiados (aberraciones cromosómicas, aberraciones de cromátidas, daños en el ADN o aneuploidías, entre otros) se encuentran significativamente más elevados en los profesionales expuestos a FA cuando se comparan con el grupo de control. Su estudio incluye el análisis de diversos polimorfismos y los autores comentan que en determinados casos estos pueden tener influencia en los daños causados en el material genético, actuando sobre las enzimas responsables del metabolismo del FA. Según los autores, las alteraciones detectadas en los linfocitos de los individuos sanos podrían interpretarse como predictores de riesgo de neoplasia en los individuos expuestos a FA. Para ellos, su estudio apoya la plausibilidad biológica de que el FA inhalado induce genotoxicidad en las células sanguíneas y potencialmente en otros tipos celulares y refuerza los datos que han permitido clasificar el FA como un carcinógeno humano. Sin embargo, reclaman investigaciones con muestras más amplias con el fin de establecer una relación dosis-respuesta, cómo para evaluar el impacto de otros factores externos (p.e. estilo de vida, estrés o fármacos entre otros).

Bouraouni et al.⁵³ utilizan el test de micronucleos en su estudio en un grupo de trabajadores de anatomía patológica. La

frecuencia de MN fue significativamente superior ($p <0,05$) en el grupo de los trabajadores expuestos ($25,35 \pm 6,28\%$) que en los controles ($7,08 \pm 4,62\%$). Mediante un modelo de regresión multivariante se controlaron los factores de confusión; los resultados indican que edad, sexo y duración de la exposición, influyen en los niveles de MN detectados. Para los autores, la mayor frecuencia de las alteraciones detectadas sugiere que el FA induce defectos en el aparato mitótico lo que significa un mayor riesgo de carcinogenicidad.

Viegas, S. et al.⁵⁴, utilizando también la prueba de micronucleos (MN), determinan que la frecuencia de estos en trabajadores profesionalmente expuestos es significativamente superior a la de un grupo de control, tanto en linfocitos de sangre periférica como en células epiteliales de la mucosa oral. La edad se asocia, con una significación directa muy ajustada, con la presencia de MN en sangre periférica y de manera inversa con la presencia de MN en células epiteliales. La duración de la exposición -en años- también se asocia con una mayor frecuencia de MN en linfocitos y células epiteliales. Sin embargo, no evidencian diferencias en función del género o el hábito tabáquico.

Santovito et al.⁵⁵ determinando aberraciones cromosómicas, encuentran un aumento significativo de estas aberraciones por unidad celular y en el porcentaje de células que las presentan. Cuando ajustan un modelo lineal, este aumento en el número de aberraciones se relacionada de manera directa con la edad y el grupo de exposición y, en este último caso, de manera independiente al efecto de la edad. Para los autores, sus resultados demuestran que la exposición a FA, incluso a niveles bajos de exposición diaria, induce la aparición de aberraciones cromosómicas que se traduce en un aumento en el riesgo de sufrir trastornos genéticos en el individuos ambientalmente expuestos.

Costa S. et al.⁵⁶ en trabajadores de laboratorios de anatomía patológica, encuentran una frecuencia de micronucleos e intercambio de cromátidas en linfocitos de sangre periférica significativamente superiores que en el grupo control. Para los autores, estos resultados indican que no es posible excluir el riesgo de genotoxicidad por exposición ocupacional a FA.

Lan Q et al.⁵⁷ cuantifican las metafases de los cultivos de células progenitoras de línea mieloide. En el grupo de los trabajadores expuestos, los principales hallazgos son un aumento significativo de monosomias de los cromosomas, 1, 5 y 7 (Risc rati d'incidència -RRI- > 2), un aumento significativo de las trisomías – la más característica del cromosoma 5 (RRI > 3) – y un aumento en la frecuencia de las tetrasomias, más específicamente de los cromosomas 4, 15 y 17. En el caso de los hombres, también hay una mayor frecuencia de alteraciones de los cromosomas sexuales (tanto de pérdida de cromosomas como de trisomías), pero estas alteraciones no fueron significativas en ningún caso.

En resumen, y respecto a la genotoxicidad, podemos concluir que existe un elevado grado de evidencia de su relación con la exposición a FA, con resultados de un estudio casi-experimental⁵¹, tres estudios de cohortes^{52, 53, 55}, un estudio de caso-control⁵⁴ y otros dos estudios de tipo transversal^{56, 57}.

En este sentido, uno de los puntos de mayor controversia trata sobre la evidencia biológica de la toxicidad a distancia del FA. Algunos autores argumentan que es poco plausible biológicamente que el FA pueda actuar sobre la médula ósea o causar leucemia induciendo cambios mutagénicos. Debido a su elevada reactividad y metabolismo no se han encontrado pruebas de que sea capaz de dañar las células progenitoras de la línea linfocitaria⁵⁴, ni tampoco los modelos en animales experimentales dan credibilidad a esta hipótesis. Zhang et al.³⁷ formulan una hipótesis alternativa: el FA puede actuar directamente sobre la médula ósea o puede provocar leucemia lesionando las células progenitoras que se encuentran en el torrente circulatorio o en el epitelio nasal, las cuales posteriormente viajarían hasta la médula ósea o se transformarían en células madres leucémicas. Lan et al.⁵⁷, con los resultados de sus estudios y en base a experimentación animal, también creen que los datos obtenidos sugieren que la médula ósea sea un órgano diana del FA en situaciones experimentales. En contra de los argumentos que indican que el FA inhalado no puede actuar a nivel de médula ósea (detección de aductos de ADN diferenciando los originados en FA endógeno o exógeno, sin evidenciar efectos a distancia), algunos estudios apuntan a que este FA inhalado podría inducir alteraciones en las proteínas ligadas al DNA y estrés oxidativo a nivel de médula ósea, que se traduciría en alteraciones de las líneas hemáticas y otros signos de hematotoxicidad. Creen que existe la posibilidad de que se genere un producto estable, pero reactivo, producido por exposición a FA. Según ellos, este producto podría viajar a través de la sangre hasta la médula ósea y ser el responsable de aneuploidías. De forma alternativa, las células localizadas en el torrente sanguíneo podrían lesionarse a su paso los pulmones u otras partes del tracto respiratorio, y esta hipótesis explicaría la generación de aneuploidías en la sangre humana “in vivo”, pero su relativa ausencia “in vitro”.

Referido a la genotoxicidad, Zhang et al.²⁹ argumentan que los aductos del ADN son críticos en el proceso de la carcinogénesis ya que, si no se reparan, implicarán mutaciones en importantes zonas del control del crecimiento de los genes, resultando finalmente en inestabilidad del genoma y cáncer. Para ellos, la incertidumbre actual implica que los estudios futuros que quieran estudiar la asociación con leucemia deberán de evaluar correctamente la exposición a FA. En su opinión, los profesionales que intervengan en este campo (toxicólogos, epidemiólogos, etc...) han de optimizar el diseño de los estudios y reducir, sobre todo, la incerteza asociada al grado de exposición.

Otros

Sancini et al.⁵⁸, estudian el comportamiento de la serie blanca en trabajadores hospitalarios expuestos a FA. En hombres expuestos, los valores medios del recuento de células de la serie blanca, linfocitos y eosinófilos están significativamente más elevados que en los trabajadores no expuestos, situación no acreditada en el caso de las mujeres. Para los autores, estas alteraciones de la serie blanca son congruentes con otros estudios de trabajadores expuestos y justifican la falta de significación en mujeres, debida al propio género. Para ellos, el género ha estado infravalorado en el ámbito de la toxicología pero podría explicar diferencias en el comportamiento de los tóxicos: bajo el efecto de las hormonas femeninas, diversos factores biológicos podrían explicar las diferencias de toxicocinética, toxicodinamia metabólica y de excreción de diversos agentes químicos, entre ellos el FA.

Hosgood et al.⁵⁹ reproducen un estudio previo y sus resultados muestran una disminución del subtipo linfocitario NH, células T reguladoras y células TCD8+ de memoria. Para los autores, dado que los linfocitos T son esenciales en la respuesta inmunitaria, sus resultados indicarían que la exposición al FA alteraría esta respuesta y podría relacionarse con el desarrollo de enfermedades inmunitarias en los humanos. Así mismo, formulan la hipótesis que la disminución de las células NK, asociadas a la respuesta a infecciones estaría relacionada con la aparición de carcinomas vinculados a infecciones virales (cáncer nasofaríngeo o determinados linfomas).

Seow et al.⁶⁰, siguiendo la línea de un estudio previo, determinan los marcadores inflamatorios y concluyen que los trabajadores expuestos a FA presentan un estado de pan-inmunosupresión con niveles bajos de marcadores inflamatorios y una disminución significativa de los más relevantes cuando se comparan con el grupo control. Estos cambios no se correlacionan con el número de células inflamatorias, hecho que les hace suponer que la exposición a FA provoca "per se" alteraciones en la actividad inmunitaria. Los autores constatan que las citoquinas estaban previamente alteradas en los estudios *in vivo* e *in vitro* de pacientes con leucemias y carcinomas nasofaríngeos. Algunas formas de leucemias mieloides o un mayor riesgo de desarrollar carcinomas nasofaríngeos se han asociado a estados de inmunosupresión, considerando que esta deficiencia inmunitaria no permitiría inhibir el crecimiento tumoral.

Wang et al.⁶¹ evidencian diferencias en la motilidad del esperma, con carácter dosis-dependiente, y concluyen que su estudio sugiere los efectos adversos derivados de la exposición laboral que tiene el FA sobre la calidad del semen, de manera especial sobre la movilidad del esperma creen que aporta evidencia y refuerza la hipótesis que la exposición a este tóxico tiene efectos negativos sobre la reproducción masculina.

Mori et al.⁶² investigan los síntomas de la alergia en una cohorte de estudiantes de medicina. La prevalencia de síntomas aumenta significativamente durante el periodo de exposición y disminuye a los seis meses del cese de la exposición, con unos niveles ambientales muy bajos de FA. Ningún individuo experimentó un agravamiento de los síntomas previos a los 6 meses de finalizar la exposición. En todos los momentos del seguimiento la prevalencia de los síntomas fue significativamente mayor en el género femenino, situación que los autores relacionan con una mayor prevalencia de síndrome químico múltiple en las mujeres en su entorno.

Pinkerton et al.⁶³ en una cohorte de trabajadores expuestos, evalúan la mortalidad per esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y no encuentran ninguna relación, pero el estudio es limitado por el número bajo de casos estudiados.

En resumen, estos estudios inciden sobre diferentes aspectos que se han tratado de relacionar con la exposición a FA. Por sí mismos no generan evidencias pero abren la puerta a nuevas hipótesis y posteriores estudios que refuerzan sus resultados. En el ámbito inmunitario, la cohorte de Sancini et al.⁵⁸ muestran un aumento de la serie blanca en trabajadores expuestos, los estudios transversales de Hosgood et al.⁵⁹ y Seow et al.⁶⁰ inciden respectivamente sobre una alteración de la respuesta inmunitaria

y la existencia de un estado de inmunosupresión en los trabajadores expuestos. Finalmente, Wang et al.⁶¹ en un estudio transversal identifican diferencias en la motilidad del esperma y la cohorte de Pinkerton et al.⁶³ no encuentra una mayor mortalidad por ELA en los trabajadores expuestos. La serie de Mori et al.⁶² investiga los síntomas irritativos y relaciona la mayor incidencia de estos en mujeres con una mayor prevalencia del síndrome químico múltiple en el género femenino.

Para finalizar estas reflexiones, creemos que la revisión ha sido efectuada por un grupo de trabajo de profesionales conoceedores de la toxicología laboral, la mayoría de ellos especialistas en medicina del trabajo y pertenecientes al ámbito sanitario y también con la participación de higienistas, especialistas en otras disciplinas y otros profesionales de la prevención de riesgos laborales. Los procedimientos de selección, inclusión o exclusión de referencias y el tratamiento de la información han permitido analizar el conocimiento más actual sobre los efectos del FA, de modo que en conjunto estas han sido fortalezas de este trabajo, cuyo resultado debe permitir generar un posterior procedimiento de vigilancia actualizado y eficiente y que sea una fuente de nuevo conocimiento sobre ésta materia a medio y largo plazo.

Por contra, la revisión no ha sido de carácter sistemático y no ha tenido en cuenta algunas bases de datos adicionales o fuentes de información secundarias, lo que se ha considerado como una debilidad. Sin embargo, a partir del conocimiento de los integrantes del equipo y las publicaciones sobre FA que, a tenor de los indicadores de publicaciones, se encuentran bastante estabilizados, es factible pensar que no se hayan excluido publicaciones de elevado impacto o prestigio.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En general, de los resultados de esta revisión se puede concluir que se están produciendo cambios en algunas aseveraciones habitualmente asociadas a la exposición a FA, como en los casos de asma asociado a la inhalación, mediante un mecanismo alérgico, o a la asociación con el carcinoma naso-sinusal, cada vez más cuestionado a partir del análisis retrospectivo de los datos de estudios clásicos que dieron lugar a que este producto fuera considerado carcinógeno e incluido en la clasificación de la IARC.

Ante estas nuevas evidencias, en muchos casos contradictorias o incompletas, se hace necesario efectuar más estudios, sobre todo con carácter longitudinal, para generar nuevo conocimiento, y de mayor potencia epidemiológica, sobre el comportamiento de este tóxico.

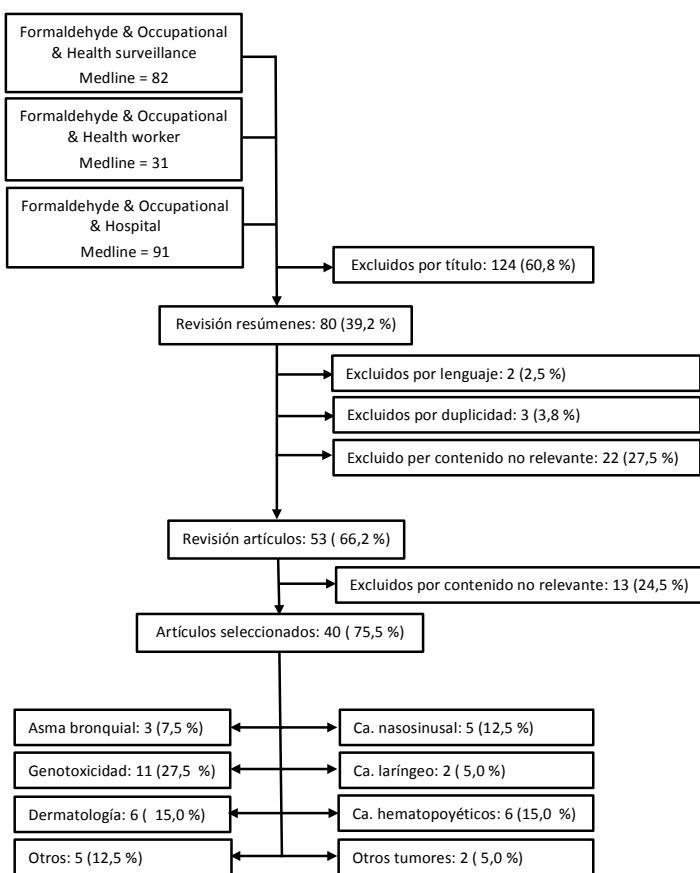
También se hace patente la necesidad de mejorar la investigación sobre los actuales límites de exposición laboral con el objetivo de determinar con certeza qué valores ofrecen suficiente seguridad para la población trabajadora, de manera muy especial en casos de sospecha de asociación con patología neoplásica y mejorar la investigación de laboratorio para determinar con precisión los mecanismos de genotoxicidad subyacentes a la exposición profesional a FA.

Este estudio se ha efectuado sin ningún tipo de fuente de financiación. Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

- Dra. Anna Camós Carreras. Médico Residente de Oftalmología. Institut Clínic d'Oftalmologia (ICO). Hospital Clínic de Barcelona.
- Dr. Miguel Caballero Borrego. Consultor en ORL del Hospital Clínic de Barcelona. Profesor de la Universidad de Barcelona.
- Dra. Esther Serra-Baldrich. Head of Cutaneous Allergy Unit. Department Dermatology. Hospital Sant Pau. Universitat Autònoma Barcelona.

FIGURA 1
Algoritmo de búsqueda y selección de artículos.



Búsqueda efectuada durante el mes de enero de 2016 en la base de datos electrónica Medline, limitada a los últimos 10 años y utilizando una combinación de lenguaje libre y controlado (Anexo 1).

ANEXO 1: ALGORITMO DE BÚSQUEDA

formaldehyde AND occupational AND health surveillance AND (“2006/01/01”[PDat]: “2015/12/31”[PDat]); formaldehyde AND occupational AND health worker AND (“2006/01/01”[PDat]: “2015/12/31”[PDat]); formaldehyde AND occupational AND hospital AND (“2006/01/01”[PDat]: “2015/12/31”[PDat]).

BIBLIOGRAFIA

1. Formaldehyde (HCHO). Medical management guidelines for formaldehyde. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR). Division of Toxicology and Human Health Sciences. Atlanta. Acceso: Noviembre 2016. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=216&tid=39>.
2. Khalil F, Tripathi P. Acute effects of formalin on pulmonary functions in gross anatomy laboratory. Indian J Physiol Pharmacol. 2009; 53: 93-96.
3. TOXNET. Toxicology data network. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Formaldehyde. National Library of Medicine. Bethesda, Maryland. Acceso: Noviembre 2016. Disponible en: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+164>.
4. National Cancer Institute. Formaldehyde and Cancer Risk Fact Sheet. 6/10/2011. Acceso: Enero 2017. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancer-topics/factsheet/Risk/formaldehyde>.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F: Chemical Agents and Related Occupations, Formaldehyde. 2012. Acceso: Noviembre 2016. Disponible: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf>.
6. Marsh GM, Morfeld P, Zimmerman SD, Liu Y, Balmert LC. An updated re-analysis of the mortality risk from nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study J Occup Med Toxicol. 2016; 11: 8. <https://doi.org/10.1186/s12995-016-0097-6>.
7. Resolució 287/XI del Parlament de Catalunya, sobre la limitació de l'ús del formaldehid als centres sanitaris dependents de la Generalitat Trams. 250-00298/11 i 250-00337/11. Butlletí Oficial del Parlament de Catalunya. XI legislatura • tercer període • número 226 • dimarts 4 d'octubre de 2016. Disponible a: <https://www.parlament.cat/document/bopc/177840.pdf>. Acceso: Enero de 2017.
8. Manchado R, Tamames S, López M, Mohedano L, D'Agostino M, Veiga J. Revisiones sistemáticas exploratorias. Med Segur Trab (Internet). 2009; 55: 12-19.
9. Franco G. Evidence based occupational health: from theory to practice. G Ital Med Lav Ergon. 2006; 28 (Sup.1): 170-175.
10. SIGN Grading System 1999-2012. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acceso: Noviembre 2016. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html#>.
11. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine. 2003;28: 1290-1299.
12. Arif AA, Delclos GL. Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals. Occup Environ Med. 2012; 69: 35-40.
13. Lipinska-Ojrzanska L, Wiszniewska M, Swierczynska-Machura D, Wittezak T, Nowakowska-Swirta E, Palczynski C, et al. Work-related respiratory symptoms among health centres cleaners: a cross-sectional study. Int J Occup Med Environ Health. 2014; 27: 460-466.
14. Meyers AR, Pinkerton LE, Hein MJ. Cohort mortality study of Garment industry workers exposed to formaldehyde: Update and Internal Comparisons. Am J Ind Med. 2013; 56: 1027-1039.
15. Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. Arch Toxicol. 2013; 87:73-98.
16. Formaldéhyde. Répertoire toxicologique. Quebec: Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail. Acceso: 15 de noviembre 2017. Disponible en: http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=1149&no_seq=2.
17. Bolt HM, Johanson G, Nielsen GD, Papameletiou D, Klein CL. SCOEL/REC/125 Formaldehyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Acceso: 15 de noviembre 2017. Disponible en: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail//publication/7a7ae0c9-c03d-11e6-a6db-01aa75ed71a1/language-en>.
18. Hartwig, A. Formaldehyde. In: The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Part I, MAK Value Documentations, 1-16. Weinheim: Wiley-VCH. Ed. 2014. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>.
19. Pesonen M, Jolanki R, Filon FL, Wilkinson M, Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, et al. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe—analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002–2010. Contact Dermatitis. 2014; 72, 154-163.
20. Latorre N, Borrego L, Fernández-Redondo V, García-Bravo B, Giménez-Arnau AM, Sánchez J, et al. Patch testing with formaldehyde and formaldehyde-releasers: multicentre study in Spain (2005–2009). Contact Dermatitis. 2011; 65: 286-292.

21. Lundov MD, Johansen JD, Carlsen BC, Engkilde K, Menné T, Thyssen JP. Formaldehyde exposure and patterns of concomitant contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 31-33.
22. Malik M, English J. Irritant hand dermatitis in health care workers. *Occupational Medicine*. 2015; 65: 474-476.
23. Prodi A, Rui F, Fortina AB, Corradin MT, Filon FL. Sensitization to Formaldehyde in Northeastern Italy, 1996 to 2012. *Dermatitis*. 2016; 27: 21-25.
24. Aalto-Korte K, Kuuliala O, Suuronen K, Alanko K. Occupational contact allergy to formaldehyde and formaldehyde releasers. *Contact Dermatitis*. 2008; 59: 280-289.
25. Pontén A, Bruze M. Formaldehyde. Allergen of the year. *Dermatitis*. 2015; 26: 3-6.
26. Schwilk E, Zhang L, Smith MT, Smith AH, Steinmaus C. Formaldehyde and leukemia: An updated meta-analysis and evaluation of bias. *JOEM*. 2010; 52: 878-886.
27. Bachand AM, Mundt KA, Mundt DJ, Montgomery RR. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis. *Crit Rev Toxicol*. 2010; 40: 85-100.
28. Pira E, Romano C, Verga F, La Vecchia C. Mortality from lymphohematopoietic neoplasms and other causes in a cohort of laminated plastic workers exposed to formaldehyde. *Cancer Causes Control*. 2014; 25: 1343-1349.
29. Zhang I, Beane Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith M, et al. Formaldehyde and leukemia: Epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. *Environ Mol Mutagen*. 2010; 51: 181-191.
30. Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukaemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res*. 2009; 681: 150-168.
31. Collins JJ, Lineker GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Collins JJ, Lineker GA. Regul Toxicol Pharmacol*. 2004; 40: 81-91.
32. Bosetti C, McLaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La Vecchia C. Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006. *Ann Oncol*. 2008; 19:29-43.
33. Checkoway H, Boffetta P, Mundt DJ, Mundt KA. Critical review and synthesis of the epidemiologic evidence on formaldehyde exposure and risk of leukemia and other lymphohematopoietic malignancies. *Cancer Causes Control*. 2012; 23: 1747-1766.
34. Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, et al. Occupational exposure to solvents and risk of non-hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 176-185.
35. Goldstein BD. Hematological and toxicological evaluation of formaldehyde as potential cause of human leukemia. *Hum Exp Toxicol*. 2010; 30: 725-735.
36. Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, et al. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 751-61.
37. Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, et al. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1696-708.
38. Cole P, Adamo HO, Trichopoulos D, Mandel J. Formaldehyde and lymphohematopoietic cancers: A review of two recent studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2010; 58 : 161-166.
39. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in Central and Eastern Europe. *Am J Epidemiol*. 2006; 164: 367-375.
40. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational Exposures and Cancer of the Larynx - Systematic Review and Meta-analysis. *JOEM*. 2012; 54: 71-84.
41. Siew SS, Kauppinen T, Kyronen P, Heikkila P, Pukkala E. Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 223-232.
42. Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, et al. Mortality From Solid Tumors Among Workers in Formaldehyde Industries: An Update of the NCI Cohort. *Am J Ind Med*. 2013; 56: 1015-1026.
43. Marsh GM, Youk AO, Buchanan JM, Erdal S, Esmen NA. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2007; 48: 308-319.
44. Sandvik A, Klinge TA, Langård S. Sinonasal adenoid cystic carcinoma following formaldehyde exposure in the operating theatre. *J Occup Med Toxicol*. 2014; 9: 43 <http://www.occup-med.com/content/9/1/43>.
45. Marsh GM, Morfeld P, Collins JJ, Symons JM. Issues of methods and interpretation in the National Cancer Institute formaldehyde cohort study. *J Occup Med Toxicol*. 2014; 9: 22. <http://www.occup-med.com/content/9/1/22>.
46. Marsh GM, Youk AO, Morfeld P. Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2007; 47: 59-67.
47. Marsh GM, Youk AO, Morfeld P, Collins JJ, Symons JM. Incomplete follow-up in the National Cancer Institute's formaldehyde worker study and the impact on subsequent reanalyses and causal evaluations. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2010; 58: 233-236.
48. Duhayon S, Hoet P, Van Maele-Fabry G, Lison D. Carcinogenic potential of formaldehyde in occupational settings: a critical assessment and possible impact on occupational exposure levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008; 81: 695-710.
49. Luo J, Hendryx M, Ducatman A. Association between six environmental chemicals and lung cancer Incidence in the United States. *J Environ Public Health* 2011; 9 pages. doi:10.1155/2011/463701.
50. Lacourt A, Cardis E, Pintos J, Richardson L, Kincl L, Benke G, et al. INTEROCC case-control study: lack of association between glioma tumors and occupational exposure to selected combustion products, dusts and other chemical agents. *BMC Public Health* 2013; 13: 340. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/340>.
51. Bono R, Romanazzi V, Munnia A, Piro S, Allione A, Ricceri F, et al. Malondialdehyde-Deoxyguanosine Adduct Formation in Workers of Pathology Wards: The Role of Air Formaldehyde Exposure. *Chem. Res. Toxicol*. 2010; 23: 1342-1348.
52. Costa S, Carvalho S, Costa C, Coelho C, Silva S, Santos LS. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis*. 2015; 30: 463-473.
53. Bouraouni S, Mougou S, Brahem A, Tabka F, Ben Khelifa H, Harrabi I, et al. A Combination of Micronucleus Assay and Fluorescence In Situ Hybridization Analysis to Evaluate the Genotoxicity of Formaldehyde. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2013; 64: 337-344.
54. Viegas S, Ladeira C, Nunes C, Malta-Vacas J, Gomes M, Brito M, et al. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: A study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *J Occup Med Toxicol*. 2010; 5:25. <http://www.occup-med.com/content/5/1/25>.
55. Santovito A, Schiliro T, Castellano S, Cervella P, Bigatti MP, Gilli G, et al. Combined analysis of chromosomal aberrations and glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in pathologists occupationally exposed to formaldehyde. *Arch Toxicol*. 2011; 85: 1295-1302.
56. Costa S, García-Lestón J, Coelho M, Coelho P, Costa C, Silva S. Cytogenetic and immunological effects associated with occupational formaldehyde exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 2013; 76: 217-229.
57. Lan Q, Smith MT, Tang X, Guo W, Vermeulen R, Ji Z, et al. Chromosome-wide aneuploidy study of cultured circulating myeloid progenitor cells from workers occupationally exposed to formaldehyde. *Carcinogenesis*. 2015; 36: 160-167.
58. Sancini A, Rosati MV, De Sio S, Casale T, Caciari T, Samperi I, et al. Exposure to formaldehyde in health care: an evaluation of the white blood count differential. *G Ital Med Lav Erg*. 2014; 36: 153-159.
59. Hosgood III HD, Zhang L, Tang X, Vermeulen R, Hao Z, Shen M, et al. Occupational exposure to formaldehyde and alterations in lymphocyte subsets. *Am J Ind Med*. 2013; 56: 252-257.
60. Seow WJ, Zhang L, Vermeulen R, Tang X, Hu W, Bassig BA, et al. Circulating immune/inflammation markers in Chinese workers occupationally exposed to formaldehyde. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 852-857.
61. Wang HX, Li HC, Lv MQ, Zhou DX, Bai LZ, Du L, Xue X, et al. Associations between occupation exposure to Formaldehyde and semen quality, a primary study. *Sci. Rep*. 2015; 5: 15874. doi: 10.1038/srep15874.
62. Mori M, Hoshiko M, Hara K, Saga T, Yamaki K, Ishitake T. Changes in subjective symptoms and allergy state among Medical students exposed to low-level formaldehyde 6 months after completion of a gross anatomy dissection course. *Environ Health Prev Med*. 2013; 18: 386-393.
63. Pinkerton L, Hein MJ, Meyers A, Kamel F. Assessment of ALS mortality in a cohort of formaldehyde-exposed garment workers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013; 14: 353-355.

TABLA 1

Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica sobre los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores (realizada en enero de 2016).

Año (Loc.) ^a	Autor	Tipo (N) ^b	Características. Medida del efecto	Resultados. Consideraciones	E ^c	R ^d
2014 Polonia	Lipinska- Ojrzanska A. et al.	Estudio transversal (N=142)	<ul style="list-style-type: none"> Trabajadores de la limpieza de centros de salud en Polonia (23-62 a. y promedio de 6,3 años trabajando). Cuestionario sobre antecedentes y actuales síntomas relacionados con el trabajo. Exploración física, espirometría, pruebas cutáneas y niveles de IgE frente a alérgenos frecuentes. Determinación de los componentes químicos de mayor exposición, entre ellos el FA. Grupos control: 10 personas sin atopía y 10 con atopía. Exención de esteroides, antihistamínicos o antidepresivos al menos 1 mes antes. 	<ul style="list-style-type: none"> 59% de los trabajadores declaran al menos 1 síntoma de alergia durante la limpieza. Las pruebas cutáneas y las IgE específicas en suero frente los desinfectantes fueron negativas en todos los sujetos. Entre los trabajadores de la limpieza los síntomas relacionados con el trabajo estarían más relacionados con las enfermedades preexistentes, o de nueva aparición, que no en relación con la alergia provocada por los productos de limpieza. El alto índice de quejas respiratorias podría resultar del hecho de una mayor proporción de mujeres en este grupo de trabajo. 	3	D
2008 India	Khaliq F. et al.	Estudio transversal (N=20)	<ul style="list-style-type: none"> Estudiantes de medicina (18-20 años). Hombres, no fumadores y sin contacto previo a formaldehído. Primeras exposiciones en el laboratorio de AP^e. Espirometría al ingreso, inmediatamente posterior a la clase de disección (2h) y 24h posteriores. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los sujetos se quejaron de irritación leve en nariz. Lágrimas en los ojos en un 60% de los sujetos. Disminución significativa de la Capacidad vital forzada inmediatamente después de 2 horas de exposición a la formalina, reducción a la normalidad después de 24 h. El resto de volúmenes y porcentajes de flujo no mostraron cambios significativos en tres lecturas. Exposición a 2 ppm no demostraron alteración de la función pulmonar, pero sufrieron irritación de nariz, cuello y ojos. Tamaño de la muestra pequeño. 	3	D
2012 USA	Arif AA. et al.	Estudio transversal (N=3650)	<ul style="list-style-type: none"> Respuestas a cuestionario auto-contestado sobre exposición laboral de los sanitarios de Texas a una lista de 28 productos químicos y alérgenos. Productos de limpieza y desinfectantes/esterilizantes. Se valora aparición de asma(A), agravamiento de síntomas de asma (AA) y el diagnóstico de asma laboral (AL). Se pregunta por la periodicidad de la exposición en el lugar de trabajo, pero no se pregunta por la duración del mismo. 	<ul style="list-style-type: none"> La prevalencia de (A), (AA) i (AL) es mayor en mujeres que en hombres. Odds de A y AA es dosis-dependiente al tiempo de exposición al lugar de trabajo habitual en el caso de los productos de limpieza y desinfectantes/esterilizantes. Odds de A es significativamente mayor con las exposiciones puntuales a los productos de limpieza y a los desinfectantes/esterilizantes. Especialmente elevada la odds en la asociación de AA con la exposición a lejía y formalina/FA y en la asociación entre AL y exposición a cloraminas. Los trabajadores sanitarios tienen riesgo de sufrir asma relacionado con el trabajo con la exposición a estos productos. 	3	D
2015 Multicéntrico	Pesonen M. et al.	Estudio poblacional (N=44277)	<ul style="list-style-type: none"> Análisis de los datos de las pruebas epicutáneas en pacientes con dermatitis de contacto ocupacional, registrado en ESSCA (Sistema europeo de vigilancia de la red de alergias de contacto), según las diferentes ocupaciones (codificación ISCO-88). Participación de 11 países europeos. 	<ul style="list-style-type: none"> Según los alérgenos europeos registrados, los que mayor riesgo de asociación con las dermatitis de contacto en orden decreciente son: Tiuranos, resinas epoxi, Metilclorotiazolinona /Metiliso-tiazolinona, metildibrom glutaronitrilo y FA. El grupo laboral que presentaba mayor riesgo de dermatitis han sido los clasificados como otros servicios personales (que incluyen peluquería, enfermería y otras profesiones sanitarias y limpieza) y trabajadores del sector metalúrgico. El riesgo de dermatitis de contacto por FA se presentó con mayor frecuencia en los sectores laborales: plástico, metalúrgico y fisioterapeutas. El estudio está orientado a proponer medidas preventivas a aquellos colectivos laborales de mayor riesgo de dermatitis de contacto ocupacional. Sería necesario establecer baterías de pruebas epicutáneas según la ocupación y las características de exposición a agentes de riesgo. Ausencia de criterios de uniformidad para registrar los casos en el ESSCA, diferencias en función del país. Poco específico respecto a FA. 	2+	C
2011 España	Latorre N. et al	Descriptivo (N=7838)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con patch test positivo a FA o cualquiera de los 7 aliberadores de FA (quaternium-15, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, DMDM-hydantoin, 1,3,5-trihydroxyethylhexahydrotriazine, methenamine y bronopol). Datos demográficos e historial clínico de las lesiones dermatológicas. Los positivos se separaron en 5 grupos, con diversas combinaciones según la positividad de las pruebas. 	<ul style="list-style-type: none"> 2,66% de los pacientes estudiados fueron positivos para FA y/o alguno de los 7 FA-R (Liberadores de formaldehído-releasers) FA fue el alérgeno más frecuente (1,72%), a continuación el imidazolidinyl urea (1,05%), quaternium-15 (0,88%) i diazolidinyl urea (0,79%). Un 25% de los pacientes con sensibilización sólo a FA tenían dermatitis ocupacional, mientras que sólo el 9,5% de los que tenían sensibilización tan sólo a FA-R. La zona más común de afectación fueron las manos (31,7%) en los sensibles a FA; y, cara y piernas (31,3% i 24,6%) en los sensibles a FA-R. Sensibilización a FA i FA-R similar a la encontrada en otros estudios europeos, pero menor que en los estudios realizados en EEUU, probablemente por la falta de regulación específica en este país. Los resultados sugieren que la exposición a FA es normalmente profesional (industrial o por producto de limpieza), y afecta sobre todo las manos. Los FA-R sensibilizan sobre todo a través de cosméticos y afectan cara y piernas. 	3	D

TABLA 1 (continuación)

Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica sobre los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores (realizada en enero de 2016).

				• Probable existencia -no suficientemente estudiada- en algunos de los FA-R, de componentes que podrían actuar como alérgenos e inducir sensibilización.		
2010 Dinamarca	Lundov MD. et al.	Descriptivo (N=18179)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes de 4-99 años con dermatitis, testados con FA y FA-R durante 24 años. Los últimos 8 años se valoró la presencia de FA en los productos (cosméticos, limpieza, ocupacionales, otras) que habían provocado la dermatitis 314 pacientes y 5437 productos. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con alergia a FA-R a menudo tienen simultáneamente a alergia a FA. 75% de los alérgicos a FDH han usado al menos un producto que lo contendía. 78% de las exposiciones a FA han sido a través de cosméticos, 16% productos de limpieza, 3,9% ocupacional, 2,4% otros. Niveles entre 200-300 ppm FA en cosméticos, umbral para provocar dermatitis en piel sana. EEU sólo pide etiquetar "contiene FA" en concentraciones menores de 500 ppm. Pacientes alérgicos a FA tienen que evitar el contacto con la piel de los FA-R. 	3	D
2015 Inglaterra	Malik M. et al.	Cohorte retrospectiva (N=69)	<ul style="list-style-type: none"> Profesionales sanitarios de un hospital. Médicos, enfermeras, fisioterapeutas y farmacéuticos. Datos clínicos y antecedentes laborales. 	<ul style="list-style-type: none"> Dermatitis irritativa de manos por frecuente lavado, uso de hielo alcohólico, contacto a alérgenos y utilización a menudo de guantes que no dejan respirar la piel. Los tests cutáneos (+) más frecuentes han sido el níquel (n=8) y el FA (n=5). Predomina en mujeres pero en la misma proporción que en la plantilla general. Patología común entre los profesionales sanitarios por la tarea constante de higiene y desinfección que tienen que realizar de sus manos. Necesidad de practicar una adecuada prevención primaria en la limpieza de las manos y contacto a alérgenos. 	2-	C
2016 Italia	Prodi A. et al.	Estudio transversal (N=23774)	<ul style="list-style-type: none"> Periodo de estudio del 1996 al 2012. Pacientes con síntomas y/o signos de sospecha de dermatitis a alérgica de contacto, de departamentos de medicina ocupacional o dermatología. Se investiga la frecuencia de sensibilización al FA, tendencia en el tiempo, y correlación ocupacional. Muestra de 16.056 mujeres (67,5%) y 7718 hombres (32,5%). 	<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia de sensibilización al FA del 3,3% (3,1% en mujeres y 3,8% en hombres, p: 0,006), sin tendencia temporal. Mayor frecuencia de afectación a mano (39,8%) y cara (25,6% mujeres, 15,5% hombres). Utilizando un grupo control de "white-collar workers" hay una asociación estadísticamente significativa de sensibilización al FA en trabajadores de la salud (OR: 1,37; 95% CI: 1,04-1,81), trabajadores de la madera (OR: 2,14; 95% CI, 1,30-3,51), trabajadores del textil (OR: 1,79; 95% CI, 1,14-2,79) y conductores profesionales (OR: 1,94; 95% CI, 1,05-3,60). 	3	D
2003 Multicéntrico	Shangina O. et al.	Estudio casos-controles (N=350)	<ul style="list-style-type: none"> Personas de edades 15-79 años con casos incidentes de cáncer laringeo o de hipofaringe confirmado histológica o citológicamente. Controles emparejados por la frecuencia de los casos por edad (3 años). Treinta y cuatro casos de hombres con cáncer de hipofaringe, 316 casos masculinos con cáncer de laringe, y 728 controles hospitalarios masculinos. Cuestionario general diseñado para obtener la historia ocupacional completa y la información adicional pertinente para evaluar la exposición (títulos de trabajo, tareas, industrias, tiempos de exposición, ambientes y exposiciones específicas). 	<ul style="list-style-type: none"> Exposición al formaldehído (OR: 1,68 IC 95%: 0,85-3,31) se asoció con una reducción estadísticamente no significativa en el riesgo de cáncer de laringe. La oportunidad relativa aumentar con la duración de la exposición (p = 0,06) y acumulativo la exposición (p = 0,07). El odds ratio se incrementa cuando se considera un elevado nivel de la exposición acumulada al formaldehído (22.700 mg / m3 · horas) (OR: 3,12; IC95%: 1,23-7,91). 	2-	C
2012 Francia	Paget-Bailly S. et al	Meta-análisis (N=12)	<ul style="list-style-type: none"> Búsqueda sistemática de artículos en el período 1980-2010, limitados a idiomas francés e inglés. Para formaldehído hay seis estudios de caso-control y seis estudios de cohortes. 	<ul style="list-style-type: none"> No se individualizan profesionales sanitarios. RR no significativo para el formaldehido, respecto al cáncer de laringe. Resultados inconsistentes entre los diferentes estudios. No hay significación ni en los estudios de mayor peso metodológico. Ninguno de los doce estudios incluidos muestra significación estadística relacionando cáncer de laringe y formaldehido. 	2++	B
2014 Dinamarca	Sandvik A. et al.	Descripción de caso	<ul style="list-style-type: none"> Caso descrito en el Hospital Universitario de Oslo de una antigua auxiliar enfermera de 72 años con diagnóstico de adenocarcinoma cístico del seno maxilar izquierdo. Had trabajado en quirófanos de un hospital local en el período 1967-78 manipulando biopsias y muestras tisulares ubicadas en contenedores de FA. 	<ul style="list-style-type: none"> Clinica de obstrucción e inflamación nasal. Diagnóstico por TAC de senos para nasales y posterior AP. Período de latencia desde la primera exposición a FA hasta el diagnóstico de 45 años aproximadamente. Afectada al mismo tiempo de psoriasis y Sd. de Sjögren. Fumadora de 10 cig/día durante 45 años. 	4	D
2010 EEUU	Schwilke E. et al.	Meta-análisis (N=14)	<ul style="list-style-type: none"> Inclusión de estudios caso-control (1) y cohortes(13). 4 de los estudios efectuados en patólogos Evaluaron la relación FA-leucemia, sin valorar umbrales de exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> RR conjunto 1,53 (95% CI: 1,11-2,11) Análisis de subgrupo por leucemia mieloide con un RR conjunto de 2,47 (95% CI: 1,42 – 4,27) El estudio dosis-respuesta es negativo en todos los casos. Los resultados sugieren una asociación entre la exposición a FA y el riesgo de leucemia, especialmente, de tipo mieloide. 	2++	C
2014 Italia	Pira E. et al.	Cohortes de base poblacional (N=2750)	<ul style="list-style-type: none"> 2750 trabajadores (2227 hombres y 523 mujeres) de, al menos 180 días, en una fábrica de plástico, con un total de 70,933 personas-años de observación. Exposición estimada a partir del proceso productivo y los datos de acceso y finalización de la relación laboral. 	<ul style="list-style-type: none"> No hay un exceso de mortalidad por neoplasias hematopoyéticas, global ni analizadas individualmente (linfoma, mieloma y leucemia). No se detecta un exceso de mortalidad global por patología neoplásica. Menos mortalidad de la esperada, atribuida al efecto del trabajador sano. 	2-	C

TABLA 1 (continuación)

Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica sobre los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores (realizada en enero de 2016).

				• Falta de conocimiento de datos de exposición, estimada en función del tiempo en el lugar de trabajo.		
2010 USA	Bachand AM et al.	Meta-análisis (N= 35)	<ul style="list-style-type: none"> Actualiza los estudios de cohortes y caso-control hasta finales de 2009. Sólo se utilizan estudios con grupos control. Resultados ajustados por variables sociodemográficas, consumo de alcohol y tabaco, exposición a pesticidas y localización. 17 estudios de leucemia y 18 de carcinoma nasofaríngeo. Ánalisis basada en OR, RR o RME (Razón de mortalidad estandarizada). 	<ul style="list-style-type: none"> No se encuentra incremento significativo de leucemia en los diferentes tipos de trabajo. No hay asociación entre trabajadores industriales (con exposiciones más altas durante más tiempo) y leucemia. No se puede confirmar el mayor riesgo de leucemia mieloide en trabajadores más expuestos. No se ha determinado un incremento de riesgo de carcinoma de cavum. Hay poca evidencia sobre una relación entre exposición y leucemia y cáncer de cavum. La principal fuente de sesgo es la dificultad para valorar la exposición real. 	1+	B
2008 USA	Wang R. Et al.	Caso-control (N=1318)	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de casos y controles de base poblacional 601 casos nuevos de linfoma no Hodgkin (LNH) y 717 control, en el periodo 1996-2000 Mujeres de Connecticut con objetivo de examinar las asociaciones con la exposición a disolventes orgánicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento significativo del riesgo de LNH en casos de exposición -global- a disolventes orgánicos. La exposición a formaldehído se asocia con un riesgo significativo de LNH (OR:1,3 CI95 %: 1,0-1,7) El riesgo, paradójicamente, es inversamente proporcional al nivel de exposición. Una limitación del estudio es la posibilidad de clasificar mal a los individuos por desconocimiento de la exposición real. 	2+	D
2013 USA	Meyers AR. et al.	Cohorte retrospectiva (N=11098)	<ul style="list-style-type: none"> 11098 trabajadores de plantas de fabricación, durante al menos 3 meses, posteriores a 1959 -año en que se introduce el tratamiento con formaldehído- Valor límite ambiental (VLA) para muestreo personal de 549 trabajadores con un índice de exposición promedio de 0.15 ppm. Cálculo de las muertes estimadas a partir del índice de mortalidad. 	<ul style="list-style-type: none"> No se evidencia mayor mortalidad por cáncer nasofaringeo, ni nasal o senos. Evidencia limitada entre la asociación de exposición a FA y mortalidad por leucemia. Mortalidad por leucemia similar a la esperada, pero elevada en trabajadores con ≥10 año de exposición y ≥20 años de latencia. Mortalidad por cáncer linfohematopoyético fue ligeramente, pero no significativamente, más alta en individuos expuestos. El aumento de mortalidad para cánceres linfohematopoyéticos solo se asoció a exposiciones >4 ppm. 	2++	B
2013 USA	Beane Freeman et al.	Cohorte retrospectiva (N=25619)	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento de 25619 trabajadores de 10 plantas industriales 1966-2004 o hasta la muerte si fue anterior. Concentraciones ambientales estimadas como variables continuas. También se consideran exposiciones pico y exposiciones a otros contaminantes. Comparan muertes observadas y muertes estimadas y se determinan las tasas de mortalidad estandarizadas. 	<ul style="list-style-type: none"> 3703 muertes por cáncer (3146 en expuestos y 557 en no expuestos). RR de muerte por todas las causas: 1,01-1,05. Riesgo de muerte por cáncer de cualquier causa: 1,05-1,12. Cáncer nasofaringeo 1,84 (IC 95%: 0,84- 3,49). Según dosis de exposición, RR es mayor (7,66 para máxima exposición [IC 95%: 0,94- 62,34; p>0,005], con más significación cuanto mayor es el grado de exposición. A mayor tiempo de exposición mayor RR (2,53 para exposiciones > 15 años [IC 95%: 0,4-15; p>0,4]). No se dispone de información sobre otros trabajos o actividades lúdicas de los trabajadores. No se consideró como variable el tabaquismo. 	2++	B
2013 Multicéntrico	Lacourt A. et al.	Caso-control (N=5960)	<ul style="list-style-type: none"> Casos diagnosticados de glioma durante los años 2000 a 2004, emparejados con los controles por sexo, edad y centro. Exposición a 10 agentes (entre ellos el formaldehído) evaluada por una matriz de exposición en el trabajo. 	<ul style="list-style-type: none"> OR cercanas a 0. Ninguno de los 10 agentes mostraron un aumento significativo de OR ni relación dosis-respuesta con la exposición acumulativa ni con la duración en relación con el riesgo de padecer un glioma. Es el estudio más grande hasta ahora en el estudio de la relación entre exposición en el trabajo y glioma. 	2+	D
2011 USA	Luo J. et al.	Estudio ecológico	<ul style="list-style-type: none"> Comparación de diferentes bases de datos (TRI: Toxic Releases Inventory, de emisiones tóxicas en EUA), medidas de exposición a partir de la web de EPA (Environmental Protection Agency) y estimación de dosis ambiental, (SEER: Surveillance Epidemiology and End Results), del NCI (National Cancer Institute), de 17 registros (26% población EUA) + análisis estadístico con ajuste de tasas de cáncer por segmentos de edad. 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor incidencia, en análisis no ajustados, de carcinoma pulmonar, que persiste cuando se ajusta para variables confusoras. Exceso de riesgo de 9,1/100.000 cuando hay presencia de FA ambiental. RR de 1,14 (1,05-1,24) comparando no presencia con baja presencia y 1,21 (1,11-1,32) comparando no presencia con elevada presencia. 	2+	C
2010 Varios	Zhang L. et al.	Revisión meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> Análisis de resultados de los diferentes metanálisis en relación a FA y leucemia. 3 de las cohortes más grandes en ambientes industriales han actualizado sus datos: En 2 de las 3 se encontró asociación entre FA y leucemia. 	<ul style="list-style-type: none"> 3 de las cohortes más grandes en ambientes industriales han actualizado sus datos: En 2 de las 3 se encontró asociación entre FA y leucemia. Hay muchas dudas en cuanto a la identificación del riesgo debido a las interpretaciones y extrapolaciones de datos de los estudios experimentales en animales y en humanos. Es muy importante concentrar esfuerzos para diseñar futuros estudios. 	2+	C
2015 Portugal	Costa S. et al.	Cohorte retrospectiva * (N = 172)	<ul style="list-style-type: none"> Se evalúan las aberraciones cromosómicas (AC) y las lesiones de ADN detectadas en los linfocitos de sangre periférica de 84 trabajadores expuestos a FA -de anatomía patológica- frente 87 trabajadores no expuestos. Tiempo de exposición mínimo en el lugar de trabajo es de 1 año, con un nivel promedio de exposición a FA de 0,38 ± 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los parámetros de alteraciones citogenéticas (AC, aneuploidías, etc.) evaluadas se encuentran significativamente más elevadas en los trabajadores expuestos que en el grupo control. Se ha observado una mayor frecuencia de AC en mujeres que en hombres y una asociación positiva 	2+	C

TABLA 1 (continuación)

Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica sobre los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores (realizada en enero de 2016).

			0,03 ppm.	entre edad y AC. • Las alteraciones detectadas en los linfocitos de los individuos sanos podrían ser interpretadas como predictivas de riesgo de neoplasia en individuos expuestos a FA. • Son necesarios estudios con muestras más amplias para poder establecer la relación de dosis / tiempo FA-respuesta		
2010 Portugal	Viegas S. et al.	Caso-control (N=165)	<ul style="list-style-type: none"> Se analiza la relación entre los efectos genotóxicos y la exposición a vapores de FA en trabajadores industriales (30) y de laboratorios de anatomía patológica (50). La exposición a vapores de FA se realizó mediante la aplicación simultánea de dos técnicas de monitorización ambiental: método basado en NIOSH 2541 y otro utilizando fotoionización. La evaluación de los efectos genotóxicos se realizó mediante prueba de detección de micronúcleos (MN) en células epiteliales exfoliadas de mucosa bucal y linfocitos de sangre periférica. 	<ul style="list-style-type: none"> La media de concentraciones ambientales de vapores de FA no superaban los valores de referencia (0,75ppm) con ninguno de los dos sistemas de evaluación. Los niveles umbral fueron superiores a los laboratorios de anatomía patológica. La frecuencia de MN en linfocitos periféricos y en células epiteliales fue significativamente mayor en los trabajadores expuestos que en los no expuestos. En los trabajadores de laboratorios de anatomía patológica la diferencia fue aún más significativa. El estudio concluye que existe una moderada correlación positiva entre duración de la exposición laboral (años) y la frecuencia de detección de MN a los linfocitos de sangre periférica y células epiteliales. La exposición laboral a niveles pico ("peak levels") de FA durante un tiempo prolongado puede ser la causa de los efectos genotóxicos observados. La correlación positiva de las alteraciones de los linfocitos con la edad de los individuos se interpreta como un aumento progresivo de la inestabilidad cromosómica espontánea y en la pérdida de eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN. 	2++	C
2011 Italia	Santovito A. et al.	Cohorte retrospectiva (N=36)	<ul style="list-style-type: none"> Trabajadores expuestos diariamente a bajos niveles de FA (72,70 mg / m³ DE 12,81), con un periodo de exposición de 2 a 27 años. Muestras de FA ambientales recogidas durante la totalidad de la jornada laboral con bomba fijada a la zona respiratoria del individuo. Se analizan las aberraciones cromosómicas y polimorfismos metabólicos genéticos. Expuestos a concentraciones del doble de FA que los no expuestos y también a otros productos químicos: acetona, alcohol etílico, xileno, etc. en concentraciones desconocidas. Se evitaron factores de confusión: tabaco, alcohol y fármacos en los 12 meses anteriores. 	<ul style="list-style-type: none"> Se observa un aumento significativo en la frecuencia de aberraciones cromosómicas por célula ($P<0,001$) y en el porcentaje de células con aberraciones en linfocitos de sangre periférica ($p=0,001$) en el grupo de expuestos independientemente de la edad. Relación no-lineal entre aberraciones cromosómicas y años de exposición a FA, con un pico de mayor riesgo entre 5-10 años de exposición laboral 	2-	D
2012 Túnez	Bouraouni S. et al.	Estudio de cohortes (N= 62)	<ul style="list-style-type: none"> Evaluación del daño cromosómico en linfocitos periféricos en una población de trabajadores expuestos a FA (n=31), comparando con un grupo control de trabajadores administrativos del mismo hospital. Exposición media al FA de 3,4 ppm. Se investiga el mecanismo responsable de la inducción de micronúcleos en expuestos a FA, utilizando la combinación de dos técnicas. La determinación de FA ambiental se hace utilizando un captador de aire pasivo en el lugar con máxima exposición durante 24 h. Exposición media de 6,53 h / día y 15,08 años. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentraciones ambientales hasta 3,4 ppm. Los expuestos presentan un incremento significativo de daño cromosómico en linfocitos periféricos. Los trabajadores del laboratorio de anatomía patológica presentan mayor frecuencia de micronúcleos comparado con los controles. La gran frecuencia de micronúcleos centrómeros, especialmente micronúcleos que contienen un centrómero, sugieren que el FA induce defectos en el aparato mitótico y puede representar un riesgo carcinógeno. 	2-	D
2015 China	Lan Q. et al.	Transversal (N=52)	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de aneuploidías y aberraciones cromosómicas en células progenitoras mieloides circulantes en cultivos de 29 trabajadores expuestos a niveles relativamente altos de formaldehído (FA) frente a 23 trabajadores no expuestos. Exposición a FA monitorizada con difusores portátiles durante un turno de trabajo completo y en un periodo de tres semanas También se controlaba la exposición a cloroformo, clorimetileno, tetracloroetileno, tricloroetileno y benceno. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento significativo en la frecuencia de monosomía, trisomía y tetrasomía de múltiples cromosomas (especialmente 5 y 7) y cambios estructurales del cromosoma 5 en las células mieloides cultivadas de los trabajadores expuestos. El aumento de las alteraciones particularmente del cromosoma 5, es relevante, dado que con frecuencia se observan en la leucemia mieloide aguda. No está claro cuál sería el mecanismo de toxicidad del FA en la médula ósea (productos secundarios, apoptosis, estrés oxidativo, etc). Se desconoce cuál sería el mecanismo por el cual el FA induce aneuploidías y aberraciones cromosómicas. 	2+	C
2007 USA	Marsh GM. et al.	Cohorte retrospectiva + caso-control anidado. (N= 7345)	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte anidada de 7345 trabajadores expuestos desde 1945 hasta 2003. 17,8 % de los trabajadores con exposición de 10 o más años. Mortalidad obtenida de registros oficiales. Reconstrucción histórica (sic.) de la exposición laboral a FA. 	<ul style="list-style-type: none"> Los resultados de la cohorte sugieren que el exceso de mortalidad por carcinoma nasofaríngeo no puede atribuirse a la exposición a FA. Este exceso de mortalidad refleja la influencia de la pluriocupación en industrias del metal con exposición a productos cancerígenos. 	2-	D
2008 Finlandia	Aalto-Korte et al.	Transversal (N = 81)	<ul style="list-style-type: none"> Individuos con reacciones alérgicas a FA o a sus precipitantes El contenido en FA de los productos se determinaba con extracción acuosa, reacción con contenido en FA de los DNPH (Dinitrofenilhidracina) y posterior análisis cromatográfico. 	<ul style="list-style-type: none"> La alergia de contacto a FA es común (6,9%) entre los pacientes estudiados y, en la mayor parte de casos, se sospecha un origen laboral. Los grupos más afectados son trabajadores del metal y personal sanitario. Se asume que las reacciones alérgicas a los precipitantes del formal representan sensibilización al FA y acreditan la naturaleza alérgica de estas reacciones. 	3	D
2014	Sancini et al.	Cohorte	• 86 casos y 86 controles de trabajadores de un gran hospital.	• En los individuos expuestos de género masculino, la	2-	C

TABLA 1 (continuación)

Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica sobre los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores (realizada en enero de 2016).

Italia		retrospectiva (N = 192)	<ul style="list-style-type: none"> Casos y controles se compararon en función de sexo, edad, años de servicio, consumo de tabaco y alcohol. Se realizó estudio hematológico estándar por recuento de fórmula leucocitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> media de recuento leucocitario, el número medio de linfocitos, monocitos y eosinófilos era significativamente más elevado que en los no expuestos. En mujeres expuestas no se encontraron diferencias significativas cuando se comparaban con las no expuestas. Para los autores los resultados expresan el efecto de múltiples estresores en la salud de los trabajadores y son congruentes con los estudios que muestran incrementos en el recuento de células blancas. Se desconoce la exposición individual al FA. 		
2015 China	Wang HX. et al.	Estudio transversal (N = 124)	<ul style="list-style-type: none"> Inclusión de hombres de 23-40 años con una exposición mínima de 24 meses. Trabajadores de empresas de tratamiento de madera. Se calculó un índice de exposición a FA en función de la entrevista clínica y los valores ambientales. Determinaciones ambientales, con exposición considerada como la media de 3 determinaciones. Los valores ambientales oscilaban entre 0,22-2,91 mg/m³. Ánalisis del semen efectuados a las 2 semanas de evaluar la exposición. 	<ul style="list-style-type: none"> No se evidenciaron diferencias en el volumen de semen, la concentración de esperma o el recuento total de esperma. Se evidencian diferencias en la motilidad progresiva y total de esperma, con carácter dosis dependiente. 	3	D
2013 Multicéntrico	Hosgood HD. et al.	Estudio transversal (N=94)	<ul style="list-style-type: none"> 43 trabajadores profesionalmente expuestos de una fábrica de resinas y 51 controles, no expuestos, de fábricas de la misma área geográfica. La exposición a FA se monitorizó con equipos de difusión, junto con otros tóxicos ambientales. Cuestionario ad-hoc de factores sociodemográficos y exposición laboral. Se caracterizaron subtipos de linfocitos (linfocitos T-CD4+, linfocitos T-CD8, natural killer –NK- i linfocitos B), junto con un panel de anticuerpos. 	<ul style="list-style-type: none"> En general, la mayoría de subclases linfocitarias estaban disminuidas en trabajadores expuestos. Se encontraron disminuciones significativas en los recuentos de células NK y de células T. También se evidenció una disminución significativa de subtipos CD8+. 	3	D
2013 Japón	Mori M et al.	Cohortes (N = 121)	<ul style="list-style-type: none"> Estudiantes de medicina en prácticas en salas de anatomía patológica. Cuestionario previo a los 6 meses de finalizar la formación. Consideraron 24 síntomas de ojos, nariz y faringe. Las concentraciones ambientales medias de FA fueron de 0.14 ± 0.05 ppm 	<ul style="list-style-type: none"> La prevalencia de síntomas en mujeres fue significativamente superior a la de los varones. 16 de los 24 síntomas aumentaron su prevalencia durante el curso. 21 de los síntomas disminuyeron significativamente al acabar el curso. En 4 casos persistieron los síntomas irritativos, todos ellos relacionados con los ojos. 	2-	C
2015 China	Seow WJ. et al.	Estudio transversal (N = 94)	<ul style="list-style-type: none"> 43 trabajadores industriales de 2 fábricas de producción y 51 controles no expuestos de la misma zona geográfica emparejados por edad y sexo. Medición de la exposición a jornada completa con bombas colocadas en la zona respiratoria de los individuos. 3 mediciones en un plazo de 3 semanas Análisis sanguíneos al final del período de exposición con determinación de 86 marcadores de inflamación. 	<ul style="list-style-type: none"> El grupo expuesto tenía una exposición media de 1,28 ppm y el grupo no expuesto de 0,026 ppm. 10 marcadores fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. 8 fueron significativamente menores en los expuestos y 2 significativamente más elevados. Después de ajustar un modelo de regresión, 4 marcadores (CXCL11, TARC (CCL17), CRP, TRAIL) tienen una disminución significativa cuando se comparan con un grupo control de no expuestos. 	3	D
2013 Portugal	Costa S. et al.	Estudio transversal (N=70)	<ul style="list-style-type: none"> 35 individuos expuestos de departamentos de anatomía patológica hospitalaria y 35 individuos control no expuestos. Estimación del tiempo de exposición a partir de aparatos portátiles instalados a la altura de la zona respiratoria. Genotoxicidad evaluada a partir de estudio de micronucleos (MN), intercambio de cromátidas (IC) y ensayo de mutación de receptores de células T. 	<ul style="list-style-type: none"> Los valores ambientales eran discretamente superiores (0,36 ppm) a los legalmente establecidos (0,3ppm). Se determinó un aumento significativo de MN e IC pero no de mutaciones. La edad se correlacionaba con IC y con MN, pero en este último caso sin significación estadística. 	3	D
2012 Finlandia	Siew SS. et al.	Estudio de cohortes (N=1,2 . 10 ⁶)	<ul style="list-style-type: none"> Datos obtenidos en el censo de población y el registro de cáncer de Finlandia. Se utilizó la matriz de exposición finlandesa para estimar la exposición en el trabajo, en intervalos de cinco años. Consideran dos categorías de exposición: baja: 0,1-0,9 ppm-año, y alta: > 1,0 ppm-año. 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo dos ocupaciones, los trabajadores de pisos de parqué y barnizadores, tenían exposición elevada. No se encontró ninguna asociación entre la exposición a FA y cualquier tipo histológico de carcinoma nasal o nasofaríngeo. El riesgo de carcinoma pulmonar se asocia débil pero significativamente a la exposición a FA (RR: 1,18; 95% IC1, 1,12-1,25) El hábito de fumar se mostró como un factor de confusión de carcinoma pulmonar. 	2+	C
2013 Eslováquia	Musat L. et al.	Estudio transversal (N=105)	<ul style="list-style-type: none"> Trabajadores de un hospital universitario i siete hospitales regionales. Para evaluar FA se monitorizó a los anatómo-patólogos con un grupo de control de 250 individuos, sin ningún tipo de exposición. Cuestionario de variables laborales y sociodemográficas Medida de aberraciones cromosómicas totales, aberraciones en cromátidas y aberraciones cromosómicas, en muestras de sangre periférica. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentración ambiental de 0,32 mg/m³, medida con un año de anterioridad. 	3	D
2012 Revisió	Checkoway, H et al.	Revisión bibliográfica (N=39)	<ul style="list-style-type: none"> Resumen de la literatura publicada en la base de datos PubMed de 1966 a 2012, clasificada según el diseño y la población del estudio. Se listan 1441 artículos, 126 hablan de FA versus enfermedad linfohematológica. Se incluyen en la revisión final 39 artículos: 22 estudios de cohortes + 17 casos-controles. 	<ul style="list-style-type: none"> No hay ninguna prueba epidemiológica consistente o robusta de que el FA esté causalmente relacionado con alguna enfermedad linfo-hematológica. Existe insuficiente evidencia epidemiológica para apoyar una relación causal entre la exposición al FA y la leucemia, incluyendo la leucemia mieloide. No encuentran ninguna prueba clara de un riesgo 	2 +	B

TABLA 1 (continuación)

Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica sobre los efectos del formaldehído sobre la salud de los trabajadores (realizada en enero de 2016).

2010 Italia	Bono R. et al.	Quasi experimental (N=44)	<ul style="list-style-type: none"> Trabajadores de servicios de AP potencialmente expuestos a FA. Estudiantes y trabajadores no expuestos como grupo de control. Se recogió una muestra de 8 h/día para cada uno de los trabajadores. Cuestionario de variables socio-demográficas y laborales recogido al final de la jornada. Medidas ambientales individuales tomadas a nivel del aparato respiratorio de cada trabajador. Muestra de sangre de cada trabajador al final de la jornada y posterior análisis de aductos de ADN. Los trabajadores fueron clasificados en tres grupos: personal trabajador en "zonas de reducción", empleados en otras áreas del laboratorio y grupo de control. 	<ul style="list-style-type: none"> excesivo de leucemia o leucemia mieloide en ningún estudio grande y bien dirigido. La ausencia de mecanismos toxicológicos establecidos debilita aún más los argumentos de causalidad. La exposición de los trabajadores en "zonas de reducción" es significativamente superior a la de los otros dos grupos. El número de aductos de Malondialdehido-Deoxiguanosina (Md1G) fue significativamente mayor en el personal más expuesto a FA, una vez ajustado por edad, sexo y tabaquismo. Los autores concluyen que un porcentaje significativo de patólogos (50%) están sobreexpuestos a FA ambiental. La exposición a FA ambiental se asocia con un aumento significativo del número de aductos (Md1G), que han sido asociados –en estudios animales- con el desarrollo de Ca. de pulmón. 	1-	B
2010 USA	Goldstein B.	Revisión no sistemática	<ul style="list-style-type: none"> Revisa y analiza la evidencia hematológica toxicológica potencia del FA como causa de cáncer hematopoyético en humanos, según la clasificación de la IARC. 	<ul style="list-style-type: none"> Existen discrepancias entre los resultados obtenidos a nivel experimental en ratones expuestos a altas dosis de FA (no se detectan alteraciones geno-hematotóxicas) en comparación con los resultados obtenidos en los trabajadores chinos expuestos a altas dosis (genotoxicidad en células de la serie roja circulante). La discrepancia puede deberse a la diferencia de especies y por posibles alteraciones en los precursores de células mieloídes de la mucosa nasal de los seres humanos. Probablemente FA sea un leucemógeno para los seres humanos (asociación con anomalías cromosómicas y posible efecto pancitopénico), pero existe un claro mecanismo –que sea reproducible y que explique la relación entre la exposición inhalatoria al FA y las alteraciones genotóxicas de las células madre de la médula ósea responsable de la Leucemia Mieloide Aguda-. No existen datos epidemiológicos que puedan establecer una relación de causalidad, ni tampoco las relaciones en términos de dosis-tiempo de exposición o de periodo de latencia para la leucemia. Actualmente no existe evidencia suficientemente robusta para considerar al FA los hechos como un leucemógeno humano, según la clasificación de la IARC. 	4	D
2015 USA-Xina	Lan Q. et al.	Estudio transversal (N=94)	<ul style="list-style-type: none"> 43 trabajadores con exposición a FA y 51 y controles, sin exposición previa a otros tóxicos o cancerígenos Industriales. Estudio de aneuploidías cromosómicas de cultivos de células mieloídes. Exposición medida con captadores individuales durante una jornada completa y un periodo de tres días, con cálculo de la media aritmética. Control del benceno urinario. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento importante de monosomias 1, 5 y 7 en los trabajadores expuestos y en menor medida en otros cromosomas. Aumento importante de las trisomías del cromosoma 5 y, en menor medida, de otros cromosomas. Aumento de tetrasomias de los cromosomas 4, 5 y 17 y, en menor medida, de otros cromosomas. La frecuencia de aberraciones cromosómicas fue relativamente baja en ambos grupos de trabajadores. Para los autores el estudio proporciona evidencia de cambios estructurales, especialmente en los cromosomas 5 y 7 que pueden ser el mecanismo subyacente en el desarrollo de leucemia en trabajadores expuestos a FA. Es necesario llevar a cabo más estudios para evaluar el efecto dosis-respuesta de esta relación. 	3	D
2013 EUA	Pinkerton L. et al.	Estudi de cohortes (N=11098)	<ul style="list-style-type: none"> 11098 trabajadores expuestos a FA, al menos durante tres meses, en empresas manufactureras. Análisis de los registros de mortalidad oficiales y cálculo de la tasa de mortalidad estandarizada. El estudio no controla una posible exposición a otros productos tóxicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Exposición promedio de 3,3 años y un tiempo de 39,4 a. hasta la primera exposición. 8 muertos por Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), datos superponibles a los de población no expuesta. No se evidencia ninguna relación entre la exposición profesional a FA y la mortalidad por ELA. 	2	C

a.Localización. b. Tamaño de la muestra c: Nivel de evidencia d: Grado de recomendación.

RESUM

Introducció: La presència del formaldehid a l'àmbit laboral segueix sent important. L'exposició produceix irritació local de mucoses, com ara les ooculars, nasals i del tracte respiratori superior i de manera crònica s'ha associat amb un major risc de desenvolupar càncer a nivell de mucosa i sinus paranasals, naso-orofaringe i pulmó. L'objectiu del nostre treball ha estat actualitzar la bibliografia i categoritzar l'evidència científica més actualitzada dels efectes que el formaldehid produceix sobre l'organisme humà.

Mètode: Revisió de la literatura utilitzant la metodologia “scoping review”. Cerca bibliogràfica a la base de dades electrònica Medline/PubMed, limitada als darrers 10 anys mitjançant combinació de llenguatge lliure i controlat. Anàlisi efectuada per un col·lectiu de Metges especialistes en medicina del treball, pertanyents a l'àmbit sanitari i que també han comptat amb la participació d'higienistes i altres professionals de la prevenció de riscos.

Resultats: Revisió de 185 articles, amb inclusió final de 54 un cop descartats per duplicitat, idioma i criteris d'inclusió. Entre els principals resultats es troba un elevat grau d'evidència referida a genotoxicitat, evidència contradictòria, inconsistent o limitada pel que fa a diverses patologies neoplàsiques d'origen hematopoiètic, laringe, naso-sinusals o de pulmó i manca d'evidència sobre la relació amb l'asma bronquial.

Conclusions: La revisió mostra un canvi de paradigma dels efectes del formaldehid sobre l'organisme humà, amb dades que qüestionen els efectes tòxics clàssicament admesos. Cal efectuar nous estudis, especialment amb caràcter longitudinal i major potència epidemiològica, per generar nou coneixement sobre el comportament d'aquest tòxic.

PARAULES CLAU: Formaldehid, salut laboral, toxicologia, malaltia professional.

INTRODUCCIÓ

El vapor de formaldehid (FA) produceix irritació local immediata de mucoses, com ara les ooculars, nasals i del tracte respiratori superior. El mecanisme d'acció de la toxicitat del formaldehid no està clar, però se sap que pot interactuar amb elements moleculars de les membranes cel.lulars, teixits i fluids corporals i produir disruptió de les funcions cel.lulars¹.

L'exposició crònica al formaldehid s'ha associat en humans amb un major risc de desenvolupar càncer a nivell de mucosa i sinus paranasals, naso-orofaringe i pulmó^{1,2}. L'Agència Internacional per a la Investigació del Càncer (IARC) considerà en el 2009 que hi havia prou evidència de la carcinogenicitat de formaldehid en els éssers humans, i per tant va considerar que el formaldehid era carcinogen per als humans (grup 1)^{1,3,4,5}, però una revisió recent de les dades utilitzades per l'IARC, publicada en el *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* en el 2016⁶, desestima l'associació entre exposició a formaldehid i mortalitat per càncer de nasofaringe.

Al seu moment, els serveis de prevenció de varis hospitals catalans, organismes i centres d'investigacions es van constituir en el grup FORMALCAT per abordar la problemàtica de l'exposició al formol i proposar mesures de control adequades per minimitzar l'exposició dels professionals.

Arran d'aquesta iniciativa, els metges del treball dels centres hospitalaris implicats, es van constituir en un grup de treball per elaborar una proposta de vigilància de la salut específica i basada en l'evidència més actual. Aquesta iniciativa s'alinea amb les recomanacions de la Resolució 287/XI del Parlament de Catalunya sobre la limitació de l'ús del formaldehid als centres sanitaris dependents de la Generalitat⁷, entre les quals s'especifica la necessitat de controls de salut laboral als treballadors exposats al formaldehid.

Les primeres actuacions del grup van consistir en la recerca i actualització bibliogràfica i categorització de l'evidència científica més actualitzada dels efectes que el formaldehid produceix sobre l'organisme humà, que ha estat l'objectiu d'aquesta revisió.

MÈTODE

Per actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, s'ha revisat la literatura més recent efectuant una revisió sistemàtica exploratòria (scoping review), un model de revisió que pretén sintetitzar l'evidència sobre un tema relacionat amb la salut i que descriu el coneixement existent sobre el mateix. Serveixen per generar hipòtesis, establir línies d'investigació o com a base per l'elaboració d'informes tècnics⁸.

Mitjançant la metodologia PICO⁹ es va formular la pregunta que va permetre orientar la cerca bibliogràfica. La població identificada van ser els treballadors professionalment exposats, de manera especial el personal sanitari i d'hospitals, la intervenció va ser la seva exposició al formaldehid en l'àmbit laboral i el resultat les alteracions de salut que es consideraven associades a aquesta exposició.

Durant el mes de gener de 2.016 es va efectuar la cerca a la base de dades electrònica Medline, limitada als darrers 10 anys i utilitzant una combinació de llenguatge lliure i controlat. La cerca va utilitzar el descriptor Mesh “Formaldehyde” i els descriptors lliures utilitzats van ser “Occupational”, “Health surveillance”, “Health worker” i “Hospital” (Annex 1).

Selecció dels estudis

Dos revisors es van repartir aleatoriament i proporcionalment els resultats de la cerca inicial. La selecció dels articles, a partir dels títols i resums, es va fer amb els següents criteris d'inclusió:

- La població d'estudi havia d'estar professionalment exposada a formaldehid.
- Els resultats havien d'expressar-se en termes de salut, ja fossin aquests de forma aguda o crònica.

No es van excloure inicialment estudis per la seva tipologia, excepte sèries de casos i comunicacions particulars. Tampoc inicialment es va descartar cap estudi per motius idiomàtics. Per tractar-se d'una cerca en l'àmbit ocupacional, tampoc no es van excloure inicialment els estudis transversals, doncs en molts casos aquests permeten avaluar associacions entre malalties i exposicions, la qual cosa té utilitat a l'hora de plantejar noves hipòtesis de treball. En aquesta fase inicial, si existien dubtes sobre la inclusió d'un estudi, es resolia mitjançant consens entre dos revisors.

Extracció de les dades

L'extracció de les dades es va efectuar de manera aleatòria i proporcional per a tots els integrants del grup. De cada referència es va seleccionar el nom de l'autor principal, l'any de publicació, el país de procedència, la grandària de la mostra, el tipus de disseny de l'estudi i la mesura del resultat. Un integrant del grup homogeneïtzava els resultats de l'extracció.

Anàlisi de les dades

Els resultats de la revisió es van presentar i debatre en una sessió de treball conjunta. No es va avaluar explícitament la qualitat dels estudis, però mitjançant consens en el grup de treball i utilitzant els criteris de SIGN¹⁰, es va classificar l'evidència científica i determinar el grau de les recomanacions dels estudis inclosos en la revisió.

Mitjançant una metodologia emprada en altres revisions amb caràcter sistemàtic¹¹ s'han determinat cinc nivells d'evidència, basats en el número d'estudis i la classificació dels mateixos:

- Evidència elevada: Resultats consistents de dos o més estudis de tipus 2 o superior.
- Evidència moderada: Resultats consistentes de, al menys, un estudi d'elevada qualitat i un o més de tipus 2.
- Evidència limitada: Resultats d'un estudi d'elevada qualitat o resultats consistentes d'un o més estudis de qualitat moderada.
- Evidència contradictòria: Resultats inconsistents independentment de la qualitat dels estudis.
- Sense evidència: No s'han trobat estudis.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

La cerca va retornar 185 articles, dels quals se'n van descartar 105 (56,8%) amb la lectura del títol. Dels 80 restants, 2 (2,5%) es van descartar per duplicitat, altres 2 (2,5%) per idioma i 22 (27,5%) es van descartar un cop efectuada la lectura dels resums, restant finalment 54 articles (67,5%) que es van incloure a la revisió (Figura 1).

Els articles es van agrupar tenint en compte la patologia derivada de l'exposició al FA (Taula 1):

Asma bronquial

S'han identificat quatre referències. Arif et al.¹² arriben a la conclusió que els treballadors sanitaris tenen major risc de patir asma relacionada amb l'exposició a productes de neteja i desinfectants presents habitualment a l'ambient sanitari. En el cas específic del formol el risc de presentar asma bronquial o que aquesta sigui d'origen laboral no és significatiu i únicament ho és quan es considera l'agreujament d'un asma preexistent Odds Rati -OR-: 2,6 (1,03-6,86). Similars són els resultats que obtenen Lipinska-Ojrzanowska A. et al.¹³ els quals conclouen que, en treballadors de la neteja de centres sanitaris, els símptomes provocats per l'exposició a agents químics presents en l'ambient laboral estarien més relacionats amb les malalties preexistents, o de nova aparició, que no en relació amb l'al.lèrgia provocada pels productes de neteja. Identifiquen el formaldehid com un dels productes amb major presència a l'ambient laboral, però no individualitzen els resultats de l'exposició al mateix. Khaliq et al.² identifiquen a l'espirometria una afectació exclusiva de la capacitat vital forçada (CVF) –no s'affecten la resta de volums ni índexs de l'estudi–, després d'una exposició aguda a formaldehid. En aquest cas, es tracta d'una exposició aguda, reversible un cop passades 24 h i l'estudi no va controlar l'exposició crònica ambiental al formaldehid.

L'estudi de cohorts de Meyers et al.¹⁴ no evidencia una major incidència d'asma bronquial en els treballadors professionalment exposats a formaldehid.

En resum, podem conoure que no hem trobat cap evidència sobre la relació entre l'asma bronquial i l'exposició a formaldehid, resultat de quatre estudis, un de cohorts i els tres restants amb caràcter transversal.

Aquest resultat està en la línia d'altres documents i publicacions que tampoc han evidenciat aquesta relació. Nielsen et al.¹⁵ ja indiquen que en estudis de camp amb exposicions combinades els efectes del FA son indistingibles dels efectes d'altres productes i cap dels estudis presenten una associació convincent entre l'exposició a FA i el desenvolupament d'asma.

La fitxa toxicològica del FA del REPTOX canadenc¹⁶ indica que diversos estudis en voluntaris i asmàtics exposats al FA no van mostrar cap efecte significatiu sobre la funció pulmonar i aquest mateix document específica que, si bé algunes proves de provocació han donat resultats positius, no sembla clar que aquestes siguin degudes a una reacció al.lèrgica sinó més aviat a causa de la irritació de les vies respiratòries. En aquesta mateixa línia, Hartwig^{17,18} també arriba a la conclusió que “el FA és responsable de la condició d'asma al.lèrgica només en casos molts rars, a pesar de l'àmplia gamma de possibilitats d'exposició” i la seva designació com un agent inductor d'asma no estaria justificada.

Dermatitis

Pesonen et al.¹⁹ identifiquen l'al.lèrgia de contacte deguda al formaldehid com la més freqüent en tasques de cura personal i treballadors assimilats, amb una prevalença del 5,7% (Interval de confiança al 95% –CI 95%–: 3,08-9,59). En aquest grup s'inclouen els professionals sanitaris, però la seva heterogeneïtat dificulta poder atribuir aquest percentatge exclusivament a aquest

personal. A més, és aquest col·lectiu de treballadors involucrats en la cura de persones el més implicat en el desenvolupament de quadres cutanis al·lèrgics.

Latorre et al.²⁰ en un estudi en centres hospitalaris espanyols determinen que el FA és l'al·lergen més freqüentment implicat en reaccions al·lèrgiques, amb positivitat de les proves epicutànies, en individus sensibilitzats a FA o els seus potenciadors. Al seu estudi, les mans son la localització més freqüentment afectada quan l'al·lergen és el FA i ho son les cames i la cara quan estan implicats els potenciadors de FA. Lundov et al.²¹ en pacients diagnosticats d'al·lèrgia a FA també informen de l'al·lèrgia creuada entre FA i potenciadors de FA i identifiquen la seva presència principalment en productes cosmètics i de neteja. A la seva sèrie un 3,9% tenen origen laboral.

Malik et al.²², en treballadors sanitaris acrediten que la dermatitis irritativa de mans és altament prevalent en aquest personal degut al freqüent rentat, l'ús de gels alcohòlics el contacte amb al·lèrgens i la utilització sovint de guants que no deixen respirar la pell. El FA, junt amb el níquel són els elements més freqüentment detectats i creuen que és precis practicar una adequada prevenció primària en la neteja de les mans i contacte amb al·lèrgens.

Prodi et al.²³ indiquen una freqüència de sensibilització al formaldehid del 3,3% (3,1% en dones i 3,8% en homes). Com en altres casos, la major freqüència d'afectació es dona a les mans (39,8%). La sensibilització al FA s'associa estadísticament a l'exposició al FA en treballadors de la salut (OR, 1,37; 95% CI: 1,04-1,81).

Aalto-Korte et al.²⁴ en individus diagnosticats d'al·lèrgia al formol, indiquen que aquest procés és molt habitual (6,9%) i que en la majoria dels casos la sospita és d'una malaltia professional, altament prevalent en treballadors industrials i, en menor mesura, en personal sanitari. Pels autors, les reaccions al·lèrgiques als potenciadors del FA representen en si mateixes sensibilitzacions al FA.

Sense implicacions clíniques, es interessant esmentar l'article de Pontén et al.²⁵, els qui descriuen els antecedents per l'ús rutinari d'una concentració al 2,0% de formaldehid en els patch test, per comptes d'una concentració a l'1,0% que és la concentració que s'havia estat utilitzant en molts països. Aquesta concentració al 2% detecta el doble d'al·lèrgies de contacte i permet un diagnòstic que, per altra banda, hauria passat desapercebut.

En resum, segons el resultat d'un estudi poblacional d'elevada qualitat, un estudi de cohorts de moderada qualitat i els resultats consistents de diversos estudis de caire transversal, podem conculoure que la literatura actual ofereix un grau d'evidència moderada de la relació entre l'aparició de dermatitis i l'exposició a formaldehid.

Leucèmia i càncers hematopoiètics

Respecte a la relació de l'exposició a formol i l'aparició de patologia neoplàsica de tipus hematopoiètic, Schwilk E. et al.²⁶

a la seva metanàlisi conclouen que els seus resultats suggereixen una associació entre l'exposició professional al formaldehid i un risc augmentat de leucèmia, especialment de leucèmia mieloide (Risc relatiu -RR-: 2,47; IC 95%: 1,42-4,27). Tot i aquests resultats, els propis autors admeten determinades inconsistències en la seva anàlisi i demanen major investigació referida als efectes de les exposicions de llarga evolució i l'impacte de les exposicions a baixes dosis ambientals.

La metanàlisi de Bachand et al.²⁷ a partir d'estudis longitudinals no evidencia un major risc de leucèmia en individus professionalment exposats al FA.

Pira et al.²⁸ creuen les dades de registres de mortalitat amb l'exposició laboral d'una cohort de treballadors de la indústria dels plàstics, obtenint taxes de mortalitat estandarditzades. Els seus resultats no evidencien un augment significatiu de la mortalitat per leucèmia o càncer limfàtic, uns resultats que no es modifiquen quan l'anàlisi es circumscriu als treballadors amb major exposició.

Zhang et al.²⁹ analitzen el resultat de les metanàlisis efectuades per avaluar la relació entre l'exposició a formol i càncers hematopoiètics. Dos estudis determinen un risc significatiu i similar quan es consideren tots els càncers sanguinis - Zhang et al.³⁰ (RR: 1,25; IC 95%: 1,09-1,43) i Collins i Lineker³¹ (RR: 1; 1; IC 95%: 1,0-1,2), mentre els resultats de Bosetti et al.³² son inconsistents i només evidencien un increment significatiu en el cas de professionals sanitaris (RR: 1,31; IC 95%: 1,16-1,47), però no de treballadors industrials (RR: 0,85; IC 95%: 0,74-0,96).

Checkoway et al.³⁰ efectuen una revisió bibliogràfica davant la impossibilitat d'efectuar una metanàlisi sobre l'exposició al formaldehid i el risc de leucèmia i altres tumors limfo-hematopoiètics (diagnòstics massa dispers i evaluacions de les exposicions excessivament heterogènies que no facilitaven la seva comparació). Conclouen que la literatura epidemiològica proporciona poca o cap evidència que indiqui riscos globalment augmentats o associacions d'exposició-resposta entre FA i qualsevol malaltia limfо-hematològica, incloent leucèmies mieloides i leucèmies mieloides agudes. En la majoria dels estudis de cohorts ocupacionals les estimacions de riscos de malaltia limfо-hematològica eren coherents amb el valor nul, amb poques excepcions i, en aquestes, els augmentos de risc eren generalment petits (és a dir, RR <1,5) i estadísticament imprecisos. En resum, l'evidència és insuficient per suportar una relació causal entre l'exposició a formaldehid i la leucèmia, inclosa la leucèmia mieloide, de la mateixa manera que l'absència de mecanismes toxicològics determinats debilita encara més els possibles arguments de causalitat.

L'estudi de cohorts de Meyers et al.¹⁴ conclou que segueix existint evidència limitada de l'associació entre el formaldehid i la mortalitat per leucèmia. Destaquen que, encara que la mortalitat va ser similar a la de la població general, aquesta era sensiblement més elevada en treballadors amb més de 10 anys d'exposició i amb períodes de latència potencials de fins a 20 anys. També aquesta era més elevada quan es considerava l'exposició a valors ambientals elevats. En altres tipus de càncers hematopoiètics, l'anàlisi de subgrups associava, de manera no significativa, major mortalitat per aquest tipus de tumors amb valors ambientals superiors a 4 ppm, una situació descrita a estudis previs.

L'estudi de casos-controls de Wang R et al.³¹, quan efectua l'anàlisi de subgrups específic per al formaldehid, evidencia una associació significativa entre aquesta i el limfoma no Hodgkin (OR: 1,3; IC 95%: 1,0-1,7). A la seva anàlisi els autors troben una relació inversa entre el grau d'exposició i el risc de presentar el limfoma i una de les limitacions importants d'aquest estudi es que no s'ha pogut caracteritzar degudament l'exposició.

Goldstein³⁵ analitza l'evidència hematològica i toxicològica potencial del formaldehid com a causa del càncer hematopoètic en humans, especialment els estudis de Zhang et al²⁹. Per a ell existeixen discrepàncies entre els resultats experimentals en animals respecte als resultats obtinguts en treballadors exposats a dosis elevades, que atribueix a la diferència d'espècies i a possible alteracions en els precursores de les cèl.lules mieloïdes de la mucosa nasal dels humans. Creu que no existeixen dades epidemiològiques que permetin establir una relació de causalitat i conclou que no existeix evidència suficientment robusta per considerar el FA com a leucemògen humà, tal com el classifica la IARC.

En resum, l'evidència de la relació entre exposició a FA i la patologia neoplàsica d'origen hematopoètic és contradictòria; una metanàlisi de metanàlisis²⁹ obté resultats inconsistents, els resultats de dues metanàlisis^{26, 27} evidencien resultats contradictoris, tot i que en un del casos els autors detecten inconsistències en el tractament de les dades, en dos estudis de cohorts un d'ells no evidència cap tipus de relació²⁸ en termes de mortalitat i l'altre conclou que l'evidència és limitada¹⁴. En darrera instància, l'estudi casos-controls³⁴ amb importants limitacions associa significativament el limfoma no Hodgkin amb l'exposició a FA, mentre que les revisions bibliogràfiques^{33, 35} —amb menor pes específic— determinen que existeix poca o cap evidència de la relació entre l'exposició a FA i el desenvolupament de patologia neoplàsica hematopoïètica.

Checkoway et al.³³ a la seva revisió sobre l'evidència epidemiològica de leucèmies i càncers hematopoètics per exposició a FA, també troben resultats inconsistents i amb molt poca relació dosi-efecte per cap tipus de càncer hematopoètic. Al seu estudi fan una revisió de la literatura sobre aquest tema previ a 2012 i en el que es tenen en compte els dos grans estudis clàssics de Beane Freeman³⁶ i Hauptman³⁷. Pels autors, la literatura proporciona poca o nul.la evidència que indiqui un excés de risc o associacions de dosi-resposta entre el FA i els càncers limfoproliferatius, incloent leucèmies mieloïdes i leucèmia mieloïde aguda. La majoria de les estimacions resultants dels estudis de cohorts, considerats els més específics i vàlids en aquest sentit, eren consistents amb el valor nul, i en els pocs casos que es demostrava un petit excés, aquests eren metodològicament imprecisos. Del mateix modus Cole et al.³⁸ també revisen les dades dels estudis de cohorts de Beane Freeman³⁶ en treballadors industrials i el de Hauptman³⁷ en embalsamadors. Per a ells, de manera individual o combinada, cap dels dos estudis permeten acreditar una relació causal entre l'exposició a FA i la mortalitat per càncers hematopoètics, incloent els casos de leucèmia mieloïde. Cap dels estudis mostra un increment de risc de càncers hematopoètics en treballadors amb exposició moderada-alta a FA i tampoc cap dels estudis presenta cap tipus d'evidència significativa valorable d'una relació dosi-efecte.

Càncer de laringe-hipofaringe

Shangina et al.³⁹ en un estudi multicèntric de moderada qualitat amb casos incidents de càncer laringi i hipofaringi confirmat histològicament o citològicament van trobar un risc no significatiu (OR: 1,68; IC 95%: 0,85-3,31) entre l'exposició al FA i el risc de càncer de laringe. La revisió de Paget-Bailly et al.⁴⁰, en la qual s'inclou l'article previ, a partir de l'anàlisi d'estudis de cohorts i casos controls, no evidencia relació entre l'exposició a FA i l'aparició de carcinoma laringi (Meta RR: 1,13; CI 95%: 0,98-1,31). Tampoc l'estudi poblacional de Pira²⁸ s'evidencia relació entre l'exposició a FA i Ca. laringi.

En resum, a partir dels resultats d'una metanàlisi d'elevada qualitat⁴⁰ (l'estudi cas-control de Shangina et al.³⁹ està inclòs en aquesta metanàlisi) i un estudi de cohorts de base poblacional²⁸, podem concloure que existeix evidència limitada de la manca de relació entre l'exposició laboral a FA i el càncer laringi.

Càncer naso-sinusal

La metanàlisi de Bachand et al.²⁷ a partir d'estudis longitudinals no evidencia un major risc de carcinoma nasofaringi en individus professionalment exposats al formaldehid, i a les seves conclusions, els autors apunten que estudis previs que mostren aquesta relació podien estar influenciats per l'efecte confusor del consum de tabac.

L'estudi de cohorts de Pira et al.²⁸ tampoc no evidencia un excés de risc de mortalitat per carcinomes de cavitat oral i nasofaringe en treballadors professionalment exposats a FA, de la mateixa manera que l'estudi de cohorts de Meyers et al.¹⁴ no evidència major mortalitat per carcinomes sòlids —entre els quals es troben els carcinomes nasals i faringis—. Tampoc l'estudi de cohorts de Siew et al.⁴¹ evidencia major risc de carcinoma nasal —en qualsevol modalitat histològica— en professions exposades a FA. Per aquests autors, els pocs casos d'aquest tipus de tumor i les baixes exposicions a FA en l'àmbit laboral farien molt difícil poder evidenciar una hipòtètica relació.

L'estudi de cohorts de Beane Freeman et al.⁴² evidencia una mortalitat significativament més elevada per carcinoma nasofaringi tant en els casos de major exposició “a pics”, com en el promig d'exposició o al considerar l'exposició acumulada. El número de casos d'aquest tipus de tumor és extremadament baix, i aquesta relació no la determinen quan miren d'associar l'exposició a formol amb carcinomes nasals i naso-sinusals, ni tampoc obtenen una relació significativa amb els carcinomes laringis.

Marsh et al.⁴³, en un estudi combinat, determinen un augment significatiu de la mortalitat estandarditzada per carcinomes orals i d'orofaringe en una cohort de treballadors exposats, amb dades molt similars a les que obtenen els registres estatals. Quan analitzen les dades amb un model de cas-control, els autors conclouen que els resultats del seu estudi suggereixen que l'excés de mortalitat inicialment detectat no es podria atribuir a l'exposició al formol, sinó que més aviat reflectia la influència del treball a industries del metall, on existeixen múltiples factors de risc associats amb carcinomes del tracte respiratori superior. Pels autors, les troballes d'aquest estudi van en contra d'altres estudis previs

que associaven l'exposició a formol amb el desenvolupament de carcinomes a l'esfera nasofaringia.

A modus anecdòtic, Sandvik et al.⁴⁴ descriuen el cas d'una antiga auxiliar d'infermeria diagnosticada d'adenocarcinoma cístic del sinus maxilar esquerre, i que havia treballat durant més de vint anys en quiròfans d'un hospital local manipulant biòpsies i mostres tissulars ubicades en contenidors de formaldehid. Pels autors aquest cas confirmaria el període de latència de prop de 40 anys que s'observa en carcinomes del tracte respiratori d'individus exposats a fustes dures i alerten els professionals de la salut laboral a extremar la vigilància dels professionals sanitaris exposats a aquest agent.

En resum, respecte a la relació entre carcinomes naso-sinusals i la seva relació amb l'exposició a FA, podem considerar que els resultats son inconsistents. Només l'estudi de Beane Freeman et al.⁴² evidencia una major mortalitat en els casos de carcinomes nasofaringis. Per contra, els resultats de Mars et al.³⁸ son contradictoris i els autors aposten per l'efecte confusor d'altres elements presents a l'ambient de treball i altres tres estudis de cohorts^{14, 28, 41} no troben cap relació entre l'exposició a FA i els carcinomes nasofaringis, com tampoc ho fa la metanàlisi de Bachand²⁷ amb estudis longitudinals.

Els estudis del NCI (National Cancer Institute) que varen determinar que l'IARC re-classifiqués el FA de probable carcinogen humà conegit són un punt de controvèrsia. Marsh et al.^{45, 46} analitzen la seva evolució i consideren que la cohort del NCI tenia moltes fortaleses com ara la grandària, el temps de seguiment, l'avaluació dels nivells d'exposició o l'ajust pels potencials factors de confusió^{45, 46} i interaccions entre variables⁴⁶. No obstant això, per Marsh et al.⁴⁷ alguns aspectes de la interpretació de les troballes, en concret la possible relació entre l'exposició a FA i la mortalitat per carcinoma nasofaríngi (CNF), eren qüestionables. Després d'analitzar diverses errades metodològiques, a les seves comunicacions conclouen que els resultats de les analisis son enganyoses perquè es basen en uns estudis de regressió inadequats⁴⁶ i que la interpretació d'una associació entre exposició a FA i mortalitat per CNF no era consistent amb les dades més actuals de mortalitat de la pròpia cohort ni amb altres estudis i sèries publicades i recomanaven corregir la publicació inicial per adaptar-ne els resultats⁴⁵.

També Duhayon et al.⁴⁸ en la seva revisió sobre càncer nasofaringi relacionat amb exposició a FA, (amb estudis publicats fins a 2006, entre els quals identifiquen l'estudi de Hauptmann et al.³⁷ que va determinar que el FA fos considerat carcinogen per humans per IARC) indiquen que l'associació evidenciada en aquesta cohort era qüestionable i a les seves conclusions manifesten que caleria reconsiderar la classificació d'agent carcinogen establerta per IARC. Per a ells, els nivells d'exposició laboral a FA estan basats en el seu efecte irritant, la qual cosa suposa una ampli marge de seguretat per l'inici de manifestacions citotòxiques, i això faria innecessari modificar aquests valors.

Càncer de pulmó

Els estudis de Pira et al.²⁸ i de Meyers et al.¹⁴ no evidencien un excés de risc de mortalitat per carcinoma pulmonar en treballadors professionalment exposats a FA.

L'estudi de cohorts de Beane Freeman et al.⁴² obté una taxa de mortalitat estandarditzada significativament elevada quan es considera l'exposició a FA. No obstant, els anàlisis de sensibilitat no associen significativament aquest tipus de tumor amb pics d'exposició, exposició ponderada ni exposició acumulada, una aparent contradicció per a la qual els autors no donen una explicació argumentada.

Siew et al.⁴¹ troben una associació lleu entre l'exposició a FA i el carcinoma pulmonar, interferit per l'efecte confusor del tabac i l'exposició a sílice o asbestos. Els autors creuen que l'evidència epidemiològica no suporta una relació causal entre el càncer de pulmó i l'exposició a FA. Per a ells, "els orgues sense contacte directe amb el FA no estan en condicions de desenvolupar neoplàsies, i només un 10% del FA inhalat arriba a la via aèria inferior en condicions normals en els humans".

Luo J, et al.⁴⁹, indiquen que els resultats del seu estudi son consistents amb la hipòtesi de que l'exposició a formaldehid ambiental incrementa el risc d'incidència de carcinoma pulmonar en la població general. Tot i considerar que aquests resultats suggeren que el FA pot ser un determinant en l'aparició de carcinomes pulmonars, els autors aconsellen efectuar treballs més específics, tenint en compte les limitacions que imposa un estudi de les característiques del seu.

En resum, pel que fa a la relació entre carcinoma pulmonar i exposició a FA, els cinc estudis considerats aporten evidència contradictòria: Dos estudis de cohorts^{14, 28} no evidencien cap tipus de relació; un altre estudi de cohorts⁴² tot i obtenir una taxa de mortalitat significativament superior, no aconsegueix associar aquesta amb l'exposició a FA quan efectua anàlisis de sensibilitat. Un darrer estudi de cohorts⁴¹ obté una associació de caràcter lleu entre exposició a FA i el desenvolupament de carcinoma pulmonar, però els seus resultats estan molt interferits per l'efecte confusor de tabac i altres multiexposicions. En darrera instància, un estudi ecològic⁴⁹ associa l'exposició a FA amb major mortalitat per aquest tipus tumoral, però els propis autors apunten les importants limitacions d'un estudi com el seu.

Tumor cerebral

A l'estudi de cas-control de Lacourt et al.⁵⁰, el més gran fins ara en analitzar la relació exposició al treball i glioma, el risc de desenvolupar aquest tipus de tumor era el mateix en individus exposats i no exposats (OR: 0,8; IC95%: 0,6-1,1), i no s'evidenciaava un risc superior ni per temps ni per intensitat de l'exposició. Els autors conclouen que les seves troballes no acrediten l'associació entre l'exposició a agents químics, entre ells el FA, i el risc de presentar un glioma.

L'únic estudi que investiga la relació entre FA amb el desenvolupament de tumors cerebrals⁵⁰ —en aquests cas, gliomes— no obté significació. Pels autors aquests resultats acrediten que no existeix relació entre ambdós fets. A partir d'aquest estudi únic, hem de concloure que existeix evidència limitada (en el millor dels casos, ja que es tracta d'un estudi de tipus cas-control) de la inexistència de relació entre exposició a FA i el desenvolupament de tumors cerebrals.

Genotoxicitat

Bono R. et al.⁵¹ avaluen els adductes de la Malondialdehid-Deoxiguanosina (Md1G), —un marcador d'estrès oxidatiu i peroxidació lipídica relacionat amb un increment en el risc de patologia oncològica i/o progressió tumoral— en leucòcits de treballadors exposats i troben una relació entre l'exposició a FA i un número d'adductes significativament més elevat, després d'ajustar per edat, sexe i tabaquisme. A les seves conclusions indiquen que el número d'adductes s'eleva de manera significativa a partir de valors ambientals de 66 ug/mm³, un valor molt inferior (de l'ordre de sis vegades) al límit ambiental legalment establert de 370 ug/mm³. Pels autors això té importants implicacions per les accions preventives que es puguin aplicar en els col·lectius de treballadors exposats en un futur.

Costa et al.⁵² avaluen les aberracions cromosòmiques i el dany del DNA. Tots els paràmetres citogenètics estudiats (aberracions cromosòmiques, aberracions de cromàtides, danys del DNA, aneuploidies, etc.) es troben significativament més elevats en els professionals exposats a FA quan es comparen amb el grup control. El seu estudi inclou l'anàlisi de diversos polimorfismes i els autors comenten que en determinats casos aquests poden tenir influència en el dany ocasionat sobre el material genètic, actuant sobre elsenzims responsables del metabolisme del FA. Segons els autors, les alteracions detectades en els limfòcits dels individus sans podrien ser interpretades com a predictives de risc de neoplàsia en individus exposats a FA. Per a ells, el seu estudi suporta la plausibilitat biològica de que el FA inhalat induceix genotoxicitat a les cèl.lules sanguínes i potencialment a altres tipus cel·lulars i reforça les dades que han permès classificar el FA com un carcinogen humà. No obstant, reclamen investigacions amb mostres més amplies tant per poder establir una relació de dosis-resposta, com per avaluar l'impacte d'altres factors externs (estils de vida, estrès o fàrmacs entre altres).

Bouraouni et al.⁵³ utilitzen el test de micronuclis (MN) al seu estudi en un grup de estudi de treballadors d'anatomia patològica. La freqüència de MN va ser significativament superior ($p < 0,05$) en el grup de treballadors exposats ($25,35 \pm 6,28\%$) que en els controls ($7,08 \pm 4,62\%$). Mitjançant un model multivariat de regressió es van controlar els factors de confusió; els resultats indiquen que edat, sexe i durada de l'exposició, influencien els nivells de MN detectats. Pels autors, la major freqüència de les alteracions detectades suggereix que el FA induceix defectes a l'aparell mitòtic la qual cosa implica un major risc de carcinogenicitat.

Viegas S. et al.⁵⁴ utilitzant també el test de micronuclis (MN), determinen que la freqüència d'aquests en treballadors professionalment exposats és significativament superior a la d'un grup de control, tant en limfòcits de sang perifèrica com en cèl.lules epitelials de mucosa bucal. L'edat s'associa, amb una significació directa molt ajustada, amb la presència de MN a sang perifèrica i de manera inversa amb la presència de MN en cèl.lules epitelials. La durada de l'exposició —en anys— també s'associa amb major freqüència de MN a limfòcits i cèl.lules epitelials. Tanmateix, no evidencien diferències en funció de gènere o hàbit tabàquic.

Santovito et al.⁵⁵ determinant aberracions cromosòmiques, troben un augment significatiu d'aquestes aberracions per unitat cel·lular i en el percentatge de cèl.lules que en presenten. Quan ajusten un model lineal, aquest augment en el nombre d'aberracions es relaciona de manera directa amb l'edat i el grup d'exposició, i en aquest segon cas, de manera independent a l'efecte de l'edat. Pels autors, els seus resultats són demostratius de que l'exposició a FA, fins i tot a baixos nivells d'exposició diària, induceix l'aparició d'aberracions cromosòmiques, la qual cosa es tradueix en un increment del risc de patir alteracions genètiques en els individus ambientalment exposats.

Costa S. et al.⁵⁶, en treballadors de laboratoris d'anatomia patològica, troben una freqüència de micronuclis i intercanvi de cromàtides en limfòcits de sang perifèrica significativament més elevats que en el grup control. Pels autors, aquests resultats indiquen que no es pot excloure el risc de genotoxicitat degut a exposició ocupacional a FA.

Lan Q et al.⁵⁷ quantifiquen les metafases de cultius de cèl.lules progenitors de línia mieloide. En el grup de treballadors exposats, les principals troballes son un augment significatiu de monosomies dels cromosomes, 1, 5 i 7 (Risc rati d'incidència —RRI— >2), un augment significatiu de les trisomies —la més característica la del cromosoma 5 (RRI >3)— i un augment en la freqüència de les tetrasomies, més específicament dels cromosomes 4, 15 i 17. En el cas dels homes també hi ha una freqüència augmentada d'alteracions dels cromosomes sexuals (tant de pèrdua de cromosomes com de trisomies), però aquestes alteracions no van ser significatives en cap cas.

En resum, i respecte a la genotoxicitat podem concloure que existeix un elevat grau d'evidència de la seva relació amb l'exposició a FA, amb resultats consistents d'un estudi quasi-experimental⁵¹, tres estudis de cohorts^{52, 53, 55}, un estudi de cas-control⁴⁹ i altres dos estudis de tipus transversal^{56, 57}.

En aquest sentit, un dels punts de major controvèrsia tracta sobre l'evidència biològica de la toxicitat a distància del FA. Alguns autors argumenten que és poc plausible biològicament que el FA pugui causar leucèmia o actuar sobre el moll d'ós induint canvis mutagènics. Degut a la seva elevada reactivitat i metabolisme no s'han trobat proves de que pugui danyar les cèl.lules progenitors de la línia limfocitària⁵⁴, ni tampoc els models animals experimentals donen credibilitat a aquesta hipòtesi. Zhang et al.⁵⁷ formulen una hipòtesi alternativa: el FA pot actuar directament sobre el moll d'ós o pot provocar leucèmia lesionant les cèl.lules progenitors que es troben al torrent circulatori o a l'epiteli nasal, les quals posteriorment viatjarien fins el moll de l'ós o esdevindrien cèl.lules mare leucèmiques. Lan et al.⁵⁷, amb els resultats dels seus estudis i en base a experimentació animal, també creuen que les dades obtingudes suggereixen que el moll d'ós sigui un orgue diana del FA en situacions experimentals. En contra dels arguments que indiquen que el FA inhalat no pot actuar a nivell de moll d'ós (detecció d'adductes de DNA diferenciant els originats en FA endogen o exogen, sense evidenciar efectes a distància), alguns estudis apunten que aquest FA inhalat podria induir alteracions en les proteïnes lligades al DNA i estrès oxidatiu a nivell de moll d'ós, que es traduiria en alteracions de les línies hemàtiques i altres signes d'hematotoxicitat.

Creuen que existeix la possibilitat que es generi un producte estable, però reactiu, produït per exposició a FA. Segons ells, aquest producte podria viatjar a través de la sang fins al moll d'ós i ser el responsable d'aneuploidies. De manera alternativa, les cèl.lules localitzades al torrent sanguini podrien lesionar-se al seu pas pels pulmons o altres parts del tracte respiratori, i aquesta hipòtesi explicaria la generació d'aneuploidies a la sang humana "in vivo", però la seva relativa absència "in vitro".

Referit a la genotoxicitat, Zhang et al.²⁹ argumenten que els adductes del DNA son crítics en el procés de la carcinogènesi ja que, si no es reparen, implicaran mutacions en importants zones de control del creixement dels gens, resultant finalment en inestabilitat del genoma i càncer. Per a ells, la incertesa actual implica que els estudis futurs que vulguin estudiar l'associació amb leucèmia hauran d'avaluar correctament l'exposició a FA. Els professionals que intervinguin en aquest camp (toxicòlegs, epidemiòlegs, etc.) han d'optimitzar el disseny dels estudis i reduir, sobre tot, la incertesa associada al grau d'exposició.

ALTRES

Sancini et al.⁵⁸, estudien el comportament de la sèrie blanca en treballadors hospitalaris exposats a FA. En homes exposats, els valors mitjans del recompte de cèl.lules de la sèrie blanca, limfòcits i eosinòfils estan significativament més elevats que els dels treballadors no exposats, una situació no acreditada en el cas de les dones. Pels autors, aquestes alteracions de la sèrie blanca són congruents amb altres estudis de treballadors exposats i justifiquen la manca de significació en dones, que podria ser explicada pel gènere. Per a ells, el gènere ha estat menystingut en l'àmbit de la toxicologia però aquest podria explicar diferències en el comportament dels tòxics; sota l'efecte de les hormones femenines, diversos factors biològics podrien explicar les diferències de toxicocinètica, toxicodinàmica metabolisme i excreció de diversos agents químics, entre ells el FA.

Hosgood et al.⁵⁹ reproduueixen un estudi previ i els seus resultats mostren una disminució dels subtipus limfocitaris NK, cèl.lules T regulatòries i cèl.lules T CD8+ de memòria. Pels autors, donat que els limfòcits T són essencials en la resposta immunitària, els seus resultats indicarien que l'exposició a FA alteraria aquesta resposta i podria relacionar-se amb el desenvolupament de malalties immunitàries en humans. També formulen la hipòtesi que la disminució de cèl.lules NK, associades a la resposta a infeccions es trobaria relacionada amb l'aparició de carcinomes vinculats a infeccions virals (Ca. nasofaringe o determinats limfomes).

Seow. et al.⁶⁰, en la continuació d'un estudi previ, determinen els marcadors inflamatoris i arriben a la conclusió que en els treballadors exposats hi ha un estat de pan-immunosupressió amb uns baixos nivells de marcadors inflamatoris i una disminució significativa dels més rellevants, quan es comparen amb un grup control. Aquests canvis no es correlacionen amb el nombre de cèl.lules inflamatòries, el que els fa suposar que l'exposició al FA provoca "per se" alteracions en l'activitat immunitària. Pels autors és interessant constatar que les citocines que han trobat alterades ja ho havien estat prèviament en estudis *in vivo* i *in vitro* de pacients amb leu-

cèmies i carcinomes nasofaringis. Algunes formes de leucèmia mieloide o un major risc de desenvolupar carcinomes nasofaringis s'han associat a estats d'immunosupressió, considerant que aquest dèficit immunitari no permetria inhibir el creixement tumoral.

Wang et al.⁶¹ evidencien diferències en la motilitat de l'esperma, amb caràcter dosi-dependènt i conclouen que el seu estudi suggereix els efectes adversos que l'exposició laboral al FA té sobre la qualitat del semen, de manera especial sobre la mobilitat de l'esperma i que creuen que aporta evidència i reforça la hipòtesi de que l'exposició a aquest tòxic té efectes negatius sobre la reproducció masculina.

Mori et al.⁶² investiguen els símptomes d'al.lèrgia en una cohort d'estudiants de medicina. La prevalença de símptomes augmenta significativament durant el període d'exposició i disminueix als sis mesos de cessar aquesta, amb nivells ambientals molt baixos de FA. Cap individu va experimentar un agreujament de símptomes previs als 6 mesos d'acabar l'exposició. En tots els moments de seguiment la prevalença de símptomes va ser significativament major en el gènere femení, una troballa que els autors relacionen amb una major prevalença de síndrome química múltiple en dones del seu entorn.

Pinkerton et al.⁶³ en una cohort de treballadors exposats, avaluuen la mortalitat per esclerosi lateral amiotòrfica (ELA) i no troben cap relació, però l'estudi és limitat pel baix nombre de casos estudiats.

En resum, aquests estudis incideixen sobre diferents aspectes que s'han tractat de relacionar amb l'exposició a FA. Per si mateixos no generen evidència però obren la porta a noves hipòtesis i posteriors estudis que reforcin els seus resultats. En l'àmbit immunitari, la cohort de Sancini et al.⁵⁸ detecta un augment de la sèrie blanca en treballadors exposats, els estudis transversals de Hosgood et al.⁵⁹ i Seow et al.⁶⁰ incideixen respectivament sobre una alteració de la resposta immunitària i l'existència d'un estat d'immunosupresió en treballadors exposats. Finalment Wang et al.⁶¹ en un estudi transversal identifiquen diferències en la motilitat de l'esperma i la cohort de Pinkerton et al.⁶³ no troba una major mortalitat per ELA en els treballadors exposats. La sèrie de Mori et al.⁶² investiga els símptomes irritatius i relaciona la seva major incidència en dones la relaciona amb una major prevalença de síndrome química múltiple en el gènere femení.

Per finalitzar aquestes reflexions, creiem que la revisió ha estat efectuada per un grup de treball de professionals coneixedors de la toxicologia laboral, la majoria d'ells especialistes en medicina del treball i pertanyents a l'àmbit sanitari i també amb la participació d'higienistes, especialistes en altres disciplines i altres professionals de la prevenció de riscos. Els procediments de selecció, inclusió o exclusió de referències i el tractament de la informació han permès analitzar el coneixement més actual sobre els efectes del FA i creiem que aquestes han estat una fortalesa d'aquest treball, el resultat del qual ha de permetre generar un posterior procediment de vigilància actualitzat i eficient i que sigui una font de nou coneixement sobre aquesta matèria a mitjà i llarg termini.

Tanmateix, la revisió no ha estat amb caràcter sistemàtic i no ha tingut en compte algunes bases de dades addicionals o

fons d'informació secundaries, la qual cosa ha estat considerada com una debilitat. No obstant, a partir del coneixement dels integrants de l'equip i les publicacions sobre FA, a la vista dels indicadors de publicacions, es troben força estabilitzats i és factible que no s'hagin exclòs publicacions d'elevat impacte o prestigi.

CONCLUSIONS I PERSPECTIVES

En general, dels resultats d'aquesta revisió podem concloure que s'estan produint canvis en algunes de les aseveracions habitualment associades a l'exposició a FA, com en els casos d'asma associada a la inhalació, mitjançant un mecanisme al·lèrgic, o l'associació amb el carcinoma naso-sinusal, cada cop més qüestionat a partir de l'anàlisi retrospectiu de les dades d'estudis clàssics que van donar lloc a que aquest producte fos considerat carcinogen i inclòs a la classificació de l'IARC.

Davant aquestes noves evidències, en molts casos contradic托ries o incomplertes, es fa necessari efectuar més estudis, sobre tot amb caràcter longitudinal, per generar nou coneixement, i de major potència epidemiològica, sobre el comportament d'aquest tòxic.

També es fa palesa la necessitat de millorar la investigació sobre els actuals llindars d'exposició laboral amb l'objectiu per determinar amb certesa quins valors ofereixen prou seguretat per la població treballadora, i de manera molt especial en casos de sospita d'associació amb patologia neoplàstica i millorar la investigació de laboratori per determinar amb precisió els mecanismes de genotoxicitat subjacentes a l'exposició professional a FA.

Aquest estudi s'ha efectuat sense cap font de finançament. Els autors declaren la no existència de conflicte d'interessos.

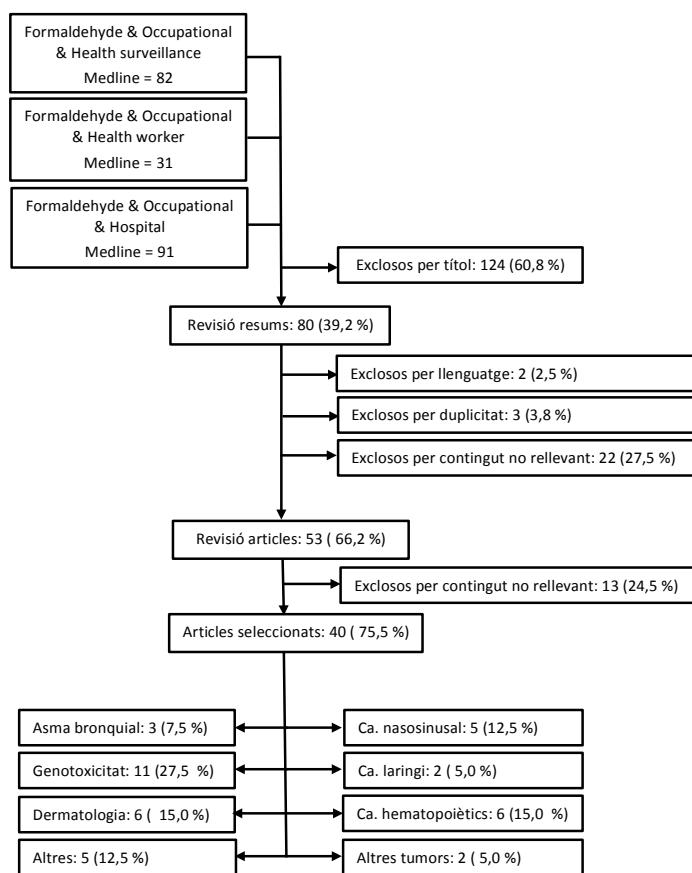
AGRAÏMENTS

- Dra. Anna Camós Carreras. Metgesa Resident Oftalmología. Institut Clínic d'Oftalmología (ICO). Hospital Clínic de Barcelona.
- Dr. Miguel Caballero Borrego. Consultor en ORL de l'Hospital Clínic de Barcelona. Profesor de la Universidad de Barcelona.
- Dra. Esther Serra-Baldrich. Head of Cutaneous Allergy Unit. Department Dermatology. Hospital Sant Pau. Universitat Autònoma Barcelona.

ANNEX 1: ALGORITME DE CERCA

formaldehyde AND occupational AND health surveillance AND (“2006/01/01”[PDat]: “2015/12/31”[PDat]); formaldehyde AND occupational AND health worker AND (“2006/01/01”[PDat]: “2015/12/31”[PDat]); formaldehyde AND occupational AND hospital AND (“2006/01/01”[PDat]: “2015/12/31”[PDat]).

FIGURA 1
Algoritme de cerca i selecció d'articles.



Cerca efectuada durant el mes de gener de 2016 en la base de dades electrònica Medline, limitada als darrers 10 anys i utilitzant una combinació de llenguatge lliure i controlat (Annex 1).

TAULA 1

Resum dels estudis inclosos a la revisió bibliogràfica. Revisió efectuada amb l'objectiu d'actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, i practicada durant el mes de gener de 2016.

Any (Loc.) ^a	Autor	Tipus (N) ^b	Característiques. Mesura efecte	Resultats. Consideracions	E ^c	R ^d
2014 Polònia	Lipinska-Ojrzanska A. et al.	Estudi transversal N=142	<ul style="list-style-type: none"> Treballadors de la neteja de centres de salut en Polònia (23-62 a. i mitjana de 6,3 anys treballant). Qüestionari sobre antecedents i actuals símptomes relacionats amb el treball. Exploració física, espirometria, proves cutànies i nivells d'IgE enfront al-lèrgens freqüents. Determinació dels components químics de major exposició, entre ells el formaldehid. Grups control: 10 persones sense atòpia i 10 amb atòpia. Exempció d'esteroïdes, antihistamítics o antidepressius almenys 1 mes abans. 	<ul style="list-style-type: none"> 59% dels treballadors declaren al menys 1 síntoma d'al-lèrgia durant la neteja. Les proves cutànies i les IgE específiques en sèrum front els desinfectants foren negatives en tots els subjectes. Entre els treballadors de la neteja els símptomes relacionats amb la feina estarien més relacionats amb les malalties preexistents, o de nova aparició, que no en relació amb l'al-lèrgia provocada pels productes de neteja. Els als índex de queixes respiratòries podria resultar del fet d'una major proporció de dones en aquest grup de treball. 	3	D
2008 India	Khaliq F. et al.	Estudi transversal N=20	<ul style="list-style-type: none"> Estudiants de medicina (18-20a.). Homes, no fumadors i sense contacte previ a formol. Primeria exposició a laboratori d'A.P. Espirometries a l'ingrés, immediatament posterior a classe de dissecció (2h.) i 24h posteriors. 	<ul style="list-style-type: none"> Tots els subjectes es van queixar d'irritació lleu al nas. Llàgrimes als ulls en un 60% dels subjectes. Disminució significativa de la CVF immediatament després de 2 hores d'exposició a la formalina, reduït a la normalitat després de 24 h. Altres volums i taxes de flux no van mostrar canvis significatius en tres lectures. Exposició a 2ppm no varen demostrar alteració de la funció pulmonar, però van patir irritació de nas, gola i ulls. Grandària petita. 	3	D
2012 USA	Arif AA. et al.	Estudi transversal N=3650	<ul style="list-style-type: none"> Respostes a qüestionari auto-contestat sobre exposició laboral dels sanitaris de Texas a una llista de 28 productes químics i al-lèrgens. Productes de neteja i desinfectants/esterilitzants. Es valora l'aparició d'asma(A), l'agreujament de símptomes d'asma (AA) i el diagnòstic d'asma laboral (AL). Es pregunta per la periodicitat de l'exposició en el lloc de treball, però no es pregunta per la durada d'aquesta. 	<ul style="list-style-type: none"> La prevalença de (A), (AA) i (AL) és major en dones que homes. Odds de A i AA és dosi-dependent al temps d'exposició al lloc de treball habitual en el cas dels productes de neteja i desinfectants/esterilitzants. Odds de A és significativament elevat amb les exposicions puntuals als productes de neteja i als desinfectants/esterilitzants. Especialment elevat l'odds en l'associació d' AA amb l'exposició a lleixiu i formalina/formaldehid i en l'associació entre AL i exposició a cloramines. Els treballadors sanitaris tenen risc de patir asma relacionada amb el treball amb l'exposició a aquests productes. 	3	D
2015	Pesonen M. et al.	Estudi poblacional	<ul style="list-style-type: none"> Analisi de les dades de les proves epicutànies en pacients 	<ul style="list-style-type: none"> Segons els al-lèrgens europeus registrats, els que major 	2+	C
Multicèntric		N=44277	<ul style="list-style-type: none"> amb dermatitis de contacte ocupacional (DC), registrat a l'ESSCA (Sistema europeu de vigilància de la xarxa d'al-lèrgies de contacte), segons les diferents ocupacions (codificació ISCO-88). Participació 11 països europeus. 	<ul style="list-style-type: none"> risc d'associació amb les dermatitis de contacte en orde decreixent són: Tiuram, resines epoxi, Metilclorotiazolinona /Metilsotiazolinona, metildibrom glutaronitril i formaldehid (FA). El grup laboral que presentava major risc de dermatitis varien ser els classificats com altres serveis personals (que inclouen perruqueria, infermeria i altres professions sanitàries i neteja) i treballadors del sector metal·lúrgic. El risc de dermatitis de contacte per FA es va presentar amb major freqüència en els sectors laborals: plàstic, metal·lúrgic i fisioterapeutes. L'estudi està orientat a proposar mesures preventives a aquell col·lectius laborals de major risc de DC. Seria necessari establir bateries de proves epicutànies segons l'ocupació i les característiques d'exposició a agents de risc. Mancança de criteris d'uniformitat per registrar els casos en el ESSCA, diferències en funció del país. Poc específic respecte a FA. 		
2011 Espanya	Latorre N. et al	Descriptiu N=7838	<ul style="list-style-type: none"> Pacients amb patch test positiu a FA o qualsevol dels 7 alliberadors de FA (FA-R) (quaternium-15, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, DMDM hydantoin, 1,3,5-trihydroxyethylhexahydrotriazine, methenamine i bronopol). Dades demogràfiques i històrial clínic de les lesions dèrmiques. Els positius es van separar en 5 grups, amb diverses combinacions segons la positivitat de les proves. 	<ul style="list-style-type: none"> 2,66% dels pacients estudiats van ser positius per FA i/o algun dels 7 FA-R. FA va ser l'al-lèrgen més freqüent (1,72%), seguit de imidazolidinyl urea (1,05%), quaterniu-15 (0,88%) i diazolidinyl urea (0,79%). Un 25% dels pacients amb sensibilització només a FA tenien dermatitis ocupacional, mentre que només el 9,5% dels que tenien sensibilització tan sols a FDH-R. El lloc més comú d'afectació va ser les mans (31,7%) en els sensibles només a FDH; i, cara i cames (31,3% i 24,6%) en els sensibles a FDH-R. Sensibilització a FA i FA-R similar a la trobada en altres estudis europeus, però menor que en estudis fets a EUU, probablement per la manca de regulació específica en aquest país. Els resultats suggeren que l'exposició a FA és normalment professional (industrial o per productes de neteja), i afecta sobretot les mans. Els FA-R sensibilitzen sobretot a través de cosmètics i afecten cara i cames. 	3	D

TAULA 1 (continuació)

Resum dels estudis inclosos a la revisió bibliogràfica. Revisió efectuada amb l'objectiu d'actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, i practicada durant el mes de gener de 2016.

2010 Dinamarca	Lundov MD. et al.	Descriptiu N=18179	<ul style="list-style-type: none"> Pacients de 4-99 anys amb dermatitis, testats amb FA i FA-R durant 24 anys. Els darrers 8 anys es va valorar la presència de FA en els productes (cosmètics, neteja, ocupacionals, altres) que havien provocat la dermatitis -314 pacients i 5437 productes- 	<ul style="list-style-type: none"> Probable existència -no prou estudiada- en alguns dels FA-R, de components que podrien actuar com al-lèrgogens i induir sensibilització. Pacients amb al-lèrgia a FA-R sovint tenen simultàniament al-lèrgia a FA. 75% dels al-lèrgics a FDH han fet servir al menys un producte que en contenia. 78% de les exposicions a FA han estat a través de cosmètics, 16% productes de neteja, 3,9% ocupacional, 2,4% altres. Nivells entre 200-300 ppm FA en cosmètics, llindar per a provocar dermatitis en pell sana. EU només demana etiquetar "conté FA" en concentracions menors de 500 ppm. Pacients al-lèrgics a FA han d'évitar el contacte amb la pell dels FA-R 	3	D
2015 Anglaterra	Malik M. et al.	Cohort retrospectiva N=69	<ul style="list-style-type: none"> Professionals sanitaris d'un hospital. Metges, infermeres, fisioterapeutes i farmacèutics. Dades clíniques i antecedents laborals. 	<ul style="list-style-type: none"> Dermatitis irritativa de mans per freqüent rentat,ús de gel alcohòlic , contacte amb al-lèrgens i utilització sovint de guants que no deixen respirar la pell. Els Prick (+) més freqüents han estat el níquel (n=8) i el formaldehid (n=5). Predomina en dones però en la mateixa proporció que en la plantilla general. Patologia comuna entre els professionals sanitaris per la tasca constant d'higiene i desinfecció que han de realitzar de les seves mans. Necessitat de practicar una adequada prevenció primària en la neteja de les mans i contacte amb al-lèrgens. 	2-	C
2016 Itàlia	Prodi A. et al.	Estudi transversal N=23774	<ul style="list-style-type: none"> Període d'estudi del 1996 al 2012. Pacients amb símptomes i/o signes de sospita de dermatitis al-lèrgica de contacte, de departaments de medicina ocupacional o dermatologia. S'investiga la freqüència de sensibilització al FA, tendència en el temps, i correlació ocupacional. Mostra de 16.056 dones (67,5%) i 7718 homes (32,5%). 	<ul style="list-style-type: none"> Freqüència de sensibilització al FA del 3,3% (3,1% en dones i 3,8% en homes, P: 0,006), sense tendència temporal. Major freqüència d'affectació a mans (39,8%) i cara (25,6% dones, 15,5% homes). Utilitzant un grup control de "white-collar workers" hi ha una associació estadísticament significativa de sensibilització al FA en treballadors de la salut (OR: 1.37; 95% CI: 1,04-1,81), treballadors de la fusta (OR: 2.14; 95% CI: 1,30-3,51), treballadors del tèxtil (OR: 1.79; 95% CI: 1,14-2,79) i conductors professionals (OR: 1,94; 95% CI: 1,05-3,60). 	3	D
2003 Multicètric	Shangina O. et al.	Estudi cas-control N=350	<ul style="list-style-type: none"> Persones d'edats 15-79 anys amb casos incidents de càncer laringi o d'hipofaringe confirmat histològicament o citològicament. Controls aparellats per la freqüència dels casos per edat (3 anys), Trenta-quatre casos d'homes amb càncer d'hipofaringe, 316 casos masculins amb càncer de laringe, i 728 controls hospitalaris masculins. Qüestionari general dissenyat per obtenir la història ocupacional completa i la informació addicional pertinente per avaluar l'exposició (títols de treball, tasques, indústries, temps d'exposició, ambient i exposicions específiques). 	<ul style="list-style-type: none"> Exposició al formaldehid (OR: 1,68 IC 95%: 0,85-3,31) es va associar amb una reducció estadísticament no significativa en el risc de càncer de laringe. L'oportunitat relativa augmentar amb la durada de l'exposició ($p = 0,06$) i acumulatiu l'exposició ($p = 0,07$). L'odds ratio s'incrementa quan es considera un elevat nivell de l'exposició acumulada al formaldehid (22.700 mg / m³ -hores) (OR: 3,12 ; IC95%: 1,23-7,91). 	2-	C
2012 França	Paget-Bailly S. et al	Metanàlisi N=12	<ul style="list-style-type: none"> Cerca sistemàtica d'articles 1980-2010, limitats a idiomes francès i anglès. Per formaldehid hi ha sis estudis de cas-control i sis estudis de cohorts. 	<ul style="list-style-type: none"> No s'individualitzen professionals sanitaris. RR no significatiu per formaldehid, respecte al càncer de laringe. Resultats inconsistents entre els diferents estudis. No hi ha significació ni en els estudis de major pes metodològic. Cap dels dotze estudis inclosos mostra significació estadística relacionant càncer de laringe i formaldehid. 	2++	B
2014 Dinamarca	Sandvik A. et al.	Descripció de cas	<ul style="list-style-type: none"> Cas descrit a l'Hospital Universitari d'Oslo d'una antiga auxiliar infermera de 72 anys amb diagnòstic d'adenocarcinoma còtic del sinus maxil-lar esquerre. Havia treballat en quiròfans d'un hospital local en el període 1967-78 manipulant biòpsies i mostres tissulars ubicades en contenidors de formaldehid 	<ul style="list-style-type: none"> Clínica d'obstrucció i inflamació nasal. Diagnòstic per TAC de sinus para nasals i posterior AP. Període de latència des de la primera exposició a FA fins el diagnòstic ha estat de 45 anys. aprox. Afectada al mateix temps de psoriasi i Sd. de Sjögren. Fumadora de 10 cig/dia durant 45 anys. 	4	D
2010 EEUU	Schwick E. et al.	Metanàlisi N=14	<ul style="list-style-type: none"> Inclusió d'estudis cas-control (1) i cohorts(13). 4 dels estudis efectuats en patòlegs Avaluen la relació FA-leucèmia, sense valorar llindars d'exposició. 	<ul style="list-style-type: none"> RR conjunt 1,53 (95% CI: 1,11-2,11) Anàlisi de subgrups per leucèmia mieloide amb un RR conjunt de 2,47 (95% CI :1,42 – 4,27) L'estudi dosi-resposta és negatiu en tots els casos Els resultats suggerixen una associació entre l'exposició a FA i el risc de leucèmia, especialment, el tipus mieloide. 	2+/++	C
2014 Itàlia	Pira E. et al.	Cohorts de base poblacional N=2750	<ul style="list-style-type: none"> 2750 treballadors (2227 homes i 523 dones) de, al menys 180 dies a una fàbrica de plàstic, amb un total de 70,933 persones-anys d'observació. Exposició estimada a partir del procés productiu i les dades d'accés i finalització de la relació laboral. 	<ul style="list-style-type: none"> No hi ha un excés de mortalitat per neoplàsies hematopòïtiques, global ni analitzades individualment (limfoma, mieloma i leucèmia). No es detecta un excés de mortalitat global per patologia neoplàstica. Menys mortalitat de l'esperada, atribuïda a l'efecte del treballador sa. Manca de coneixement de dades d'exposició, estimada en funció de la durada al lloc de treball. 	2-	C
2010 USA	Bachand AM et al.	Metanàlisi N= 35	<ul style="list-style-type: none"> Actualitza els estudis de cohorts i cas-control fins a 2009. Només utilitzen estudis amb grups de control. 	<ul style="list-style-type: none"> No es troba increment significatiu de leucèmia en els diferent tipus de treball. 	1+	B

TAULA 1 (continuació)

Resum dels estudis inclosos a la revisió bibliogràfica. Revisió efectuada amb l'objectiu d'actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, i practicada durant el mes de gener de 2016.

			<ul style="list-style-type: none"> Resultats ajustats per variables sociodemogràfiques, consum d'alcohol i tabac, exposició a pesticides i localització. 17 estudis de leucèmia i 18 de carcinoma nasofaringe. Analisi basat en OR, RR o SMR. 	<ul style="list-style-type: none"> No hi ha associació entre treballadors industrials (amb exposicions més altes durant més temps) i leucèmia. No es pot confirmar el major risc de leucèmia mieloide en treballadors més exposats. No s'ha determinat un increment del risc de Ca. de càvum Hi ha poca evidència sobre una relació entre exposició y leucèmia y càncer de càvum. La principal font de biaix és la dificultat per valorar l'exposició real. 		
2008 USA	Wang R. Et al.	Cas-control N=1318	<ul style="list-style-type: none"> Estudi de casos i controls de base poblacional 601 casos nous de limfoma no Hodgkin (LNH) i 717 control, en el període 1996-2000 Dones de Connecticut amb objectiu d'examinar les associacions amb l'exposició a dissolvents orgànics. 	<ul style="list-style-type: none"> Augment significatiu del risc de LNH en casos d'exposició -global- a dissolvents orgànics. L'exposició a formol s'associa amb un risc significatiu de LNH (OR:1,3 CI95 %: 1,0-1,7) El risc, paradoxalment, és inversament proporcional al nivell d'exposició. Una limitació de l'estudi és la possibilitat de classificar malament els individus per desconeixement de l'exposició real. 	2+	D
2013 USA	Meyers AR. et al.	Cohort retrospectiva N=11098	<ul style="list-style-type: none"> 11098 treballadors de plantes de fabricació, durant al menys 3 mesos, posteriors a 1959 - any en que s'introdueix el tractament amb formol -. VLA per mostreig personal de 549 treballadors amb un índex d'exposició promedi de 0.15 ppm. Càcul de les morts estimades a partir de l'índex de mortalitat (NDI). 	<ul style="list-style-type: none"> No s'evidencia major mortalitat per càncer nasofaringe, ni nasal i sinus. Evidència limitada entre l'associació d'exposició a formaldehid i mortalitat per leucèmia. Mortalitat per leucèmia similar a l'esperada, però elevada en treballadors amb ≥10 any d'exposició i ≥20 anys de latència. Mortalitat per càncer limfohematopètics va ser lleugerament però no significativament més alta en individus exposats. L'augment de mortalitat per càncers limfohematopètics sols es va associar a exposicions > 4 ppm. 	2++	B
2013 USA	Beane Freeman et al.	Cohort retrospectiva N=25619	<ul style="list-style-type: none"> Seguiment de 25619 treballadors de 10 plantes industrials 1966-2004 o fins a la mort si va ser anterior. Concentracions ambientals estimades com a variables continues. També es consideren exposicions pic i exposicions a altres contaminants. Comparen morts observades i morts estimades i es determinen les taxes de mortalitat estandarditzades. 	<ul style="list-style-type: none"> 3703 morts per càncer (3146 en exposats i 557 en no exposats). RR de mort per totes les causes: 1,01-1,05. Risc de mort per càncer de qualsevol causa: 1,05-1,12. Càncer nasofaringe 1,84 (IC 95%: 0,84- 3,49). Segons dosi d'exposició, RR es major (7,66 per màxima exposició [IC 95%: 0,94- 62,34; p>0,005], amb més significació quant major es el grau d'exposició. A major temps d'exposició major RR (2,53 per exposicions > 15 anys [IC 95%: 0,4-15; p>0,4]). No es disposa d'informació sobre altres treballs o activitats lúdiques dels treballadors. No es va considerar com variable el tabaquisme. 	2++	B
2013 Multicèntric	Lacourt A. et al.	Cas-control N=5960	<ul style="list-style-type: none"> Casos diagnosticats de glioma durant els anys 2000 a 2004, emparellats amb els controls per sexe, edat i centre. Exposició a 10 agents (entre ells el formaldehid) avaluada per una matrícula d'exposició a la feina. 	<ul style="list-style-type: none"> Odds Ratio properes a 0. Cap dels 10 agents varen mostrar un augment significatiu d'Odds Ratio ni relació dosi-resposta amb l'exposició acumulativa ni amb la durada en relació al risc de patir un glioma. És l'estudi més gran fins ara en l'estudi de la relació exposició al treball i glioma 	2+	D
2011 USA	Luo J. et al.	Estudi ecològic	<ul style="list-style-type: none"> Creuament de diferents bases de dades (TRI: Toxic Releases Inventory, d'emissions tòxiques als EUA), mesures d'exposició a partir del web d'EPA (Environmental Protection Agency) i estimació de dosi ambiental, (SEER: Surveillance Epidemiology and End Results, del NCI National Cancer Institute), de 17 registres (26% població EUA) + anàlisi estadístic amb ajust de taxes de càncer per segments d'edat. 	<ul style="list-style-type: none"> Major incidència, en anàlisis no ajustats, de carcinoma pulmonar, que persisteix quan s'ajusta per variables confusores. Excés de risc de 9,1/100.000 quan hi ha presència de formaldehid ambiental. RR d'1,14 (1,05-1,24) comparant no presència amb baixa presència i 1,21 (1,11-1,32) comparant no presència amb elevada presència. 	2+	C
2010 Varis	Zhang L. et al.	Revisió metanàlisi	<ul style="list-style-type: none"> Analisi de resultats dels diferents metanàlisis en relació a formaldehid i leucèmia. 3 de les cohorts més grans en ambient industrial han actualitzat les seves dades,: En 2 de les 3 s'ha trobat associació entre formaldehid i leucèmia. 	<ul style="list-style-type: none"> 3 de les cohorts més grans en ambient industrial han actualitzat les seves dades,: En 2 de les 3 s'ha trobat associació entre formaldehid i leucèmia. Hi ha molts dubtes en quant a la identificació del risc degut a les interpretacions i extrapolacions de dades dels estudis experimentals en animals i en humans. És molt important concentrar esforços per dissenyar futurs estudis. 	2+	C
2015 Portugal	Costa S. et al.	Cohort retrospectiva * N = 172	<ul style="list-style-type: none"> S'avaluen les aberracions cromosòmiques (AC) i les lesions d'ADN detectades en els limfòcits de sang perifèrica de 84 treballadors exposats a formaldehid (FA) - d'anatomia patològica - enfront 87 treballadors no exposats. Temps d'exposició mínim en el lloc de treball és d'1 any, amb un nivell mitjà d'exposició a FA de $0,38 \pm 0,03$ ppm. 	<ul style="list-style-type: none"> Tots els paràmetres d'alteracions citogenètiques (AC, aneuploidies, %TDNA,...) evaluades es troben significativament més elevades en els treballadors exposats que en el grup control. S'ha observat una major freqüència d'AC en dones que en homes i una associació positiva entre edat i AC. Les alteracions detectades en els limfòcits dels individus sans podrien ser interpretades com a predictives de risc de neoplàsia en individus exposats a FA. Són necessaris estudis amb mostres més amplies per poder establir la relació de dosi/temp FA-resposta 	2+	C

TAULA 1 (continuació)

Resum dels estudis inclosos a la revisió bibliogràfica. Revisió efectuada amb l'objectiu d'actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, i practicada durant el mes de gener de 2016.

2010 Portugal	Viegas S. et al.	Cas-control N=165	<ul style="list-style-type: none"> S'analitza la relació entre els efectes genotòxics i l'exposició a vapors de formaldehid (FA) en treballadors industrials (30) i de laboratoris d'anatomia patològica (50). L'exposició a vapors de FA es va realitzar mitjançant l'aplicació simultània de dos tècniques de monitorització ambiental: mètode basat en NIOSH 2541 i un altre utilitzant fotoionització. L'avaluació dels efectes genotòxics es va realitzar mitjançant prova de detecció de micronuclís (MN) en cèl·lules epitelials exfoliades de mucosa bucal i limfòcits de sang perifèrica. 	<ul style="list-style-type: none"> La mitja de concentracions ambientals de vapors de FA no superaven els valors de referència (0,75ppm) amb cap dels dos sistemes d'avaluació. Els nivells sostre van ser superiors als laboratoris d'anatomia patològica. La freqüència de MN en limfòcits perifèrics i en cèl·lules epitelials va ser significativament major en els treballadors exposats que en els no exposats. En els treballadors de laboratori d'anatomia patològica la diferència va ser encara més significativa. L'estudi conclou que existeix una moderada correlació positiva entre durada de l'exposició laboral (anys) i la freqüència de detecció de MN als limfòcits de sang perifèrica i cèl·lules epitelials. L'exposició laboral a nivells pic (peak levels) de FA durant un temps perlòngat pot ser la causa dels efectes genotòxics observats. La correlació positiva de les alteracions dels limfòcits amb l'edat dels individus s'interpreta com un augment progressiu de la instabilitat cromosòmica espontània i a la pèrdua d'eficiència dels mecanismes de reparació de l'ADN. 	2++	C
2011 Itàlia	Santovito A. et al.	Cohort retrospectiva N=36	<ul style="list-style-type: none"> Treballadors exposats diàriament a baixos nivells de formaldehid de 2,70 µg/m³ DE 12,81, amb un període d'exposició de 2 a 27 anys. Mostres de FA ambientals recollides durant la totalitat de la jornada laboral amb bomba fixada a la zona respiratòria de l'individu. S'analitzen les aberracions cromosòmiques i polimorfismes metabòlics genètics. Exposats a concentracions del doble de FA que els no exposats i també a altres productes químics: acetona, alcohol etílic, xilè... en concentracions desconegudes. Es van evitar factors de confusió: tabac, alcohol i fàrmacs en els 12 mesos anteriors. 	<ul style="list-style-type: none"> S'observa un augment significatiu en la freqüència d'aberracions cromosòmiques per cèl·lula ($P<0,001$) i en el percentatge de cèl·lules amb aberracions en limfòcits de sang perifèrica ($p = 0,001$) en el grup d'exposats independent de l'edat. Relació no-lineal entre aberracions cromosòmiques i anys d'exposició a formaldehid, amb pic de major risc entre 5-10 anys d'exposició laboral. 	2-	D
2012 Tunisia	Bouraouni S. et al.	Estudi de cohorts N= 62	<ul style="list-style-type: none"> Avaluació del dany cromosòmic en limfòcits perifèrics en una població de treballadors exposats a FA (n=31), comparant amb un grup control de treballadors administratius del mateix hospital. Exposició mitjana al FA de 3,4 ppm. S'investiga el mecanisme responsable de la inducció de micronuclis en exposats a FA, utilitzant la combinació de dues tècniques. La determinació de FA ambiental es fa utilitzant un captador d'aire passiu al lloc amb màxima exposició durant 24 h. Exposició mitjana de 6,53 h/dia i 15,08 anys. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentracions ambientals fins a 3,4 ppm. Els exposats presenten un increment significatiu de dany cromosòmic en limfòcits perifèrics. Els treballadors del laboratori d'anatomia patològica presenten major freqüència de micronuclís comparat amb els controls. La gran freqüència de micronuclis centròmers, especialment micronuclis que contenen un centròmer, suggerien que el FA induceix defectes en l'aparell mitòtic i pot representar un risc carcinogen.. 	2-	D
2015 Xina	Lan Q. et al.	Transversal N=52	<ul style="list-style-type: none"> Estudi d'aneuploidies i aberracions cromosòmiques en les cèl·lules progenitoras mieloides circulants en cultiu de 29 treballadors exposats a nivells relativament alts de formaldehid (FA) confront 23 treballadors no exposats. Exposició a FA monitoritzada amb difusors portàtils durant un torn de treball sencer i en un període de tres setmanes. També es controlava l'exposició a cloroform, clor-metilè, tetracloretilè, tricloroetilè i benzè. 	<ul style="list-style-type: none"> Augment significatiu en la freqüència de monosomia, trisomia i tetrasomia de múltiples cromosomes (especialment 5 i 7) i canvis estructurals del cromosoma 5 en les cèl·lules mieloides cultivades dels treballadors exposats. L'augment de les alteracions, particularment del cromosoma 5, és rellevant, donat que amb freqüència s'observen en la leucèmia mieloida aguda. No està clar qui serà el mecanisme de toxicitat del FA a la medul·la óssia (productes secundaris, apoptosis, estrès oxidatiu, etc.). Es desconeix qui serà el mecanisme pel qual el FA induceix aneuploidies i aberracions cromosòmiques 	2+	C
2007 USA	Marsh GM. et al.	Cohort retrospectiva + cas-control anidat. N= 7345	<ul style="list-style-type: none"> Cohort anidada de 7345 treballadors exposats des de 1945 fins 2003. 17,8 % dels treballadors amb exposició de 10 o més anys. Mortalitat obtinguda de registres oficials. Reconstrucció històrica (sic.) de l'exposició laboral a FA. 	<ul style="list-style-type: none"> Els resultats de la cohort suggerien que l'excés de mortalitat per carcinoma nasofaringi no pot atribuir-se a l'exposició a FA. Aquest excés de mortalitat reflecteix la influència de pluriocupació a industries de metall amb exposició a productes cancerígens. 	2-	D
2008 Finlandia	Aalto-Korte et al.	Transversal N = 81	<ul style="list-style-type: none"> Individus amb reaccions al·lèrgiques a FA o els seus precipitants. El contingut en FA dels productes es determinava amb extracció aquosa, reacció amb DNPH (Dinitrofenilhidracina) i posterior anàlisi cromatogràfic. 	<ul style="list-style-type: none"> L'al·lèrgia de contacte a formaldehid és comuna (6,9%) entre els pacients estudiats i, en la major part dels casos es sospita un origen laboral. Treballadors del metall i personal sanitari son dels grups professionals més afectats. S'assumeix que les reaccions al·lèrgiques als precipitants del formal representen sensibilització al FA i acrediten la natura al·lèrgica d'aquestes reaccions. 	3	D
2014 Itàlia	Sancini et al.	Cohort retrospectiva N = 192	<ul style="list-style-type: none"> 86 casos i 86 controls de treballadors d'un gran hospital. Casos i controls es van comparar en funció de sexe, edat, anys de servei, consum de tabac i alcohol. Es va practicar estudi hematològic estàndard per recompte de fórmula leucocitària. 	<ul style="list-style-type: none"> En els individus exposats de gènere masculí la mitjana de recompte leucocitari, el número mitjà de limfòcits, monòcits i eosinòfils era significativament més elevada que en els no exposats. En dones exposades no es van trobar diferències significatives quan es comparaven amb les no 	2-	C

TAULA 1 (continuació)

Resum dels estudis inclosos a la revisió bibliogràfica. Revisió efectuada amb l'objectiu d'actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, i practicada durant el mes de gener de 2016.

2015 Xina	Wang HX. et al.	Estudi transversal N = 124	<ul style="list-style-type: none"> Inclusió d'homes de 23-40 a. amb una exposició mínima de 24 mesos. Treballadors d'empreses de tractament de fustes. Es va calcular un index d'exposició a FA en funció de l'entrevista clínica i els valors ambientals. Determinacions ambientals, amb exposició considerada com la mitjana de tres determinacions. Els valors ambientals oscil·laven entre 0.22-2.91 mg/m³. Anàlisis de semen efectuats a les dues setmanes d'avaluar l'exposició. 	<ul style="list-style-type: none"> exposades. Pels autors els resultats expressen l'efecte de múltiples estressors en la salut dels treballadors i son congruents amb estudis que mostren increments en el recompte de cèl·lules blanques. Es desconeix l'exposició individual al formaldehid. 	3	D
2013 Multicèntric	Hosgood HD. et al.	Estudi transversal N=94	<ul style="list-style-type: none"> 43 treballadors professionalment exposats d'una fàbrica de resines y 51 controls, no exposats, de fàbriques de la mateixa àrea geogràfica. L'exposició a FA es va monitoritzar amb equips de difusió, junts amb altres tòxics ambientals. Qüestionari ad-hoc de factors sociodemogràfics i exposició laboral. Els van caracteritzar els subtipus de linfòcits (linfòcits T-CD4+, linfòcits T-CD8, natural killer (NK) i linfòcits B), junts amb un panel d'anticossos. 	<ul style="list-style-type: none"> En general, la majoria de subclases limfocitàries estaven disminuïdes en treballadors exposats. Els van trobar disminucions significatives en els recomptes de cèl·lules NK i cèl·lules T. També es va evidenciar una disminució significativa del subtipus CD8+ 	3	D
2013 Japó	Mori M et al.	Cohort N = 121	<ul style="list-style-type: none"> Estudiants de medicina en pràctiques en sales d'anatomia patològica. Qüestionari previ i als sis mesos de finalitzar la formació. Van considerar 24 símptomes d'ulls, nas i faringe. Les concentracions ambientals mitjanes de FA van ser de 0.14 ± 0.05 ppm 	<ul style="list-style-type: none"> La prevalença de símptomes en noies va ser significativament superior a la dels nois. 16 dels 24 símptomes van augmentar la seva prevalença durant el curs. La prevalença de 21 dels símptomes va disminuir significativament en acabar el curs. En quatre casos van persistir els símptomes irritatius, tots ells relacionats amb els ulls. 	2-	C
2015 Xina	Seow WJ. et al.	Estudi transversal N = 94	<ul style="list-style-type: none"> 43 treballadors industrials de dues fàbriques de producció i 51 controls no exposats de la mateixa zona geogràfica i aparellats per edat i sexe. Mesura de l'exposició a jornada completa amb bombes disposades a la zona respiratòria dels individus. Très mesures en un termini de tres setmanes. Analisi sanguínia al final del període d'exposició, amb determinació de 86 marcadors d'inflamació. 	<ul style="list-style-type: none"> El grup exposat tenia una exposició mitjana de 1,28 ppm i els no exposats de 0,026 ppm. 10 marcadors van ser significativament diferents entre els dos grups. 8 van ser significativament menors en els exposats i 2 significativament més elevats. Després d'ajustar un model de regressió, 4 marcadors (CXCL11, TARC (CCL17), CRP, TRAIL) tenen una disminució significativa quan es comparen amb un grup control de no exposats. 	3	D
2013 Portugal	Costa S. et al.	Estudi transversal N=70	<ul style="list-style-type: none"> 35 individus exposats de departaments d'AP hospitalari i 35 controls no exposats. Estimació del temps d'exposició a partir d'aparells portàtils instal·lats a l'àrea respiratòria. Genotoxicitat avaluada a partir d'estudi de micronuclis, intercanvi de cromàtides i assaig de mutació de receptors de cèl·lules T. 	<ul style="list-style-type: none"> Els valors ambientals eren discretament superiors (0,36 ppm) als legalment estableerts (0,3ppm). Es va determinar un augment significatiu de MN i IC, però no de l'assaig de mutacions. L'edat es correlacionava amb IC i amb MN però en aquest darrer cas, sense significació estadística. 	3	D
2012 Finlandia	Siew SS. et al.	Estudi cohorts N=1,2 . 10 ⁶	<ul style="list-style-type: none"> Dades obtingudes del cens poblacional i el registre de càncer finés. Es va utilitzar la matriu d'exposició finesa per estimar l'exposició laboral, en intervals de cinc anys. Els van considerar dues categories d'exposició: Baixa: 0,1-0,9 ppm-any i Alta: > 1,0 ppm-any. 	<ul style="list-style-type: none"> Només dues ocupacions, els treballadors de parquets i terres i els envernissadors, tenien exposicions elevades. No es va trobar associació entre exposició a FA i cap tipus histològic de carcinoma nasal ni nasofaringi. El risc de carcinoma pulmonar s'associava de manera feble, però significativa amb l'exposició a FA (RR: 1,18; 95% IC1,112-1,25) L'hàbit tabàquic es va mostrar com un factor de confusió del carcinoma pulmonar. 	2+	C
2013 Eslovàquia	Musak L. et al.	Estudi transversal (N=105)	<ul style="list-style-type: none"> Treballadors d'un hospital universitari i set hospitals regionals. Per avaluar FA es van monitoritzar els anatomopatòlegs amb un grup de control de 250 individus, sense cap tipus d'exposició. Qüestionari de variables laborals i sociodemogràfiques Mesures d'aberracions cromosòmiques totals, aberracions en cromàtides i aberracions cromosòmiques, en mostra de sang perifèrica. 	<ul style="list-style-type: none"> Concentració ambiental de 0,32 mg/m³, mesurada amb un any d'anterioritat. 	3	D
2012 Revisió	Checkoway, H et al.	Revisió bibliogràfica (N=39)	<ul style="list-style-type: none"> Resum de la literatura publicada a la base de dades PubMed de 1966 a 2012, classificada segons el disseny i la població de l'estudi. Els llisten 1441 articles, 126 parlen de formaldehid versus malaltia limfohematològica. S'inclouen a la revisió final 39 articles: 22 estudis de cohorts + 17 casos-controls. 	<ul style="list-style-type: none"> No hi ha proves epidemiològiques consistents o fortes que el formaldehid estigué causalment relacionat amb cap malaltia limfo-hematològica. Hi ha proves epidemiològiques insuficients per donar suport a una relació causal entre l'exposició a formaldehid i la leucèmia, inclosa la leucèmia mieloide. No troben cap prova clara d'un risc excessiu de leucèmia o leucèmia mieloide en qualsevol estudi gran i ben dirigit. L'absència de mecanismes toxicològics establerts debilita encara més els arguments de causalitat. 	2 +	B

TAULA 1 (continuació)

Resum dels estudis inclosos a la revisió bibliogràfica. Revisió efectuada amb l'objectiu d'actualitzar l'evidència dels efectes del formaldehid sobre la salut dels treballadors, especialment en professionals sanitaris, i practicada durant el mes de gener de 2016.

2010 Itàlia	Bono R. et al.	Quasi experimental (N=44)	<ul style="list-style-type: none"> Treballadors de serveis d'AP potencialment exposats a FA. Estudiants i treballadors no exposats com a grup control. Es va recollir una mostra ambiental de 8 h/dia per cada un dels treballadors. Qüestionari de variables laborals i sociodemogràfiques recollit al final de la jornada. Mesures ambientals individuals obtingudes a nivell respiratori de cada treballador. Mostra sanguínia a cada treballador al final de la jornada laboral i posterior anàlisi d'adductes de DNA. Els treballadors es van classificar en tres grups: personal treballador en "àrees de reducció" (dilució?) , treballadors en altres àrees de laboratori i grup control. 	<ul style="list-style-type: none"> L'exposició del treballadors en "àrees de reducció" és significativament superior a la dels dos altres grups. El número d'adductes (M1dG) va ser significativament superior en el personal més exposat a FA, un cop ajustat per edat, sexe i tabaquisme. Els autors conclouen que un percentatge significatiu de patòlegs (50%) estan sobreexposats a FA ambiental. L'exposició a FA ambiental s'associa amb un increment significatiu del nombre d'adductes (M1dG), que s'han associat -en estudis animals- al desenvolupament de Ca. pulmonar. 	1-	B	
2010 USA	Goldstein B.	Revisió no sistemàtica	<ul style="list-style-type: none"> Revisa i analitza l'evidència hematològica i toxicològica potencial del formaldehid com a causa del càncer hematopoètic en humans, tal i com el classifica la IARC. 	<ul style="list-style-type: none"> Existeixen discrepàncies entre els resultats obtinguts a nivell experimental en ratolins exposats a dosis altes de formaldehid (no es detecten alteracions geno-hematòtiques) enfront als resultats obtinguts en treballadors xinesos exposats a altes dosis (genotoxitat en les cèl·lules vermelles circulants). Les discrepàncies poden ser per la diferència d'espècies i per possible alteracions en els precursores de les cèl·lules mieloides de la mucosa nasal dels humans. Es probable que FA sigui un leucemògen per a humans (associació amb alteracions cromosòmiques i possible efecte pancitopènic), però no existeix un clar mecanisme- que sigui reproduïble i que expliqui la relació entre l'exposició inhalatòria al formaldehid i les alteracions genotòxiques de les cèl·lules mares de la medul·la óssia responsables de la LMA. No existeixen dades epidemiològiques que puguin establir una relació de causalitat, ni tampoc relacions en quant a dosis d'exposició ni temps de latència per la leucèmia. Actualment no existeix evidència suficientment robusta per considerar el FA com a leucemògen humà, tal com el classifica la IARC. 	4	D	
2015 USA-Xina	Lan Q. et al.	Estudi transversal (n=94)	<ul style="list-style-type: none"> 43 treballadors amb exposició a FA i 51 controls, sense exposició prèvia a altres tòxics o cancerígens industrials. Estudi d'aneuploidies cromosòmiques de cultius de cèl·lules mieloides Exposició mesurada amb captadors individuals durant una jornada sencera i un període de tres dies, amb càlcul de la mitjana aritmètica. Control de benzè (uri) 	<ul style="list-style-type: none"> Augment important de monosomies 1,5 i 7 en treballadors exposats i en menor mesura en altres cromosomes. Augment important de les trisomies del cromosoma 5 i, en menor mesura, d'altres cromosomes. Augment de tetrasomies dels cromosomes 4,5 i 17 i, en menor mesura, d'altres cromosomes. La freqüència d'aberracions cromosòmiques va ser relativament baixa en ambdós grups de treballadors. Pels autors l'estudi aporta evidència de canvis estructurals, especialment als cromosomes 5 i 7 que poden ser el mecanisme subjacent al desenvolupament de leucèmies en treballadors exposats a FA. Cal efectuar més estudis per avaluar l'efecte dosis-resposta d'aquesta relació. 	3	D	
2013 EUA	Pinkerton L. et al.	Estudi de cohorts n=11098	<ul style="list-style-type: none"> 11098 treballadors exposats a FA, al menys durant tres mesos, en empreses manufactureres. Analisi dels registres de mortalitat oficials i càlcul de la taxa de mortalitat estandarditzada. L'estudi no controla una possible exposició a altres productes tòxics. 	<ul style="list-style-type: none"> Exposició mitjana de 3,3 anys i un temps de 39,4 a. fins a la primera exposició. 8 morts per ELA, dades superposables a les de població no exposada. No s'evidencia cap relació entre exposició professional a FA i mortalitat per ELA. 	2	C	

a.Localització. b. Grandària de la mostra c: Nivell d'evidència d: Grau de recomanació.