

## **TOXICOLOGIA DEL FORMALDEHIDO: Criterios actuales**

---

**E. GONZALEZ FERRADAS**

Gabinete Técnico Provincial  
MURCIA

---

### **INTRODUCCION**

Desde la obtención e inicial utilización industrial del formaldehído —a finales del pasado siglo— se ha reconocido su carácter irritante sobre las vías respiratorias, mucosa ocular y efectos dermatotóxicos, pero recientemente se ha potenciado el interés del estudio toxicológico del producto al detectarse la generación de carcinomas nasales en ratas sometidas a elevadas concentraciones del contaminante en aire durante dilatados períodos de tiempo (1,2). Las repercusiones del mismo sobre los seres humanos ha suscitado una intensa polémica, enfrentando criterios diametralmente opuestos entre sectores científicos, industriales, administrativos y consumidores; así, la comunidad científica propone considerar como "sospechosa de producir cáncer en los seres humanos toda sustancia capaz de provocar la enfermedad en alguna especie animal" (3); por el contrario, la OSHA —Organismo de la administración USA, dedicado a la prevención de accidentes y enfermedades profesionales— se ha opuesto a la revisión de las concentraciones legales exigidas en ambientes laborales, argumentando que "la información sobre el metabolismo y farmacocinética de un producto químico es actualmente de muy poco valor práctico para clasificarlo como cancerígeno laboral" (4).

Por todo ello, se ha juzgado de interés realizar una prospección bibliográfica de lo publicado en el último quinquenio tratando de recopilar y sistematizar los criterios más aceptados sobre la toxicología de este importante producto, exponiéndose aquí una síntesis de los aspectos referentes a sus características mutagénicas y carcinogénicas. Una información más amplia se recoge en una monografía de próxima publicación (5).

## ANTECEDENTES

El efecto mutagénico del formaldehído sobre algunas células no humanas —“in vitro”— es conocido desde hace varias décadas, investigándose desde entonces la posibilidad de que dicho efecto se produzca “in vivo” y, a su vez, discernir si evoluciona hacia la carcinogénesis en animales y seres humanos, pero los ensayos llevados a cabo con anterioridad a 1.979 no confirmaron incidencias significativas; así, cabe destacar, entre otros, el estudio llevado a cabo por Horton y cols (6), especialmente diseñado para discernir el efecto del producto en ratones a elevadas concentraciones y amplios períodos de exposición, no observándose la génesis de tumores. Tampoco Rush y cols (7) detectan actividad cancerígena en ratas, ratones, hamster y monos a concentraciones de 0.2, 1.0 y 3 ppm durante 22 horas/día, 7 días/semana y 26 semanas.

Las prospecciones epidemiológicas llevadas a cabo en 1.974 por Moss y Lee (8) —en la industria textil— y en 1.979 por Decoufle (9) —en la manufactura de pieles— no condujeron a resultados concluyentes, ya que aunque parece existir mayor incidencia de cáncer en boca y faringe, no puede asociarse al formaldehído por la diversidad de sustancias presentes.

El Chemical Industries Institute of Toxicology (CIIT) de USA inicia en Junio de 1.978 un estudio toxicológico con ratas Fischer 344 y ratones B6 C 3 F 1, exponiendo grupos de 240 animales a concentraciones de 0 —control—, 2, 5.6 y 14.3 ppm de formaldehído en aire, en períodos de 6 horas/día y 5 días/semana, durante 24 meses, seguido de un período de observación de 6 meses —sin exposición—; los resultados más significativos encontrados en ratas fueron los siguientes (1,10):

- 1.- No hay diferencias apreciables entre sexos.
- 2.- Se observan pérdidas de peso tanto más pronunciadas cuanto mayor es la concentración ensayada.
- 3.- La severidad y extensión de las lesiones en el epitelio nasal están relacionadas con la dosis —concentración x tiempo de exposición—.
- 4.- A 2 ppm se observa la aparición progresiva de displasia epitelial y metaplasia escamosa en las zonas interiores próximas a los orificios nasales. Tres meses después de finalizar el ensayo —mes 27— se detecta una recuperación respecto a la frecuencia de la metaplasia.
- 5.- A 5.6 ppm se extienden las lesiones antes comentadas a zonas más profundas de la cavidad nasal, observándose al acabar el ensayo dos casos de carcinomas escamosos.

- 6.- A 14.3 ppm se incrementa la severidad y extensión de las lesiones respecto a la concentración anterior. A los 12 meses se detectan las primeras manifestaciones cancerígenas, aumentando desde entonces la frecuencia de afectados hasta alcanzar 103 animales al finalizar el ensayo.

Con respecto a los ratones, se observa:

- 1.- Las hembras presentan mayores tasas de supervivencia que los machos.
- 2.- No se detectan pérdidas de peso para los diferentes niveles de exposición respecto a los del grupo control.
- 3.- No hay alteraciones significativas en los expuestos a 2 ppm.
- 4.- Comparativamente con las ratas, a 5.6 ppm hay pocos animales afectados por displasia o metaplasia del epitelio nasal.
- 5.- A 14.3 ppm se contabilizaron numerosas muertes, aparentemente ocasionadas por las heridas sufridas como consecuencia de frecuentes luchas entre ellos. A los 24 meses, la mayoría presentan displasia y metaplasia, detectándose dos casos de carcinomas nasales de morfología similar a los de las ratas.

Un estudio similar realizado en la Universidad de Nueva York con ratas Sprague—Dawley condujo a resultados similares a los encontrados por el CIIT (2).

## ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS CON POBLACIONES HUMANAS

Como es sabido, la epidemiología humana es uno de los sistemas de investigación toxicológica más utilizados; no obstante, estos estudios presentan numerosas dificultades relacionados con las características de la muestra, información disponible, elaboración y tratamiento de resultados.

A raíz de la evidencia de carcinogénesis del formaldehído en animales de experimentación, se realizaron una serie de prospecciones epidemiológicas sobre la mortalidad de poblaciones presumiblemente expuestas al compuesto, entre las que se destacan las publicadas por Walrath y Fraumeni (11) —sobre una población de 1077 embalsamadores—, Fayerweather y cols (12) —sobre 494 trabajadores de industrias de obtención del compuesto— y, más recientemente (1.984), por Acheson (13) —sobre un colectivo de 7.680 personas—. Hileman (14) indica que el National Cancer Institute de USA completará en 1.985 un estudio de las historias clínicas de 17.000 tra-

bajadores expuestos. La evaluación conjunta de los estudios publicados hasta la fecha permite extraer las consideraciones siguientes:

- 1.- No se observan incrementos de fallecimientos provocados por enfermedades respiratorias. En la mayoría de los estudios las mortalidades relativas por esta causa resultan inferiores a las medias de las poblaciones de control.
- 2.- No se detectan incidencias significativas de tumores en las vías respiratorias superiores.
- 3.- Aunque Walrath y Fraumeni detectan algunos casos de tumores cutáneos superiores a la media del control —PMR = 253—, no se ha constatado en los demás estudios publicados.

### **CRITERIOS MAS ACEPTADOS SOBRE LOS MECANISMOS DE DEFENSA BIOLÓGICA Y ACTUACIONES CITOTÓXICAS.**

El estudio de los resultados publicados por el CIIT y la Universidad de Nueva York, complementado con otras investigaciones, ha permitido disponer de información de partida respecto a los mecanismos de defensa y citotóxicos en los animales superiores, cuyos criterios más aceptados se indican en la figura 1.

### **BIOQUÍMICA Y METABOLISMO**

El formaldehído es un producto metabólico producido en la mayoría de los seres vivos, siendo, además, un precursor o ingrediente vital en la síntesis de sustancias bioquímicas esenciales para los mamíferos y, por ende, para el hombre, entre los que destacan:

- 1.- Síntesis de purina, timina, histidina y serina (15)
- 2.- Está implicado en el metabolismo de los lípidos (16).

En pequeñas dosis es rápidamente metabolizado —en el hígado y por eritrocitos—, estimándose un tiempo medio de reacción no superior a 1,5 minutos (17). Luwak—Man (18) y Kendal—Ramanathan (19) observan que la metabolización puede realizarse *in vitro* con preparados de hígado, produciéndose la dismutación del compuesto en metanol y ácido fórmico. Según Malorny y cols (20), los eritrocitos —*in vitro*— oxidan rápidamente el compuesto, no descartando la capacidad metabólica de otros tejidos.

El mecanismo bioquímico más aceptado está constituido por las etapas siguientes (Figura 2) (17,21):

- 1.- Formación de un hemiacetal con la glutatión —GSH—.
- 2.- Oxidación del anterior con la enzima formaldehído—deshidrogenasa, (FDH), actuando el dinucleótido de nicotinamida y de adenina —coenzima— (NAD) como aceptor de hidrógeno.
- 3.- Hidrólisis, que conduce a la formación de ácido fórmico.
- 4.- Eliminación del ácido —como formiato— por la orina y oxidación de éste a dióxido de carbono —eliminándose por vía respiratoria—.

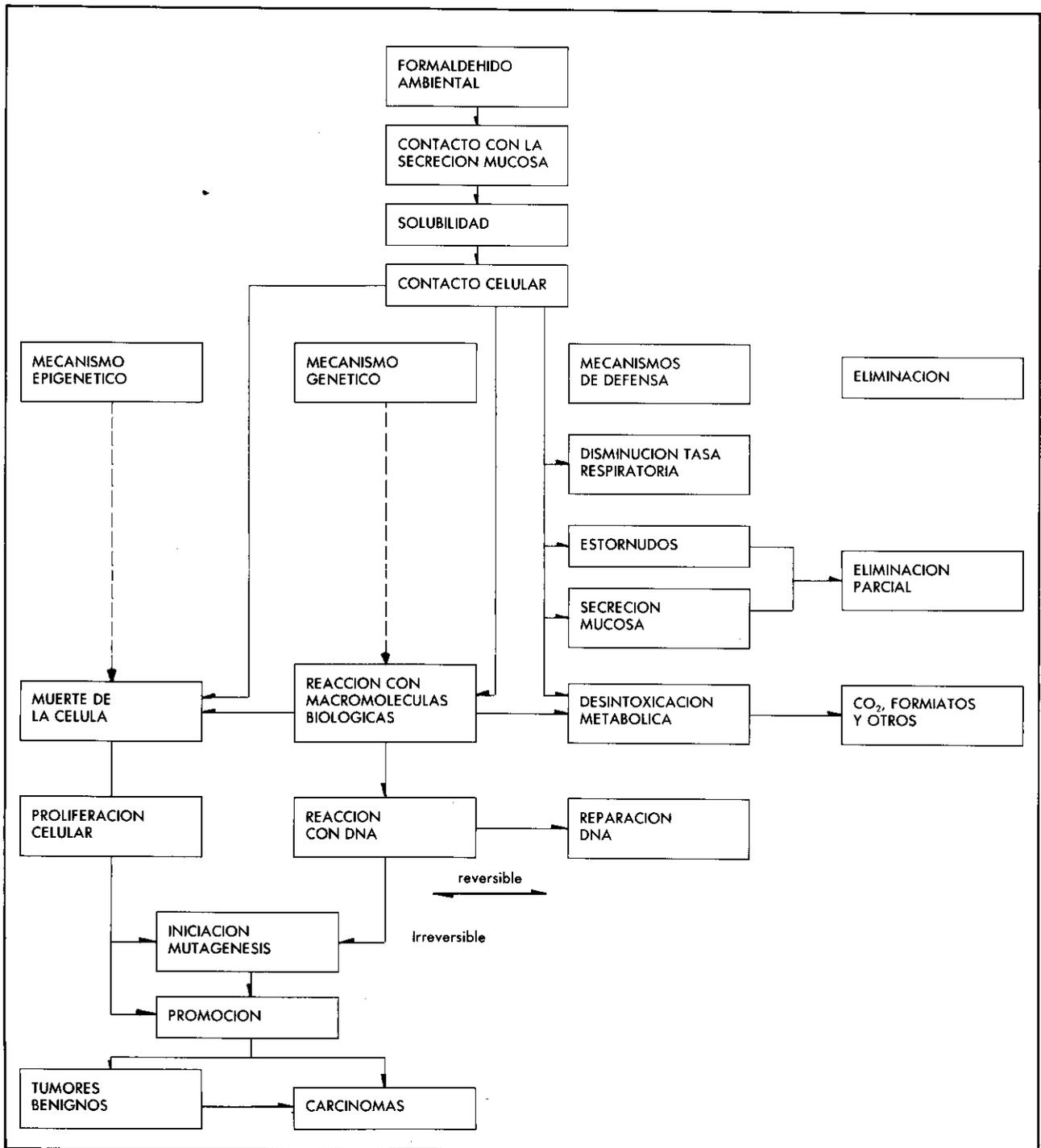
Desde el punto de vista cuantitativo, Heck y cols. (22) estudian el metabolismo del compuesto, marcado con <sup>14</sup>C, inhalado por ratas a niveles de 0,63 y 13,3 ppm durante 6 horas, analizando la orina, heces y aire exhalado hasta 70 horas después de la exposición, momento en el que se procede al sacrificio de los animales. Las conclusiones más significativas del estudio fueron las siguientes:

- 1.- Los porcentajes de eliminación son independientes de la concentración y, por consiguiente, de la dosis.
- 2.- La principal vía de excreción es la respiratoria —40%—, seguida de la urinaria —17,5%— y heces —4,2%—.
- 3.- Al cabo de las 70 horas siguientes a la finalización del ensayo permanece en los tejidos el 37% de la dosis.

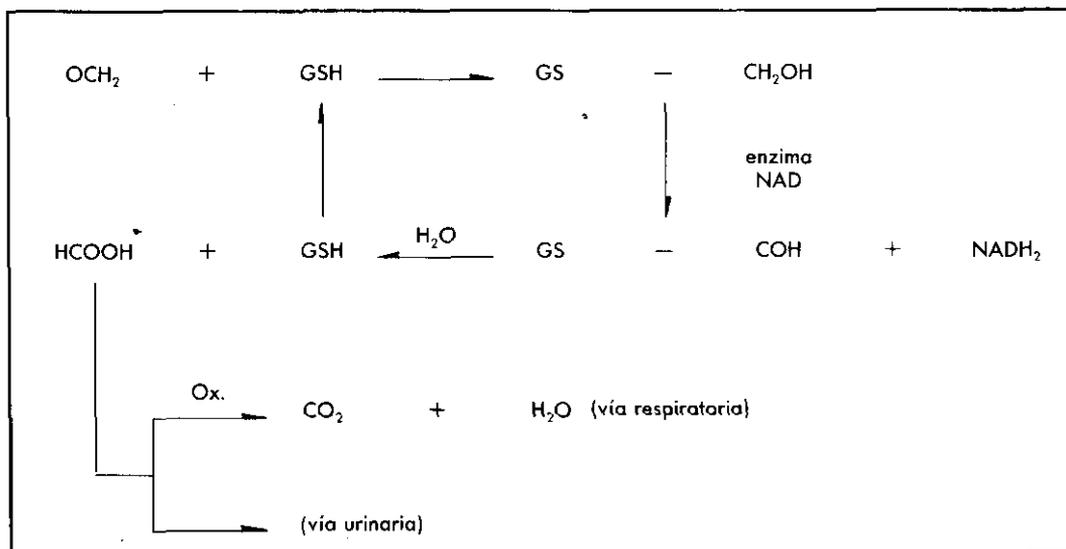
### **OTROS MECANISMOS DE DEFENSA**

El fluido mucoso, constituido por agua —95%—, glicoproteínas —0,5 al 1%—, proteínas libres, sales minerales y otros minerales, constituye una barrera primaria a la actuación del formaldehído; la elevada superficie de la cavidad nasal, impregnada con la mencionada secreción propicia:

- 1.- La absorción del compuesto; en este sentido, Eagle (23) encuentra retenciones del 95 al 100% en el tracto respiratorio superior de perros sometidos a concentraciones de 150 y 350 ppm.
- 2.- La elevada reactividad del formaldehído con los grupos amino de las proteínas contenidas en la secreción evita la difusión del tóxico hacia la capa epitelial (24).
- 3.- La eliminación frecuente del flujo mucoso permite la expulsión parcial del compuesto, aunque parece existir un comportamiento diferente en función de la dosis, esto es, al iniciarse la exposición aumenta la secreción pero se inhibe progresivamente (25).



**Figura 1.-** Diagrama esquemático de las defensas biológicas y posibles actuaciones citotóxicas del formaldehído.



**Figura 2.-**  
Metabolización del formaldehído

La función ciliar no se ve afectada a bajas concentraciones, pero de 5 a 10 ppm se produce una estimulación inicial seguida de una rápida inhibición, provocando ciliastasis como consecuencia de la actuación tóxica sobre las células epiteliales (26). La estimulación —a través de un mecanismo sensorial y reflejo— provoca estornudos, y en los roedores disminuye la tasa respiratoria. Respecto a este último aspecto, se ha comprobado que en los ratones la disminución es más pronunciada y sostenida que en las ratas, de manera que en idénticas condiciones ambientales se duplica la dosis de formaldehído absorbida por los últimos respecto a la de los primeros (27,28); según Swenberg y cols (28) esta diferencia de comportamiento puede explicar la diferente incidencia de carcinomas en dichas especies.

El mecanismo respiratorio en los roedores es obligatoriamente nasal, por el contrario, en los seres humanos puede ser nasal y/o bucal, así pues el sistema que reduce la tasa respiratoria en los primeros puede verse mermado, e incluso no manifestarse en el hombre, por ello, Clary (29) aconseja la utilización de primates como animales de experimentación, cuyo comportamiento resulta más representativo con fines de extrapolación. No obstante, la capacidad decisoria del ser humano ante la iniciación de procesos irritativos debe considerarse como un "mecanismo voluntario de defensa".

### MECANISMOS CITOTOXICOS:

Como es sabido, la iniciación de la mutagénesis provocada por productos químicos —etapa necesaria aunque no suficiente para la génesis, de procesos cancerígenos—, se verifica a través de un mecanismo genético, epigenético o mixto. El mecanismo genético se inicia a través de la reacción del compuesto con el DNA. La reactividad del formaldehído con las aminas se traduce bioquímicamente en una notable actividad sobre ácidos nucleicos, histonas, proteínas y aminoácidos, a través de enlaces metilénicos entre dichas sustancias produciéndose derivados metilados reversibles:



que pueden progresar hacia la formación de compuestos irreversibles:



Si en algunas de las reacciones anteriores participa el DNA puede iniciarse el mecanismo que conduce a cambios genéticos al interferir en el proceso normal de replicación.

Se estima que las posibilidades enlazantes del formaldehído con el DNA se verifica durante la replicación de la misma o bien sobre la macromolécula desnaturalizada

(Auerbach (30) indica que no se verifica la reacción con el DNA nativo como consecuencia de la estabilidad del mismo).

Los resultados experimentales sobre algunas células animales y humanas *in vitro* parecen demostrar la genotoxicidad del producto, pero es de interés señalar que la actuación se verifica a partir de ciertos niveles de concentraciones; así, Goldmacher y cols (31) han comprobado efectos mutagénicos en linfoblastos diploides humanos a concentraciones superiores a 130  $\mu$ M. Kreiger y Garry (32) encuentran efectividad en el intervalo 0,1 y 50  $\mu$ g/ml, aumentando la severidad de la respuesta a partir de 10  $\mu$ g/ml. Ross y Shipley (33) detectan interacciones DNA—proteínas e inhibición de la síntesis del DNA en células de ratones a concentraciones superiores a 150  $\mu$ M.

En el mecanismo epigenético el producto daña los tejidos provocando la muerte de las células y, ante esto, la respuesta biológica tiende a la regeneración tisular mediante una rápida proliferación de las mismas. La administración prolongada del tóxico estimula el mecanismo de replicación del DNA en las células afectadas y al existir posibilidad de error en dicho proceso puede generarse una mutación espontánea. Así pues, el mecanismo epigenético no implica la reacción del tóxico con el DNA, sino que se verifica a través de una sobrecarga en la secuencia normal de regeneración, manifestándose a partir de un nivel de exposición capaz de dañar los tejidos; esto presupone la existencia de una frontera en la dosis por debajo de la cual no se inicia la mutagenesis. Por el contrario, el mecanismo genético puede, en teoría, verificarse a cualquier nivel de exposición, aunque, como se indicó anteriormente, existen evidencias experimentales que sugieren la necesidad de superar ciertas dosis para provocar la genotoxicidad. Los resultados del CIIT parecen más acordes con el mecanismo epigenético; en efecto (34):

- 1.- A concentraciones de 0,5 y 2 ppm en ratas y 0,5, 2 y 6 ppm en ratones, expuestos durante 3 días, no se detectan incrementos significativos de la velocidad de proliferación celular. Como indicó anteriormente, a estas concentraciones no se observa la aparición de carcinomas.
- 2.- Por el contrario, a concentraciones de 6 y 15 ppm en ratas y 15 ppm en ratones se multiplica la velocidad de proliferación celular por factores de 20, 10 y 8 respectivamente. Este hecho coincide con la aparición de carcinomas al cabo de dilatados períodos de tiempo.

Las opiniones más generalizadas preconizan que la

actuación citotóxica del producto se verifica a través de un mecanismo múltiple—genético y epigenético— (29), pero en todo caso, parece probable la existencia de un umbral de seguridad, supuesto apoyado en los comentarios recogidos anteriormente y por el carácter endógeno del producto, lo que implica disponer de mecanismos metabólicos del control que propician la reversibilidad de la reacción del tóxico con el DNA; en este sentido, Schreiber y cols. (35) observan que las metaplasias inducidas por benzopireno y formaldehído son morfológicamente muy similares pero mientras que las producidas por el primero progresan después de la exposición, las del segundo eran rápidamente reversibles, lo que parece implicar un comportamiento bioquímico diferente.

Finalmente, otras líneas de investigación han tratado de discernir la posibilidad de considerar al formaldehído como iniciador, promotor o cancerígeno total, mediante aplicaciones tóxicas sobre ciertos tipos de ratones que resultan sensibles a la carcinogénesis cutánea. Spangler y Ward (36) y Krivanek y cols (37) concluyen indicando que el producto no es iniciador ni cancerígeno total, pero mientras que los primeros sugieren que existe una ligera posibilidad de considerarlo promotor —al detectar un pequeño número de tumores benignos—, Krivanek y cols tampoco lo consideran promotor.

## CONCLUSIONES

- 1.º A elevadas concentraciones y dilatados tiempos de exposición el formaldehído provoca cáncer nasal en ratas.
- 2.º Las prospecciones epidemiológicas sobre poblaciones laborales expuestas al producto durante amplios períodos de tiempo no han proporcionado incidencias significativas en cuanto a fallecimientos provocados por enfermedades cancerígenas.
- 3.º Los mecanismos citotóxicos más aceptados son tanto genéticos como epigenéticos. No obstante parece existir una dosis de seguridad; por debajo de la misma no se manifiestan citotoxicidad. En otras palabras, los seres vivos disponen de mecanismos de defensa primaria y biológica que permiten la eliminación y rápida metabolización del producto.
- 4.º En las investigaciones llevadas a cabo hasta ahora, no se han detectado características iniciadoras o cancerogenicidad total del formaldehído, solo parece existir una ligera posibilidad de considerarlo promotor, pero en todo caso, de tumores benignos.
- 5.º En las diversas ponencias y reuniones monográficas

celebradas sobre el tema se recomienda la realización de nuevos estudios epidemiológicos, seguimientos de poblaciones generales y laborales expuestas e investigaciones animales con primates, cuyas características permitirían mayor fiabilidad de extrapolar a los seres humanos.

\* \* \*

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Swenberg, J.A.; Kern, W.D.; Mitchell, R.L.; Gralla, E.J. y Pavkov, K.L.; *Cancer Res.* 40, 3398—3401 (1980)
- 2.- Albert, R.T.; Sellakumer, A.R.; Laskin, S.; Kuschner, M.; Nelson, N y Snyder, C.A.; *J. Nat. Cancer Inst.* 68, 597—603 (1982)
- 3.- *Formaldehyde Panel: Report of the Federal Panel on Formaldehyde. National Toxicology Program. U.S.A. Noviembre (1980)*
- 4.- OSHA. *Fed. Register* 45, 5002. 25 de Enero (1980)
- 5.- González, F.E.; *Formaldehido: Toxicología e Impacto Ambiental Ed. Fundación MAPFRE. Madrid. En prensa.*
- 6.- Horton, A.W.; Tye, R. y Stemmer, K.L.; *J. Nat. Cancer Inst.* 30, 31—40 (1963)
- 7.- Rush, G.M.; Bolte, H.F. y Rinehart, W.E.; *A 26—week Inhalation Toxicity Study with Formaldehyde in the Monkey, Rat and Hamster. En: Formaldehyde Toxicity. Gibson, J.E.; Hemisphere Pu. Co. Washington (1983).*
- 8.- Moss, E y Lee, W.R.; *Brit. J. Ind. Med.* 31, 224 (1974)
- 9.- Decoufle, P.; *Arch. Environ. Health.* 34, 33 (1979)
- 10.- Kern, W.D.; Donofrio, D.J. y Pavkov, K.L. *The Chronic Effects of Formaldehyde Inhalation in Rats and Mice: A Preliminary Report. En: Formaldehyde Toxicity. Gibson, J.E. Hemisphere Pu. Co. Washington. (1983)*
- 11.- Walrath, J. y Fraumeni, J.F.; *Proportionate Mortality among New York Embalmers. En: Formaldehyde Toxicity. Gibson J.E. Hemisphere Pu. Co. Washington. (1983)*
- 12.- Fayerweather, W.E.; Pell, S. y Bender, J.R.; *Case Control Study of Cancer Deaths in Du Pont Workers with Potential Exposure to Formaldehyde. En: Formaldehyde: Toxicology—Epidemiology Mechanisms. Clary—Gibson—Waritz. Marcel Dekker, Inc. Nueva York (1983)*
- 13.- Acheson, E.D.; *Lancet* 1, 611—616 (1984)
- 14.- Hileman, B.; *Environ. Sci. Technol.* 16, 543A—547A. (1982)
- 15.- Heck, H.d'A.; *Chem. Ind. Inst. Toxicol. Activities*, 2,3—7 (1982)
- 16.- Van Dijken, J.P., Otto, R. y Harder, W.; *Arch. Microbiol.* 106, 221—226 (1975)
- 17.- Strittmatter, P. y Ball, E.G.; *J. Biol. Chem.* 213, 445—461 (1955)
- 18.- Lutwak—Mann, C.; *Biochem. J.* 32, 1364—1374 (1938)
- 19.- Kendal, L.P. y Ramanathan, A.N.; *Biochem. J.* 52, 430—438 (1950)
- 20.- Malorny, R. Rietbrock, N. y Scheneider, M.; *Naunyn Schmiedeborg Arch. Exp. Pathol Pharmacol.* 250, 419—436 (1965)
- 21.- Goodman, J.I. y Tephy, T.R.; *Biochim. Biophys. Acta* 252, 489—505 (1971)
- 22.- Heck, H. d'A.; Chin, T.Y. y Schmitz, M.C.; *Distribution of (<sup>14</sup>C) Formaldehyde in Rats after Inhalation Exposure. En: Formaldehyde Toxicity. Gibson J.E.; Hemisphere Pu.Co. Washington (1983)*
- 23.- Eagle, J.L.; *Arch. Environ. Health*, 25, 119—124 (1972)
- 24.- Morgan, K.T. *Am Rev. Respir. Dis.* 127, 166 (1983)
- 25.- Andersen Ib. y Molhabe, L; *Controlled Human Studies with Formaldehyde Toxicity. Gibson, J.E. Hemisphere Pu.Co. Wasngington (1983)*
- 26.- Morgan, K.T. *Fundam. Appl. Toxic.* 4, 58—68. (1984)
- 27.- Barrow, C.S.; Steinhagen, W.H. y Chang, J.C.F.; *Formaldehyde Sensory Irritation. En: Formaldehyde Toxicity. Gibson, J.E. Hemisphere. Pu.Co. Washington (1983)*
- 28.- Swenberg, J.A.; Gross, B.A.; Randall, H.W. y Barrow, C.S.; *The Effect of Formaldehyde Exposure in Citotoxicity and Proliferation. En: Formaldehyde: Toxicology—Epidemiology. Mechanims. Clary—Gibson—Waritz. Marcel Dekker, Inc. Nueva York (1983)*
- 29.- Clary, J.J.; Gibson, J.E. y Waritz, R.S.; *Formaldehyde: Toxicology—Epidemiology Mechanims. Marcel Dekker. Inc. Nueva York. (1983).*
- 30.- Auerbach, C.; Moutschen—Dahmen, M. y Moutschen, J.; *Mutat. Res.* 39, 317—362 (1977)
- 31.- Goldmacher, V.S.; Temcharoen, P. y Thilly W.G. *En: Formaldehyde: Toxicology—Epidemiology Mechanims. Clary—Gibson—Waritz. Marcel Dekker. Inc. Nueva York. (1983)*
- 32.- Kreiger, R.A. y Garry, V.F. *Mutat. Res.* 120, 51—55 (1983)
- 33.- Ross, W.E. y Shipley, N.; *Mutat. Res.* 79, 277—283 (1980)
- 34.- Swenberg, J.A.; Gross, E.A.; Martin, J. y Popp, J.A.; *Mechanims of Formaldehyde Toxicity En: Formaldehyde Toxicity. Gison J.E. Hemisphere Pu.Co. Washington, (1983)*

- 35.- Schreiber, H.; Bibo, M.; Wield, G.L.; Sacomanno, G. y Netteshein, P.; *Acta Cytol.* 23, 496-503. (1979)
- 36.- Spangler, E.F. y Ward, J.M.; *Skin Initiation/Promotion Study with Formaldehyde*. En: *Formaldehyde: Toxicology-Epidemiology Mechanisms*. Clary Gibson-Waritz. Marcel Dekker, Inc. Nueva York (1983)
- 37.- Krivanek, N.D.; Chromey, N.C. y McAlack, J.W.; *Skin Initiation/Promotion Study With/Formaldehyde in CD-1 Mice*. En: *Formaldehyde: Toxicology-Epidemiology Mechanisms*. Clary-Gibson-Waritz. Marcel Dekker, Inc. Nueva York. (1983).

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo forma parte de una monografía becada por la Fundación MAPFRE a quien deseo agradecer el estímulo y facilidades dadas.