



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

BIOMARCADORES PARA LA VIGILANCIA MÉDICA OCUPACIONAL A FORMALDEHÍDO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Marisol Margarita Villadiego Molinares

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología
Bogotá, Colombia
2022

Biomarcadores para la vigilancia médica ocupacional a formaldehído: Una revisión sistemática de la Literatura

Marisol Margarita Villadiego Molinares

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Toxicología

Director (a):

MsC David Andrés Combariza Bayona

Codirector (a):

MsC Juan Pablo Alzáte Granados

Línea de Investigación:

Identificación de biomarcadores en población humana expuesta a sustancias químicas.

Grupo de Investigación:

Toxicología Ambiental y Ocupacional- TOXICAO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología

Bogotá, Colombia

2022

Defiende tu derecho a pensar, porque incluso pensar de manera errónea es mejor que no pensar.

Hipatia

A mi madre por siempre impulsarme a ser mejor cada día

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Marisol Margarita Villadiego Molinares

Fecha 10/09/2022

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia y a la Maestría en Toxicología por permitirme vivir este momento de mi vida, a mis estimados docentes por sembrar conocimiento y fortalecer mi estructura de pensamiento.

A mis padres por siempre apoyarme a ser una mujer fuerte, valiente e intelectual; a mi Santy por motivarme a ser cada día mejor, porque mi mejor forma de enseñarte hijo es a través de mi ejemplo. A mis abuelos Maga, Oscar y Margarita por consentirme el alma.

A mi esposo Julio Cesar por su paciencia, motivación, gracias por ser tan condescendiente, por cocinarme para que yo me adentrara al mundo del Formaldehído.

A mis amigas (Aleja, Karencilla, Luchi y Eli) por siempre estar allí y ser mi polo a tierra en todos los momentos.

A mis profes David y Juan Pablo por su apoyo y perseverancia

Resumen

Título: Biomarcadores para la vigilancia médica ocupacional a formaldehído: Una revisión sistemática de la Literatura

INTRODUCCIÓN: El formaldehído (FA) es una sustancia química clasificada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), como una sustancia grupo I, lo que significa que se ha confirmado que es capaz de originar cáncer en los seres humanos. Se ha identificado como causante de cáncer nasofaríngeo, leucemia mieloide aguda y cáncer sinusoidal, adicionalmente se conoce como genotóxica, mutagénica y sensibilizante de piel y vías áreas. Esta es una sustancia utilizada ampliamente en diferentes ambientes laborales, principalmente en ambientes hospitalarios y en la industria, por sus propiedades como conservante, biocida y producto intermedio para la fabricación de láminas, resinas y madera. Conociendo sus efectos nocivos a la salud es imperativo realizar vigilancia médica sobre los trabajadores a través del control y seguimiento de mediciones ambientales y adicionalmente, un examen médico ocupacional acompañado de biomarcadores que permitan monitorizar de cerca la exposición y así mismo alertar posibles efectos reversibles en salud; sin embargo, aunque se han hecho muchos esfuerzos e investigaciones para identificar uno o varios biomarcadores que permitan monitorear a los trabajadores expuestos, los resultados de la evidencia generada presentan amplias diferencias, lo cual lleva a una situación confusa a la hora de tomar decisiones en la vigilancia ocupacional.

OBJETIVO: Revisar de manera sistemática la evidencia disponible para evaluar los diferentes biomarcadores aplicables en la vigilancia médica ocupacional de la exposición a formaldehído

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda en las bases de datos EMBASE, LILACS, MEDLINE, CHOCRANE LIBRARY, PUBCHEM, así como una búsqueda manual a partir de las referencias de los artículos seleccionados y búsqueda en base de datos OPENGREY con las palabras clave formaldehído, monitoreo biológico, exposición ocupacional, y los términos MESH Formaldehyde, biological monitoring, biomarkers, occupactional exposure, DNA adducts, protein adducts, antibodies, genotoxicity. Se incluyeron artículos desde enero de 2000 hasta octubre 2020. Se realizó una estrategia de dos pasos. En primer lugar, la lectura de resumen y primera selección de artículos para revisión completa; en segundo lugar, la verificación de criterios de inclusión y exclusión de artículos seleccionados y literatura de búsqueda manual.

RESULTADOS: La búsqueda inicial arrojó 108 registros, sin embargo, solo 30 artículos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Posteriormente se realizó una calificación de cada estudio por parte de dos investigadores de manera independiente y se calificó el riesgo de sesgos por medio de la herramienta JBI. Unos de los biomarcadores más frecuentemente evaluados fueron los micronúcleos en sangre periférica, los cuales arrojaron un OR 3.21 (IC 95%: 2.39-4.04) entre los expuestos a formaldehído vs los controles, sin embargo, los estudios incluidos eran heterogéneos ($I^2=99\%$) entre sí, motivo por el cual se realizó un metanálisis de efectos aleatorios.

DISCUSIÓN: Se encontró un riesgo intermedio a alto de sesgos en todos los estudios realizados, lo que dificulta el análisis de los datos y limita contar con homogeneidad en los datos y genera alta variabilidad de cada ítem evaluado en los diferentes grupos de estudio. Además de que no se cuenta con un gold estándar para comparar los biomarcadores propuestos en cada estudio, lo que genera la dificultad de la realización de un análisis cuantitativo de los datos obtenidos. Se encontraron resultados que mostraban asociación de las alteraciones de los biomarcadores con exposición y otros estudios con resultados disímiles.

CONCLUSIONES: Es imperioso la ejecución de estudios con mejor calidad metodológica, que usen criterios estandarizados, donde haya control de las diferentes variables para minimizar el sesgo y en el cual se escojan diferentes poblaciones a nivel mundial dado que

han sido pocos países se han interesado en evaluar a su población trabajadora. Con los estudios y biomarcadores evaluados, se logra continuar confirmando que las mediciones ambientales hacen parte de la vigilancia y que no se cuenta con ningún biomarcador específico para FA.

Palabras claves: formaldehído, monitoreo biológico, exposición ocupacional

Abstract

Titulo en ingles: Biomarkers for occupational medical surveillance of formaldehyde: A systematic review of the literature.

INTRODUCTION: Formaldehyde is a chemical substance classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC), as a group I substance, which means that it has been confirmed that it is capable of causing cancer in humans. It has been identified as the cause of nasopharyngeal cancer, acute myeloid leukemia and sinusoidal cancer, it is also known as genotoxic, mutagenic and sensitizing the skin and airways. This is a substance widely used in different work environments, mainly in hospital environments and in industry, for its properties as a preservative, biocide and intermediate product for the manufacture of sheets, resins and wood. Knowing its harmful effects on health, it is imperative to medically carry out workers through control and monitoring of environmental detection and, additionally, an occupational medical examination accompanied by biomarkers that can closely monitor exposure and also alert possible reversible effects on health; However, although many efforts and investigations have been made to identify one or several

biomarkers that allow monitoring of exposed workers, the results of the evidence showed wide differences, which leads to a confusing situation when making decisions in the industry. occupational surveillance.

OBJECTIVE: To systematically review the available evidence to evaluate the different applicable biomarkers in occupational medical surveillance of formaldehyde exposure.

METHODOLOGY: A search was carried out in the EMBASE, LILACS, MEDLINE, CHOCRANE LIBRARY, PUBCHEM databases, as well as a manual search based on the references of the selected articles and a search in the OPENGREY database with the keywords formaldehyde, biological monitoring, occupational exposure, and the MESH terms Formaldehyde, biological monitoring, biomarkers, occupational exposure, DNA adducts, protein adducts, antibodies, genotoxicity. Articles from January 2000 to October 2020 were included. A two-step strategy was used. Firstly, the abstract reading and first selection of articles for full review; second, the verification of inclusion and exclusion criteria of selected articles and manual search literature.

RESULTS: The initial search yielded 108 records, however, only 30 articles met the established inclusion and exclusion criteria. Subsequently, each study was rated independently by two investigators and risk of bias was rated using the JBI tool. One of the most frequently evaluated biomarkers was micronuclei in peripheral blood, which yielded an OR 3.21 (95% CI: 2.39-4.04) between those exposed to formaldehyde vs. controls, however, the included studies were heterogeneous ($I^2=99\%$) with each other, which is why a random-effects meta-analysis was performed.

DISCUSSION: An intermediate to high risk of bias was found in all the studies carried out, which makes data analysis difficult and contributes to the difficulty of their homogeneity and the high variability of each item evaluated in the different study groups. In addition to the fact that there is no gold standard to compare the biomarkers proposed in each study, which makes it difficult to carry out a quantitative analysis of the data obtained. Results were found that showed association of biomarker alterations with exposure and other studies with dissimilar results.

CONCLUSIONS: It is imperative to carry out studies with better methodological quality, that use standardized criteria, where there is control of the different variables to minimize bias and in which different populations are chosen worldwide, given that few countries have been interested in Assess your working population. With the studies and biomarkers evaluated, it is possible to continue confirming that environmental measurements are part of surveillance and that and there is no specific biomarker for formaldehyde.

Keywords: Formaldehyde, biological monitoring, biomarkers, occupational exposure, DNA adducts, protein adducts, antibodies, genotoxicity

Contenido

	Pág.
Resumen	VI
Abstract	VIII
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Introducción	1
1. Planteamiento del problema	3
2. Justificación	7
3. Objetivos	9
3.1 Objetivo General	9
3.2 Objetivos Específicos.....	9
4. Marco teórico	10
4.1 Propiedades fisicoquímicas del FA	10
4.2 Usos del FA.....	12
4.3 Aspectos toxicológicos del formaldehído	12
4.3.1 Toxicocinética	12
4.3.2 Toxicodinámia	18
4.4 Efectos en salud.....	25
4.4.1 Agudos	25
4.4.2 Crónicos	27
4.5 Exposición ocupacional.....	30
4.6 Biomarcadores para formaldehído	33
4.6.1 Biomarcadores de exposición	33
4.6.2 Biomarcadores de efecto temprano: genotoxicidad	35
4.6.3 Biomarcadores de efecto tardío	46
4.6.4 Biomarcadores de susceptibilidad	46
5 Metodología	47
5.1 Tipo de estudio de investigación	47
5.2 Registro de protocolo	48
5.3 Estrategias de búsqueda.....	48

5.4	Criterios de inclusión	50
5.4.1	Tipos de estudios.....	50
5.4.2	Tipo de participantes	51
5.4.3	Tipo de prueba diagnóstica.....	51
5.5	Criterios de exclusión	51
5.6	Procesamiento de los datos	51
5.7	Evaluación de calidad de los estudios	52
5.8	Tipo y control de sesgos.....	53
5.9	Plan de análisis	53
5.10	Consideraciones éticas	54
6	Resultados.....	55
6.1	Resultados de la Búsqueda.....	55
6.2	Características de los estudios obtenidos	58
6.3	Sesgos de los estudios	58
6.4	Resultados de los estudios incluidos	62
6.4.1	Niveles ambientales de FA	63
6.4.2	Biomarcadores de efecto – Niveles de micronutrientes.....	67
6.4.3	Biomarcadores de efecto – Inmunitario/Hematológico	70
6.4.4	Biomarcadores de efecto – Supresor de Tumores	73
6.4.5	Biomarcadores de efecto- Genotoxicidad	74
6.4.6	Biomarcadores de susceptibilidad	86
6.4.7	Biomarcadores de exposición- Metabolitos.....	89
6.4.8	Biomarcador de exposición- Aductos.....	91
6.4.9	Metaanálisis de Micronúcleos de Sangre periférica	96
7	Discusión.....	98
7.1	Monitoreo ambiental y biomarcadores de exposición	98
7.2	Biomarcadores de efecto.....	101
7.2.1	Genotoxicidad.....	101
7.2.2	Inmunotoxicidad / Citotoxicidad	105
7.2.3	Aneuploidías y aberraciones cromosómicas	107
7.2.4	Supresor de Tumores y niveles de vitaminas.....	107
7.3	Biomarcadores de susceptibilidad	108
8	Conclusiones y recomendaciones.....	113
8.1	Conclusiones.....	113
8.2	Recomendaciones.....	114
8.3	Implicaciones en la práctica	116
8.4	Limitaciones en el estudio	116
A.	Anexo: Términos de estrategia de búsqueda.....	118
B.	Anexo: JBI CRITICAL APPRAISALCHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS-SECTIONAL STUDIES(115).....	120
C.	Anexo: Tabla de extracción de los estudios incluidos.....	121
	Bibliografía	130

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Estructura química del FA (2)	10
Figura 4-2: Representación esquemática del epitelio nasal de un mamífero y la reacción del FA con el tejido de la mucosa nasal, albumina, moco y el tejido NALT.....	14
Figura 4-3: Metabolismo del FA: por la FA deshidrogenasa dependiente de glutatión y por la aldehído deshidrogenasa(16)	17
Figura 4-4: Metabolismo secundario del FA vía tetrahidrofolato (TH4)	18
Figura 4-5: Metabolismo de FA y formación de aductos.	21
Figura 4-6: Modos de acción del FA.	25
Figura 4-7: Célula sin daño e imagen del cometa y sus partes.....	38
Figura 4-8: Esquema de formación de micronúcleos al exponerse a un agente o sustancia genotóxica.	39
Figura 4-9: Aberraciones cromosómicas de tipo estructural	41
Figura 5-1: Fases y pasos para realizar una revisión sistemática	47
Figura 6 1: Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)	55
Gráfica 6-1: Porcentaje de respuestas de los estudios evaluados.....	60
Gráfica 6-2: Proporción de estudios de acuerdo con el riesgo de sesgos.....	61
Gráfica 6-3: Forest plot	97

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Propiedades físico químicas del FA (6)(2).....	11
Tabla 4-2: Generación y degradación endógena de FA.....	16
Tabla 4-3: Mecanismos de daño del FA(22)(23)	19
Tabla 4-4: Límites permisibles establecidos por las Agencias Internacionales, ACGIH, OSHA Y NIOSH para el FA.	31
Tabla 4-5: SemafORIZACIÓN de niveles de Riesgo de contaminantes químicos.....	32
Tabla 6-1: Listado de estudios no incluidos y su razón de exclusión.....	56
Tabla 6-2: Herramienta JBI para estudios de corte transversal.....	58
Tabla 6-2: Proporción de estudios de acuerdo con el riesgo de sesgos.....	60
Tabla 6 4: Resumen de resultados de calificación herramienta JBI.....	61
Tabla 6 5: Características de la población ocupacionalmente expuesta y concentraciones ambientales de FA.....	66
Tabla 6-6: :(Continuación)	67
Tabla 6-7: Estudios incluidos y tipo de biomarcador evaluado.....	92
Tabla 6-8: (Continuación).....	93
Tabla 6-9: Metaanálisis de ensayo de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica.....	94

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
¹⁴ C	Carbono 14
³ H	Tritio 3
ACGIH	Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales
ADH2	Enzima aldehído deshidrogenasa
ADH5	Enzima alcohol deshidrogenasa clase 3
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BN	Brotos nucleares
CAREX	Carcinógeno exposición- Proyecto de investigación
CAs	Aberraciones estructurales cromosómicas
CBMN	Micronúcleos de bloqueo de citocinesis
CO2	Dióxido de carbono
CPL	Reglamento de Clasificación, Etiquetado y Empacado
DDX	Los enlaces cruzados de ADN -ADN
DPC	Enlaces cruzados de ADN-proteína
EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
EPP	Elemento de protección personal
FA	Formaldehído
FA-HSA	Formaldehído conjugado con albúmina sérica humana
FALDH	Formaldehído deshidrogenasa de glutatión
FGH	S- Formil glutatión hidrolasa
FGSH	S-Formil GSH
GPx	Glutatión peroxidasa
GSH	Glutatión
HMGSH	S- Hidroximetil glutatión
IARC	Centro Internacional de Investigaciones sobre el cáncer
JBI	Instituto Joanna Briggs
IC	Intervalo de confianza
INC	Instituto Nacional de Cancerología
IsoP	Isoprostanos
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LOAEC	Lowest observed adverse effect level
MDA	Malonaldehído

Met	Metionina
MN	Micronúcleos
MOA	Modos de acción
NALT	Tejido linfoide asociado a la nariz
NCI	National Cancer Institute
NIOSH	Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional
OIT	Organización Internacional del Trabajo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
OSHA	Agencia de administración de Seguridad y Salud Ocupacional
OTM	Tamaño de la cola
ppm	Partes por millón
REACH	Reglamento de la Unión Europea de Registro, evaluación y autorización química
rs	Coefficiente de correlación de Spearman
SCA	Rupturas de tipo cromosómico
SCE	Intercambio de cromátides hermanas
SIVECAO	Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Cáncer Ocupacional
SOD	Enzima superóxido dismutasa
TLV STEL	Short Term Exposure Limit
TH4	Tetrahidrofolato
Thr	Treonina
TL	Longitud del cometa
TLV	Threshold Limit Value
TM	Longitud de la migración
TWA	Time Weighted Average
RADS	Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas
Val	Valina
VOCs	Compuestos orgánicos volátiles

Introducción

El formaldehído (FA) es una importante sustancia química usada en la industria a nivel mundial por sus propiedades como biocida y como preservante de tejidos(1), se reconoce por su efecto irritante de las vías respiratorias y de la piel, pero también por ser un carcinógeno genotóxico relacionado con el cáncer nasofaríngeo, sinusoidal y leucemia mieloide aguda (2). Dado los efectos del FA, este ha sido objeto de investigación en el ámbito ocupacional, en busca de la identificación oportuna de los efectos tanto agudos como crónicos, derivados de su exposición, los cuales están relacionados con neoplasias en su mayoría; la vigilancia epidemiológica ocupacional se restringe al examen médico ocupacional, la realización de paraclínicos y mediciones de higiene a nivel ambiental y en el trabajador, las cuales emiten resultados indirectos de las condiciones de exposición laboral, pero no son sensibles, ni específicas para valorar la condición de salud del trabajador.

En Colombia, el FA se encuentra definido como una sustancia de interés por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Cáncer Ocupacional (SIVECAO) y el Instituto Nacional de Cancerología (INC) (3). A pesar de ser usado rutinariamente en muchos procesos industriales y hospitalarios, no existen protocolos claros para el seguimiento médico al trabajador ocupacionalmente expuesto. En la tabla de enfermedades laborales, contemplada dentro del Decreto 1477 de 2014 del Ministerio del Trabajo(4), se relacionan algunas de las enfermedades derivadas de la exposición a formaldehído, como lo son: bronquitis química aguda, edema pulmonar químico, inflamación de vías respiratorias altas derivada de productos químicos, gases humos y vapores, síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS), bronquiolitis obliterante crónica, enfisema cónico difuso, fibrosis pulmonar crónica y efectos tóxicos; sin embargo, a pesar de ser reconocido como causante de patologías cancerígenas, estas no son contempladas en el Decreto 1477 de 2014, por lo que los esfuerzos en la vigilancia epidemiológica se pueden fragmentar y el efecto más catastrófico en salud puede ser dejado a un lado.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que no existe un método adecuado para la vigilancia del formaldehído como sustancia de exposición ocupacional, el objetivo de este trabajo de investigación fue realizar una revisión sobre los biomarcadores de efecto para la vigilancia al FA, con el fin de identificar las opciones con mayor posibilidad de aplicabilidad.

1. Planteamiento del problema

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer - IARC (por sus siglas en inglés) es una entidad que hace parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien reconoció al FA como cancerígeno del grupo 1 es decir como cancerígeno comprobado en ensayos en humanos, asociándolo con el carcinoma de células escamosas en tejido nasal y cáncer nasofaríngeo en humanos; recientes metaanálisis también demuestran una asociación fuerte con la leucemia, predominantemente leucemia mieloide aguda y una evidencia limitada de cáncer sinusoidal. (5)(6)(7). La IARC además ha categorizado al FA como genotóxico, el cual ha mostrado en ensayos *in vitro* e *in vivo* aberraciones cromosómicas estructurales, intercambios de cromátides hermanas (SCE), mutaciones genéticas, roturas de cadenas de ADN, enlaces cruzados de proteínas de ADN (aductos) (8).

En el mundo hasta el 2018 se han presentado aproximadamente 18.078.957 casos de incidencia de cáncer, de estos 437.033 casos son incidencias de leucemia, seguida 129.079 de cáncer nasofaríngeo con una mortalidad de 309.000 y 72.987 respectivamente como lo ha reportado hasta el momento el Observatorio Global de Cáncer de la IARC/OMS, quienes reportan que en Colombia se cuenta con una incidencia de 101.893 casos en el 2018 de los cuales el 6.2% representa leucemia y el 0.34% de cáncer nasofaríngeo por cada 100.000 habitantes, estos datos se toman de la Agencia Internacional del Cáncer, con su última actualización en el año 2018 (9).

El cáncer ocupacional en Colombia es un tema de gran relevancia, pero poco se conoce en cifras o estrategias contundentes frente a la situación a pesar de que en el país cuenta con SIVECAO el cual es el Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Cáncer Ocupacional el cual es una herramienta del Instituto Nacional de Cancerología, a partir de la cual se identificaron para Colombia 30 sustancias de abordaje prioritario por sus efectos cancerígenos y dentro de las cuales está el FA (3). A pesar de que está identificado en diversas actividades, en el país no hay regulación sobre el uso del FA, ni estudios de su asociación con efectos crónicos conocidos como el cáncer, ni tampoco están identificadas estas patologías dentro de la nueva tabla de enfermedades laborales, a pesar de que si se relaciona el formaldehído con otras enfermedades respiratorias (10).

Hasta el momento se desconocen datos epidemiológicos sobre casos calificados de cáncer ocupacional y como consecuencia, se ignora qué agentes están involucrados y cuáles son los cargos de riesgo, actividades, sectores e incluso tiempos de exposición. El Ministerio del Trabajo y Fasesolda no cuentan estadísticas acerca de cáncer ocupacional y los últimos datos recolectados son cuantitativos sobre enfermedad laboral calificada desde 2008 - 2015 sin detalles de causalidad (11).

En el año 2012 se realizó en Colombia el Perfil Nacional de Sustancias Químicas en el que se priorizaron diferentes sustancias, teniendo en cuenta variables como: las características de peligrosidad que tiene cada sustancia, la cantidad consumida, los sectores productivos en que se consume, las regiones o corredores en que se consume y el número de eventos de emergencia o contingencia en que está involucrada cada sustancia. El FA fue hallado en dos de estas variables, revelando que éste se encuentra en 8 de las 10 regiones del país, evidenciándose además que, de acuerdo con la localización geográfica de los establecimientos manufactureros en general, un 72,6% estaban ubicados en los corredores industriales de Bogotá – Soacha (5).

Adicionalmente, en la variable de los sectores productivos en los que más se consume, se encontró que en el grupo de sustancias orgánicas el FA hace parte los más usados, ocupando el segundo lugar en la lista. Esto indica que se trata de una sustancia que se involucra en muchos tipos de industria, en procesos de transformación y además con muchos trabajadores ocupacionalmente expuestos.

En el 2006 en Colombia por primera vez se escribía un Manual de agentes carcinógenos de los grupos 1 y 2A prioritarios para Colombia donde se identificaba el FA como cancerígeno y describía en qué actividades económicas era usado (12), posteriormente en el año 2012, CAREX (carcinógeno exposición) el cual es un proyecto de investigación que se ha aplicado a nivel mundial con el fin de realizar una estimación de los trabajadores ocupacionalmente expuestos a agentes carcinógenos, esta metodología fue llevada a cabo en Colombia en el cual se evaluaron diferentes sectores económicos teniendo en cuenta trabajadores afiliados al régimen de riesgos laborales y como punto de inicio se tomó el

manual de agentes carcinógenos de los grupo 1 y 2A de la IARC que fue adelantado por el INC de Colombia.

Este informe reveló que el FA se encontraba en el quinto lugar de agentes cancerígenos con 185.345 trabajadores expuestos, siendo el sector salud el más representativo con una población ocupacionalmente expuesta de aproximadamente 94.273 trabajadores entre afiliados y no afiliados al Sistema General de Riesgos Laborales, seguido por el sector de prendas de vestir, textilero, fabricación de muebles y el sector construcción en quinto lugar (13).

En los años 2004 La Dirección General de Riesgos Profesionales del Ministerio de la Protección presentó el informe de enfermedades laborales en Colombia, analizando los periodos comprendidos entre 2001- 2002, en este informe se plantearon las enfermedades más prevalentes, por lo que se crearon las Guías de atención integral en salud Ocupacional “ Gatiso”, las cuales están basadas en evidencia científica a través de una metodología específica para evaluar literatura y así mismo emitir un direccionamiento acerca de el abordaje de sustancias prioritarias, estas guías fueron incluidas patologías osteomusculares, hipoacusia neurosensorial y aquellas de origen toxicológico como cáncer de pulmón, asma ocupacional, neumoconiosis, entre otras. Esta caracterización de enfermedad laboral no ha sido actualizada, ni tampoco se ha tenido en cuenta el FA para establecer un lineamiento de vigilancia ocupacional donde orienté sobre la toma de biomarcadores de forma unificada que guie a las empresas en la implementación de medidas preventivas (14).

Por otro lado, en la búsqueda bibliográfica sobre ácido fórmico en orina, un biomarcador de exposición usado ampliamente en Colombia, demostró que en trabajadores expuestos sus resultados no son concluyentes dado que su interpretación está sujeta a condiciones interindividuales, en algunos casos donde los niveles ambientales de FA eran considerablemente elevados, la eliminación urinaria no tenía un aumento significativo con respecto al grupo control, adicionalmente hay que considerar que éste es metabolito de otras sustancia químicas, incluso de algunos aminoácidos endógenos(15)(16). Dado el panorama anterior, el presente trabajo pretende orientar la selección de el o los biomarcadores que permitan hacer una detección temprana de efectos nocivos, a través

de una revisión sistemática de la literatura, con lo que llegamos a la siguiente pregunta de investigación la cual se planteó mediante el modelo PECO (por sus siglas en ingles Population, Exposure, Comparison, Outcome), extrayéndose la siguiente pregunta: ¿Cuál biomarcador permite identificar de manera temprana el potencial daño derivado de la exposición ocupacional a FA?

2. Justificación

La Organización Internacional del Trabajo (OIT), a la cual Colombia está suscrita, en su Convenio No 139 sobre el cáncer profesional, estableció la estrategia “Cáncer cero” y pidió a los reguladores de los lugares de trabajo y a los empleadores, que se comprometan en la lucha para poner fin a la epidemia mundial del cáncer laboral, que causa al menos una muerte cada 52 segundos, y dentro de las sustancias identificadas se encuentra el FA como sustancia prioritaria a vigilar (103).

En año 2017 se actualizó el Perfil Nacional de Sustancias Químicas en Colombia Vol II, en el cual el FA hace parte de las 20 primeras sustancias del listado de sustancias químicas de uso industrial con mayor consumo en los diez corredores industriales relacionados en la encuesta anual manufacturera, lo que permite conocer el comportamiento de las sustancias químicas de uso industrial en el país durante los últimos 10 años (104).

En Colombia no se han definido lineamientos para realizar la vigilancia médica ocupacional para formaldehído, en relación con los efectos agudos y crónicos que pueden presentarse sobre la población trabajadora, a pesar de que es una de las sustancias prioritarias para el Sistema de Gestión de Seguridad y Salud en el Trabajo. Se ha intentado hacer monitoreo biológico del FA, pero algunos biomarcadores de exposición como el ácido fórmico en orina y niveles FA en sangre, han sido catalogados por muchos estudios como muy sensibles, pero poco específicos como lo mostró una revisión sistemática realizada por Chiarella *et al.* (52) en Italia ya que estas pruebas tienen muchos interferentes y requieren de condiciones especiales para tener resultados óptimos.

Por otro lado, muchos investigadores, han explorado otros tipo de biomarcadores (efecto y susceptibilidad), partiendo de la toxicocinética y toxicodinámica, estudiando por ejemplo la aplicación de técnicas citogenéticas con el fin de descubrir un efecto biológico temprano que permitan monitorizar de manera oportuna cambios individuales derivados de la exposición a FA u otros xenobióticos, convirtiéndose en una posible herramienta de biomonitoreo con la cual se pueden tomar conductas enfocadas a la prevención, sin embargo muchos de los estudios al ser comparados no son concluyentes en sus resultados

y de acuerdo a lo anteriormente expuesto, este trabajo pretende evaluar los resultados y comportamientos de estos biomarcadores frente a la exposición ocupacional (83)(105).

De acuerdo con esta información se puede dilucidar que el caso particular del formaldehído se traduce en falta de vigilancia objetiva sobre los trabajadores ocupacionalmente expuestos, con vacíos en la normatividad y en la regulación de estos. La presente investigación surge como una primera aproximación frente a esta problemática, mediante la revisión sistemática de la literatura y la evidencia científica actual, dado que el FA es una sustancia química utilizada de forma rutinaria en diferentes actividades económicas y hay una gran limitación en el uso de un biomarcador, porque muchos de los existentes como el ácido fórmico no son específicos y no nos anticipan daño de forma temprana, por lo cual se requiere revisar que tipo de biomarcador de efecto puede ser el de mayor utilidad para esta identificación temprana. Adicionalmente abrir la puerta para sustentar la necesidad de normatividad más rigurosa frente a este tóxico. En este estudio se propone revisar la producción literaria científica y definir si los biomarcadores existentes en la actualidad permiten evaluar la exposición ocupacional a FA y sus posibles efectos de manera temprana.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Revisar de manera sistemática la evidencia disponible para evaluar los diferentes biomarcadores aplicables en la vigilancia médica ocupacional de la exposición a formaldehído.

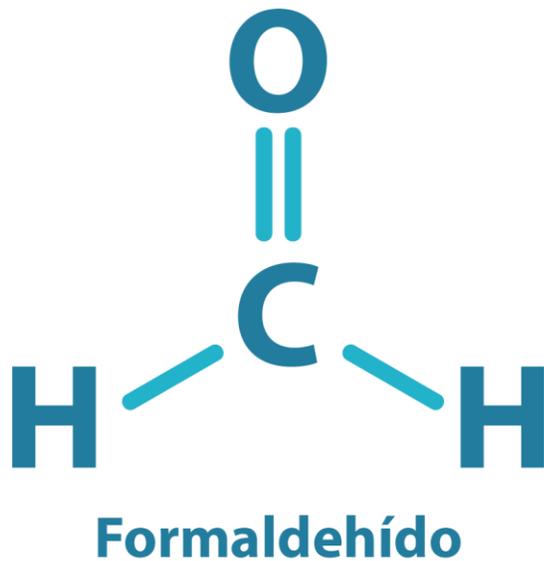
3.2 Objetivos Específicos

- Describir los biomarcadores reportados en los estudios analizados.
- Analizar el comportamiento reportado para factores como concentración ambiental y tiempo de exposición ocupacional y su influencia en los resultados de los diferentes biomarcadores.
- Identificar los biomarcadores que puedan de ser de utilidad para documentar la exposición ocupacional al formaldehído.

4. Marco teórico

4.1 Propiedades fisicoquímicas del FA

Figura 4-1: Estructura química del FA (2)



Fuente: Elaboración propia

El FA (FA) es un compuesto orgánico, volátil, altamente inflamable y gaseoso con un olor característico fuerte; es conocido también como metanal, formol, formalina, aldehído fórmico, óxido de metileno, metanaldehído y oxometano. Presenta una alta reactividad dado que se polimeriza fácilmente principalmente en frío o en presencia de solventes polares (alcohol, ácidos y álcalis); es soluble en agua y en ésteres, el FA pertenece a los compuestos orgánicos volátiles o "VOCs", las soluciones acuosas comerciales que se conocen como formol o formalina se estabilizan con metanol para disminuir su fácil polimerización; puede ser comprimido hasta el estado líquido y su punto de ebullición es

de -19°C (2). La estructura química del FA se puede observar en la figura 4-1 y a continuación se presenta resumen de las propiedades del FA en la tabla No 4-1.

Tabla 4-1: Propiedades físico químicas del FA (6)(2)

Parámetro	Valor
IUPAC	Formaldehído
Otros nombres	Metanal, formol, formalina, aldehído fórmico, óxido de metileno, metanaldehído y oxometano
CASI	Formaldehído
CASRN	50-00-0
Formula	HCHO
Peso Molecular	30.03
Densidad	Gas: 1067 (aire=1) Líquido: 0.815 g/ml a -201°C
Presión de vapor	3,888 mmHg a 25°C
Log Kow	-0.75 a 0.35
Punto de ebullición	-19.5°C a 760 mmHg
Punto de fusión	-92°C
Temperatura de autoignición	300°C
Límite de explosividad en el aire	Límite inferior: 7% Límite superior: 73%
Solubilidad	Sin metanol: 83°C 15% de metanol: 50°C
Umbral olfativo	0.05 - 1.00 ppm
Reactividad	Reacciona con álcalis, ácidos y oxidantes

Fuente: Elaboración propia

4.2 Usos del FA

El FA se usa ampliamente en diferentes procesos de la industria química como intermediario en la producción de sustancias químicas, como producto intermedio en la fabricación de resinas(7), en la formulación de productos de tipo cosméticos y en la conservación de tejidos biológicos de origen animal y humano (8). En sus diferentes aplicaciones industriales, puede encontrarse en la agricultura como antifúngico, en los cosméticos como agente antimicrobiano y en productos para el cabello como la queratina (7)(8); y en hospitales e instituciones científicas, donde es usado como preservante de tejidos(1).

Además, puede estar contenido en varios desinfectantes y germicidas de uso industrial y doméstico, por lo que hay que considerar su posible liberación inadvertida en el hogar o en escenarios laborales en los que se realiza limpieza con este tipo de productos. (9). Es usado también en la fabricación de materiales de construcción, en muebles como disolvente de resinas y lacas, en inmunización de la madera, y en la industria textil para mejorar la resistencia de las telas. También es un producto de combustión que se ha encontrado en altas concentraciones en el humo del tabaco y naturalmente en la atmosfera que se da durante el proceso de descomposición de la materia orgánica en el suelo(10).

4.3 Aspectos toxicológicos del formaldehído

4.3.1 Toxicocinética

- **Vías de ingreso y absorción**

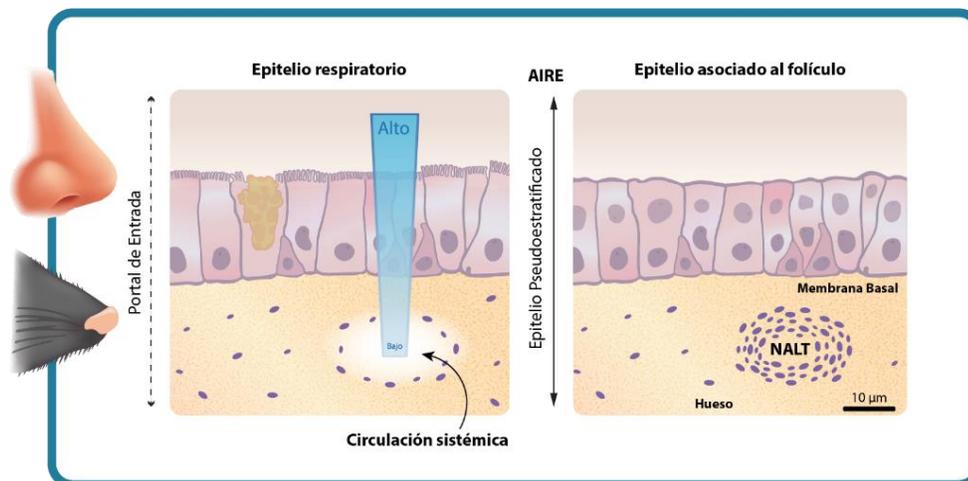
El FA puede ingresar al organismo por tres vías: respiratoria, oral y dérmica, su absorción oral en ratas reporta que el 51% de este es eliminado como dióxido de carbono y el 49% adicional se presume que es incorporado al metabolismo. Por vía dérmica se absorbe pasando las capas cutáneas e ingresando inmediatamente a circulación sanguínea donde se une a macromoléculas, aunque hay estudios en ratas como el realizado por Barnitk *et al.* (11) que encontraron que el FA quedó secuestrado casi en un 70% en la piel.

Debido a la alta solubilidad en agua y reactividad del FA en el aire, este se absorbe principalmente en las vías aéreas superiores (90%), a través de las células de la mucosa nasal donde adicionalmente realiza la mayor parte de su distribución y metabolismo (12).

El FA es hidrosoluble y existe en el agua casi exclusivamente en forma hidratada reversible como metanodiol ($\text{CH}_2(\text{OH})_2$), por esto se considera que menos del 0,1% del FA puede considerarse “libre” una vez que ingresa al cuerpo (13). El FA inhalado es absorbido inicialmente por el tejido de las vías aéreas altas debido a que reacciona fácilmente y de forma reversible con el agua del moco formando metanodiol y adicionalmente también reacciona con la albumina del moco que recubre el epitelio nasal y forma una barrera adicional para evitar la absorción sistémica; dando como resultado un alto gradiente de concentración en este tejido (14). El FA que atraviesa la membrana basal puede reaccionar aún más con las macromoléculas en la capa submucosa o alcanzar la circulación sistémica (15).

Adicionalmente, según el National Research Council 2011 (4) la generación del cáncer nasofaríngeo se produce posterior a la interacción recurrente del FA con el tejido linfoide asociado a la nariz (NALT) presente en los cornetes etmoidales a cada lado del tabique nasal y cerca de la nasofaringe como se observa en la Figura 4-2. El FA que no se une a la albumina o el que no es retenido por vía muco-ciliar, es aquel que pasa a ser metabolizado por vías enzimáticas o a través de reacciones no enzimáticas con glutatión u otros nucleófilos y posteriormente eliminado (13).

Figura 4-2: Representación esquemática del epitelio nasal de un mamífero y la reacción del FA con el tejido de la mucosa nasal, albumina, moco y el tejido NALT.



Fuente: Figura reproducida del National Research Council (13)

▪ Distribución en el organismo

Los mecanismos de distribución del FA se han estudiado con modelos de simulación y modelos biológicos (16). En los estudios simulados se encontró un comportamiento similar al modelo monocompartmental, debido a que se difunde instantáneamente a la masa corporal; de por sí la inhalación de FA no aumenta la concentración en sangre, la cual usualmente se encuentra alrededor de 2 a 3 mg /L (0.1 mM) (15).

En 1983 Heck *et al* (17) investigó sobre la distribución del FA una vez es inhalado, utilizando Fischer ratas F344, las cuales las expuso a concentraciones de 14.9 ppm de ^{14}C -FA (Carbono 14- unido a molécula de FA) durante 6 horas y posteriormente 9 días consecutivos a 15 ppm durante 6 horas al día, un segundo grupo fue expuesto a ^{14}C -FA sin exposición previa. Después de la exposición a ^{14}C -FA las ratas se les hizo cuantificación de la radioactividad en el aire expirado, orina y heces. Las ratas que tuvieron preexposición a FA no se les observó afectación significativa en la cantidad de radioactividad de ^{14}C -FA depositado en la mucosa nasal o su distribución en el plasma. Del ^{14}C encontrado en la mucosa se obtuvo una función lineal de la concentración exhalada. Se detectó una radioactividad considerable en el esófago y la tráquea, y en menor cantidad también fueron

encontrado en riñón, hígado, intestino y pulmón, lo que indica que FA o sus metabolitos fueron eliminados por la mucosa nasal.

Chang *et al.* (18) ese mismo año evaluaron la distribución del FA utilizando ratas como modelos biológicos, las cuales fueron expuestas a material radioactivo por medio de inhalación de Carbono 14 (^{14}C) unido a FA ($[\text{}^{14}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$), el cual demostró que la porción anterior de la nariz es donde se acumula la mayor concentración de ^{14}C .

Posteriormente, Casanova-Schmitz *et al.* (19) encontró que la exposición a FA, marcado con ^{14}C y Tritio 3 (^3H) a 15ppm, no resultó en la formación de aductos de proteína en medula ósea, pero si se observó su presencia en tejido de mucosa nasal; sin embargo, otros modelos computacionales predicen que la distribución sistémica del FA en roedores es extremadamente baja y no aumenta la concentración de FA en tejidos de ratas (11).

Basados en diferentes estudios el comité de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) concluyó que la absorción del FA inhalado se da en el primer sitio contacto, es decir a nivel del tejido nasal, donde además presenta extensas tasas de metabolismo local y reacciones con macromoléculas, independientemente de los patrones de respiración (por ejemplo, oronasal respiración en humanos vs respiración nasal en roedores). En conclusión, aunque el sitio de absorción en el tracto respiratorio puede depender de la anatomía de las vías respiratorias, el patrón de respiración y la tasa de ventilación, el resultado es que el FA inhalado permanece predominantemente en el epitelio respiratorio (13).

▪ **Metabolismo**

Estudios en ratas mostraron que el metabolismo del FA en las células de la mucosa nasofaríngea tiene una cinética saturable (9). El FA se produce en pequeñas cantidades de forma natural como un subproducto del metabolismo de distintas fuentes endógenas (enzimáticas y no enzimáticas) y como mecanismo de desintoxicación de xenobióticos durante el metabolismo celular (12).

Las vías por las cuales se ha encontrado que el cuerpo produce FA se muestran en la Tabla 4-2. A nivel endógeno el FA se mantiene en una concentración plasmática baja (0,01-0,08 mmol L⁻¹ en sangre) en condiciones fisiológicas(13), no obstante Heck *et al.* (14) en un ensayo realizado en ratas y humanos, se encontró que una exposición a FA con niveles de 14 ppm durante 2 horas o 1.9 ppm durante 40 min, no se generó aumento de las concentraciones de FA plasmático.

Tabla 4-2: Generación y degradación endógena de FA

Generación de formaldehído	Localización	Enzima involucrada	Localización
Desmetilación específica de la lisina	Núcleo	Alcohol deshidrogenasa I (ADH1)	Citoplasma
Amino oxidasa sensible a semicabazida	Citoplasma, membrana	Alcohol Deshidrogenasa III o V (ADH3-ADH5)	Núcleo del citoplasma
Deshidrogenasa dimetilglicina	Mitocondria	Aldehído deshidrogenasa	Núcleo del citoplasma
Oxidación de alcohol	Peroxisomas		
Vainilato demetilasa	Retículo endoplasmático		
Peroxidación lipídica	Membrana lipídica		
P450 (CYP2E1)	Mitocondria		

Fuente: Adaptado “Formaldehyde Stress”(13)

El FA inhalado reacciona directamente con las células de la mucosa y el moco de tracto respiratorio superior; es metabolizado por el epitelio correspondiente y actúa como barrera inmunitaria innata que disminuye la absorción de FA a circulación sistémica(15). El FA que pasa a torrente sanguíneo posteriormente puede pasar a alguna de las siguientes vías metabólicas:

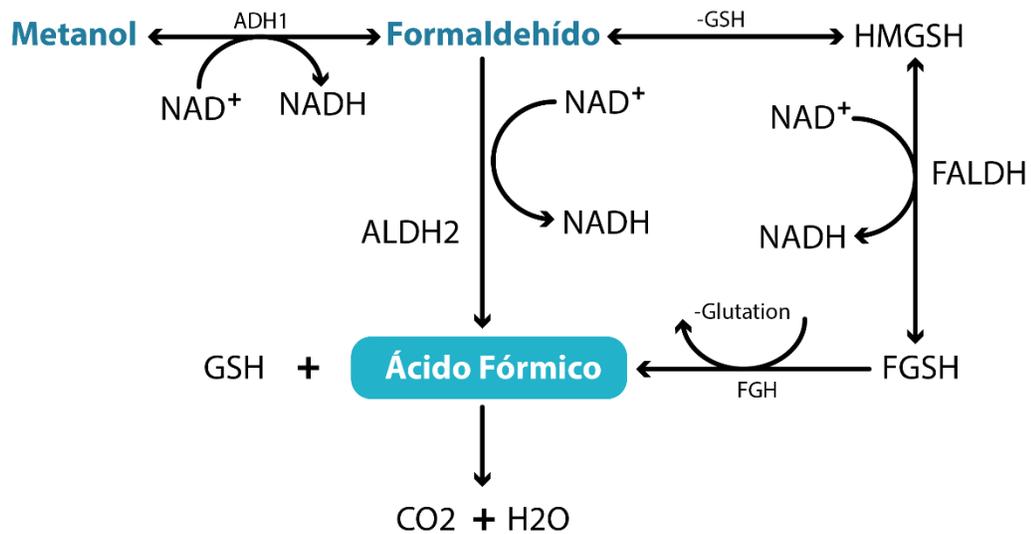
Metabolismo dependiente de la Formaldehído deshidrogenasa dependiente de glutatión (FALDH)

El FA es metabolizado en primera instancia por la oxidación a ácido fórmico y posterior a CO₂ o Formiato, esta conversión es catalizada por la enzima FALDH, la cual actúa como un cofactor. La reacción del FA con GSH forma un hemiacetal: S- Hidroximetil glutatión (HMGSH), el cual en presencia de NAD⁺ y la enzima FALDH reacciona para formar el tiol éster de ácido fórmico llamado S-Formil GSH (FGSH). El GSH es liberado a través de la S- Formil glutatión hidrolasa (FGH) para generar ácido fórmico y CO₂. Al oxidarse, el

formiato que no es eliminado pasa a tetrahydrofolato reaccionando a su vez con las proteínas, células y ácidos nucleicos, formándose aductos en las ADN- proteínas o entrando en el metabolismo de intermediarios de carbono por unión al tetrahydrofolato (15)(23), se puede ver esquematizado en la figura 4.3.

Figura 4-3: Metabolismo del FA: por la FA deshidrogenasa dependiente de glutatión y por la aldehído deshidrogenasa(16)

Metabolismo del formaldehído: por la formaldehído deshidrogenasa dependiente de Glutation y por la Aldehído deshidrogenasa



Fuente: Elaboración propia

Metabolismo por la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial (ADH2)

Una vía secundaria del metabolismo del FA, es a través de las mitocondrias, quienes por medio de la enzima ADH2, en presencia de la NAD⁺ da a lugar a formiato o ácido fórmico(17).

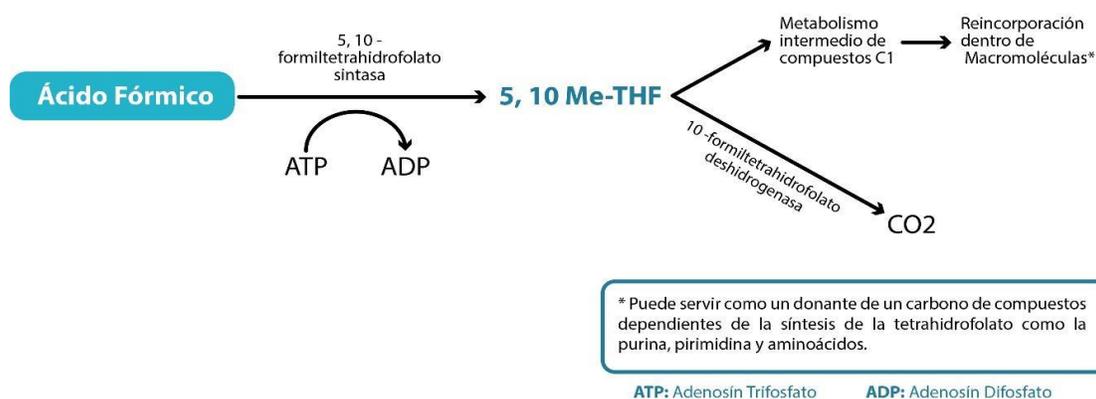
Metabolismo secundario: vía tetrahydrofolato

Es una vía que solo corresponde entre 1-3%, donde el ácido fórmico se acopla con la 10-formiltetrahydrofolato sintasa en el citosol, pasando a 5,10-formiltetrahydrofolato (5,10 Me-

THF), el cual se introduce al conjunto de compuestos C1 o puede ser oxidado por la 10-formiltetrahidrofolato deshidrogenasa para dar lugar finalmente a CO₂ (17). Se puede ver resumido en la figura 4.4.

Figura 4-4: Metabolismo secundario del FA vía tetrahidrofolato (TH4)

Metabolismo del formaldehído vía tetrahidrofolato (TH4)



Fuente: Elaboración propia

▪ Eliminación

El mayor producto del metabolismo del FA es la oxidación del ácido fórmico a CO₂, por lo tanto, la principal vía de excreción del FA es la vía respiratoria mediante la exhalación en un 40%, el cual se puede observar en la Figura 4-3. La excreción por orina representa un 17% y el 4% se excreta por medio de las heces (25)(26).

4.3.2 Toxicodinamia

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, la biodisponibilidad de FA a nivel sistémico es relativamente baja como lo han demostrado varios estudios, debido a su rápida eliminación, a que no permanece libre ni se acumula en tejidos, manteniendo una concentración endógena de aproximadamente 0.1 mM (2), sin embargo, estos hallazgos no excluyen la formación de aductos, según lo observado en modelos *in vitro* (18),

animales (19) y en trabajadores ocupacionalmente expuestos, en quienes se ha logrado detectar aductos de ADN (20).

El FA es altamente reactivo en los tejidos de la vía de ingreso y reacciona fácilmente con macromoléculas, debido a su propiedad electrofílica, reacciona con el ADN, ARN y forman aductos de proteínas y ADN. Estos aductos pueden ser reversibles o generar enlaces cruzados irreversibles, su efecto tóxico radica en su reactividad con los grupos amino y sulfhídrico en procesos de metilación, mutación y entrecruzamiento que alteran la función de la célula, proteínas y ácidos nucleicos (16). En la Tabla 4-3 se listan los principales mecanismos de daño del FA.

Los enlaces cruzados de ADN-proteína (DPC) y ADN-ADN (DDX) también llamados aductos se producen a través de dos mecanismos, el primero es en el cual el FA reacciona con un grupo amino el cual es la cadena lateral de la proteína, para llegar a formar una base de Schiff (grupo funcional que contiene un enlace doble carbono-nitrógeno, con el átomo de nitrógeno conectado a un grupo alquilo, pero sin su hidrogeno), que luego puede continuar y reaccionar con otro grupo amino de una base de ADN para completar el entrecruzamiento(21). El segundo mecanismo es el enlace cruzado inducido entre citosina y lisina lo cual deriva en la unión de una base nitrogenada (citosina) con un aminoácido (lisina), ocurriendo mayormente a nivel de las histonas (17)(18).

Tabla 4-3: Mecanismos de daño del FA(22)(23)

Mecanismos de daño del formaldehído
La Reactividad de ADN
Mutación génica
Ruptura cromosómica
Aneuploidía
Efectos epigenéticos (unión a residuos de lisina de las histonas)
Depleción del glutatión
Estrés oxidativo
Citotoxicidad
Inducción de proliferación celular

Fuente: Elaboración propia

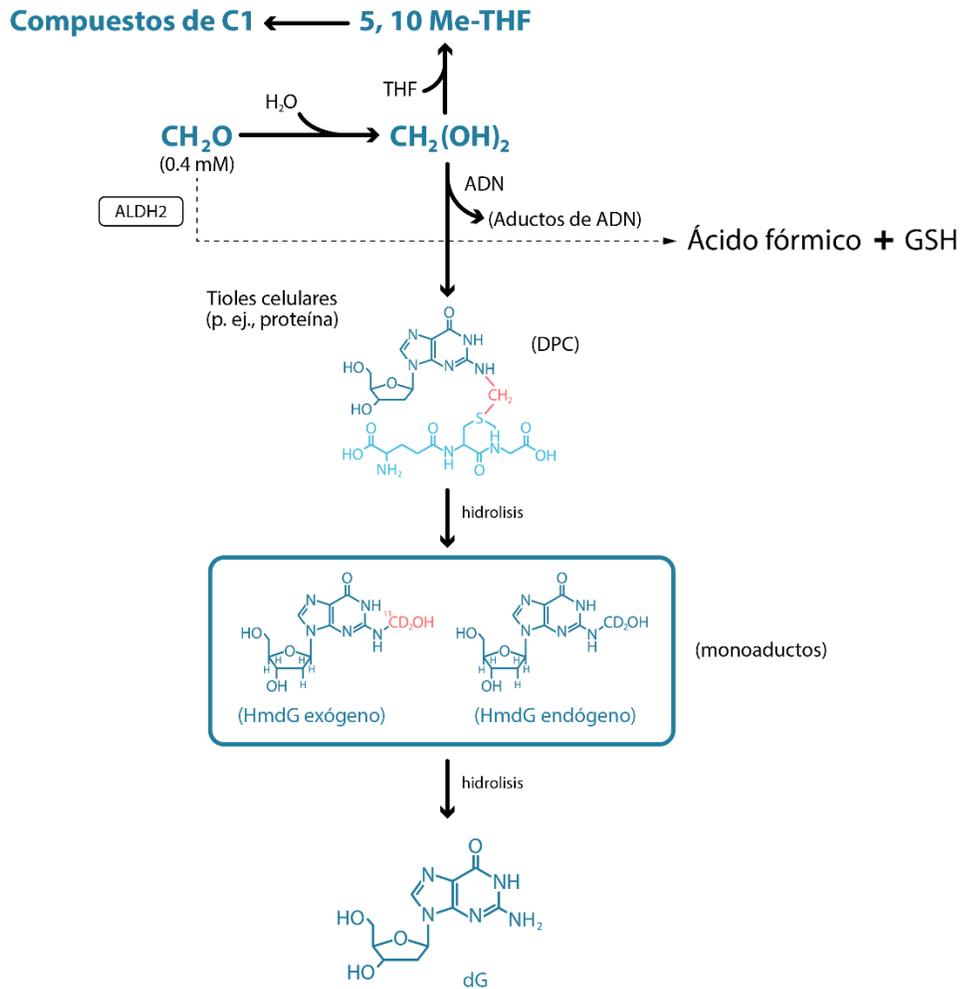
Daño local

Como se ha descrito previamente, la exposición al FA resulta en daños biológicos como la afectación del ADN, por medio de la unión covalente a proteínas y otros nucleófilos celulares, formando aductos de ADN, ya sea entrecruzamientos ADN-ADN o ADN proteína y/o ADN-aducto de glutatión, este último cobra vital importancia ya que, si no es reparado o hidrolizado, puede iniciar procesos de mutagénesis y carcinogénesis (24); un ejemplo de la génesis de aductos desde la molécula de FA, se muestra en la figura 4-5, en la cual se ilustra el entrecruzamiento del FA con la desoxiguanina (dG) y la cisteína en el tripéptido GSH como un ejemplo de enlaces de FA -N-Me-S- relativamente estables que se forman entre el ADN y las proteínas (DPC).

Estos hallazgos de aductos se han descrito en diferentes estudios, uno de ellos realizado por Lu *et al.*(25) quienes en experimentaciones con ratas y monos, y a través de dosimetría, marcaron con isotopos el FA; el estudio reveló que el [¹³CD₂]-FA induce [¹³CD₂]-N²-hidroximetil-dG (HmdG) aducto a nivel del epitelio nasal, pero no se detectó en otros tejidos; así mismo, Casanova-Schmitz *et al.*(11) expusieron a ratas a diferentes concentraciones de FA, encontrando enlaces covalente de FA con el ADN, cuando las dosis de exposición superaban las 2 ppm, sin embargo, no se observó una respuesta lineal entre las concentraciones de 2 ppm y 6 ppm; los mismos autores continuaron investigando dado que los resultados previos no lograron detectar aductos por debajo de 2 ppm, sin embargo, en un estudio similar al anterior donde a las ratas se les inyectó fortuna antes de la exposición con el fin de agotar la GSH, se encontró presencia de aductos a concentraciones de FA inhalado de 0.9 ppm, lo que podría brindar de evidencia respecto a que la inhibición del metabolismo del FA o su saturación, puede incrementar los niveles plasmáticos de FA libre e incrementar los aductos(26).

Una vez que se ha demostrado la saturación del metabolismo del FA y el incremento de aductos con el ADN y proteínas, en estudios en ratas se ha demostrado que a concentraciones de FA inhalado mayor de 2 ppm hay cambios histopatológicos del tejido nasal y metaplasia del epitelio nasal anterior en exposiciones repetidas a FA con concentraciones mayores a 3 ppm o superior (37), e incluso que los cambios transcriptómicos ocurren en presencia de concentraciones mayores a 6 ppm, como lo demostró Kerns *et al.* (27) y se ratificó con Monticello *et al.* (28), años después.

Figura 4-5: Metabolismo de FA y formación de aductos.



Fuente: Adaptado de Thompson *et al.*(29) y Andersen *et al.* (30)

Nota: dG (dexoxiguanina)

Genotoxicidad

La genotoxicidad se conoce como la capacidad que tiene una sustancia química, agente físico o agente biológico de producir daño a nivel del material genético; el FA es considerado un genotóxico dado que estudios soportan su mecanismo de daño a nivel del ADN y todos aquellos componentes celulares que se encuentran relacionados con la funcionalidad y comportamiento de los cromosomas dentro de la célula(31).

Thrasher *et al.*(32) reportaron una asociación de la exposición recurrente a esta sustancia con anomalías inmunitarias, puesto que en humanos el FA produce enlaces covalentes anormales con la albúmina, creando un nuevo determinante antigénico (F-HSA), lo que a su vez causa el desarrollo de anticuerpos para el F-HSA, años posteriores Thrasher *et al.* (33) también describieron que la exposición a FA produce efectos genotóxicos y citotóxicos como aumento de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátides hermanas y presencia de micronúcleos.

Im *et al.* (34) desarrollaron una evaluación, la cual mediante el análisis proteómico de biomarcadores en ratas expuestas a diferentes concentraciones entre 5-10 ppm durante 2 semanas por vía inhalatoria, encontrando que la inhalación de FA generó daño genético como la ruptura de ADN de una sola hebra en linfocitos de ratas macho, lo cual se logró evidenciar a través del Test de Cometa.

Este aldehído ocasiona fragmentos acéntricos, aberraciones cromosómicas, ruptura de cadena simple de la hélice del ADN, vulnera el material genético de las células, esto se ha verificado en población *in vitro*, *in vivo* y en población ocupacionalmente expuesta(35). La evidencia muestra que por sí mismo es capaz de causar lesiones a nivel del ADN y producir daño genético local en tejidos de la mucosa nasal y sinusoides como puerta de entrada (2)(35).

Kitaeva *et al.*(36) realizaron dos estudios en Rusia, uno en ratas, en el cual encontraron que el FA podría causar cáncer nasal, aberraciones cromosómicas y mutación en células germinales y otro estudio realizado en células de la médula ósea de ratas hembras expuestas previamente a FA con dosis entre 0.5-1.5mg/m³ el cual concluyó que a pesar de que la exposición sea a niveles bajos hay una plausibilidad celular que puede llevar a alteraciones en diferentes líneas celulares. Años más tarde este mismo autor realiza estudios en tres grupos ocupacionalmente expuestos a través de pruebas de genotoxicidad y pruebas de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica y micronúcleos en células de la mucosa oral, de trabajadores manufactureros de fertilizantes, trabajadores del área de laboratorio de anatomía, con exposición a concentraciones que excedían los niveles permisibles, y un tercer grupo comparativo de estudiantes de anatomía, los cuales tenían un corto periodo de exposición que se limitaba a su semestre académico; el estudio identificó que en los dos grupos ocupacionalmente

expuestos se presentó un aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas y micronúcleos, con respecto al grupo de estudiantes el cual no mostró alteraciones en los resultados de las pruebas y como tal concluyeron que el tiempo prolongado de exposición está relacionado con alteraciones genotóxicas y a su vez que el FA causa efectos cuando su exposición es ocupacional (37).

Hematotoxicidad

La leucemia es un desorden originado en las células precursoras pluripotenciales en la médula ósea, estos desordenes incluyen leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos y síndrome mieloproliferativos como la leucemia mieloide crónica (LMC). Según la IARC "Hay evidencia suficiente en humanos para una asociación causal de FA con leucemia". Para que esta patología se genere debe existir una mutación y haber desarrollado una inestabilidad genómica del ADN, cuando no hay un balance entre los procesos de reparación por factores endógenos como la presencia de pocos precursores, generación de especies reactivas de oxígeno y una de las más estudiadas en los últimos años, la exposición a xenobióticos (38).

Dentro de los mecanismos por el cual el FA induce leucemia no se ha logrado dilucidar uno en específico, pero se proponen varios modelos en busca del mecanismo de daño que puedan dar explicación al desencadenamiento de esta enfermedad (39):

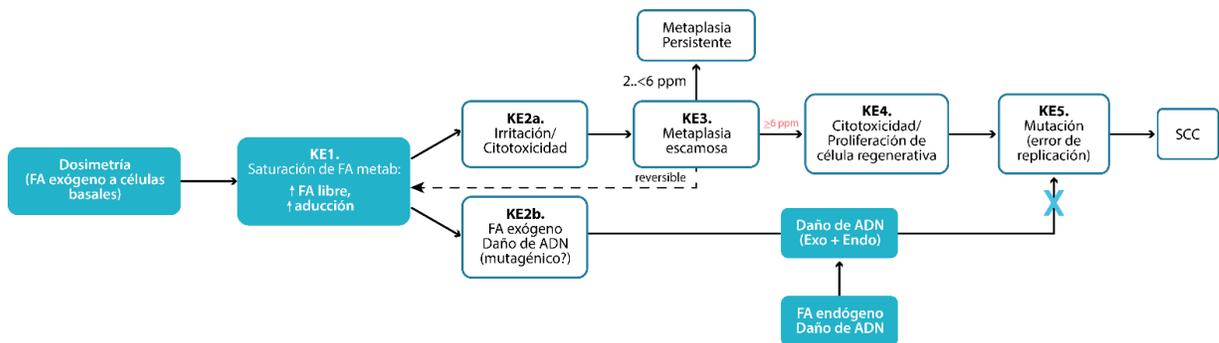
- Daño de las células madre hematopoyéticas llamado "modelo tradicional", considera que se presenta daño directo, lo cual se explica cuando el FA es absorbido por medio de la inhalación y pasa a la circulación total hasta células hematopoyéticas de la médula ósea, sin embargo, algunos autores replican 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 evidencia de daño directo células progenitoras de la línea linfocitaria(40).

- Daño de las células hematopoyéticas y progenitoras: en este modelo de mecanismo de daño se piensa que el FA puede causar daño al ingresar por la cavidad nasal y de allí pasar a circulación total, lugar donde induce mutación o lesiones pre-mutagénicas en la circulación de las células hematopoyéticas y estas células mutadas ingresaran posteriormente a la medula ósea donde eventualmente esta lesión se transformara en leucemia. Hay mucha evidencia que muestra que este mecanismo es plausible(41).
- Daño de las células hematopoyéticas pluripotenciales de la cavidad nasal y oral; este tercer modelo propone que el formaldehído directamente induce mutaciones pre-mutagénicas en las células primitivas pluripotenciales que se encuentran a nivel nasal y oral, posteriormente estas células son incorporadas en la circulación sistémica, ruta por la cual llegan a la medula ósea (2).

Carcinogénesis

Se han observado dos modos principales de acción para contribuir a la carcinogenicidad inducida por FA en los tejidos nasales: mutagenicidad y citotoxicidad con proliferación celular compensatoria. No hay duda de que el FA es un químico reactivo con el ADN que produce aductos de ADN (enlaces cruzados DPC y enlaces cruzados DDX) que, si no se reparan, pueden conducir mutaciones y clastogénesis. La EPA ha definido los modos de acción (MOA), los cuales consisten en eventos claves que pueden explicar los cambios celulares que conllevan a un desenlace desfavorable(42). MacGregor *et al.* (43) en el 2006 logra realizar un estudio en roedores, en el cual induce tumores nasales al exponerlos a FA y Glutaraldehído y analizó su relevancia humana, en este estudio se logró concluir que los MOA en secuencia son: citotoxicidad, proliferación, mutaciones y neoplasias nasales, la Figura 4-6 resumen los MOA en el roedor que conllevan a desarrollar el cáncer nasal.

Figura 4-6: Modos de acción del FA.



Fuente: Adaptado de “An updated mode of action and human relevance framework evaluation for Formaldehyde-Related nasal tumors, Critical Reviews in Toxicology” (47).

Abreviaturas: Exo: Exógeno, Endo: Endógeno, SCC: Carcinoma de células escamosas, La X azul indica que la publicación realizada por McGregor *et al.* (46) demuestra que no hay evidencia directa de que el ADN induce daño a nivel del ADN.

4.4 Efectos en salud

4.4.1 Agudos

Teniendo en cuenta que el FA tiene unas propiedades propias las cuales conllevan a unos efectos en salud, y esto se da más por una alta reactividad química, lo que hace que reaccione con las mucosas y tejidos (44), a continuación se describirán los principales efectos agudos relacionados con la exposición ocupacional a FA.

- **Intoxicación aguda**

La intoxicación aguda por FA puede resultar de la inhalación de sus vapores o al accidentalmente ingerirlo en su fase líquida. En nivel de gravedad de la intoxicación depende de la cantidad inhalada o ingerida. La ingestión aguda de FA conducirá a irritación y quemaduras de la boca y garganta, quemaduras y ulceración gastrointestinal, dolor torácico o abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y hemorragia gastrointestinal(12).

Ingestión de FA también puede resultar en acidosis metabólica, taquipnea, ictericia, proteinuria, hematuria e insuficiencia renal aguda (45).

- **Irritación ocular y alergias en piel**

La irritación aguda de las membranas de las mucosas es el efecto adverso más común de la exposición al FA(46), que a menudo conduce a piel seca, dermatitis, ojos llorosos, estornudos y tos. La exposición grave al FA a menudo puede provocar conjuntivitis ocular y enfermedades nasales y faríngeas, al tiempo que aumenta la probabilidad de enfermedades peligrosas como laringoespasma y edema pulmonar(44). Schwensen *et al.* (47) observaron que después del contacto con esta sustancia se produce irritación de la piel, reacción que puede producir a su vez dermatitis alérgica.

El FA produce irritación a nivel de las vías respiratorias altas (nariz y faringe) e irritación a nivel ocular; estos síntomas se asocian a la condición y predisposición individual de cada persona. Incluso en trabajadores y personas previamente sanas que fueron expuestas a concentraciones de 2-3 ppm durante periodos de 40 minutos y 3 horas sufrieron efectos irritativos(2). También se ha demostrado que el FA tiene un rol importante en la disrupción del balance fisiológico entre enzimas oxidantes y antioxidantes del tejido pulmonar, favoreciendo las vías oxidantes, que como resultado genera inflamación del tejido pulmonar(48).

- **Asma**

El asma inducida por FA inhalado puede clasificarse como un asma inducida por irritantes, ya que se identifica que exposiciones breves a niveles altos de FA provocan una aparición repentina de síntomas asmáticos denominados RADS(49). Lino *et al.* (50) encontraron que esta sustancia produce alteraciones entre las enzimas oxidantes y antioxidantes del tejido pulmonar, lo que muy probablemente favorece la vía oxidativa y genera inflamación pulmonar. Debido a sus propiedades irritantes de las vías respiratorias, también puede agravar el asma preexistente(51). Se informó que la probabilidad o el desarrollo de asma alérgica aumenta proporcionalmente con el nivel de concentración de FA en interiores, especialmente cuando los niveles exceden 0.08 ppm(52)(53).

4.4.2 Crónicos

Estos efectos corresponden a aquellos que requieren un tiempo entre la exposición y la respuesta y están relacionados con exposición acumulativa (54); a continuación se describen los más comunes:

- **Neurotoxicidad**

La exposición crónica al FA puede ser responsable de los síntomas de la neurastenia, que incluyen cefalea, vértigo, trastornos del sueño y pérdida de memoria. Muchos informes indican que la exposición crónica al FA aumentó las posibilidades de dolor de cabeza y mareos entre un 30% y un 60%(55). Estudios realizados en población ocupacionalmente expuesta a FA de forma crónica mostraron disminución en funciones como la concentración, desempeño laboral, alteraciones en el estado de ánimo y pérdida de la memoria(56).

- **Cáncer**

El carcinoma nasofaríngeo, el carcinoma sinusoidal y la leucemia mieloide aguda, la cual tiene evidencia limitada(57), han sido declarados por la IARC como el tipo de neoplasia asociada al FA(2). Biopsias nasales de trabajadores ocupacionalmente expuestos mostraron inflamación crónica, pérdidas de los cilios, displasia, hiperplasia y metaplasia escamosa (2). Cabe señalar que en la literatura se ha evidenciado exceso de mortalidad por leucemia previamente en estudios de embalsamadores, funerarias, trabajadores, patólogos y anatomistas expuestos al FA(57).

El FA había sido evaluado en otras ocasiones por la IARC por inconsistencia en los resultados de varios ensayos hasta que en el año 2003 fue priorizado para reevaluación, dado el surgimiento de nuevos estudios epidemiológicos, los cuales, en el año 2006, permitieron reclasificarlo como perteneciente al Grupo 1 y declararlo como cancerígeno en humanos (2)(58).

Existe actualmente controversia entre las agencias regulatorias europeas y estadounidenses dado que han mostrado desacuerdos acerca de la carcinogenicidad comprobada del FA en humanos, entre ellas, el Reglamento de la Unión Europea de Registro, evaluación y autorización química (REACH) y el reglamento de Clasificación, Etiquetado y Empacado (CLP); esto relacionado con base en estudios animales y de ambientes ocupacionales los cuales concluyen que el FA debería ser considerado como potencialmente carcinógeno y mutagénico para humanos(58)(2).

Un estudio realizado en Inglaterra por Coggon *et al.* (59), en trabajadores expuestos a formaldehído, siguió durante 11 años a 14.014 de ellos, donde concluyeron que la evidencia de carcinogenicidad humana del FA seguía siendo poco convincente, aunque no se podía descartar una pequeña relación con el cáncer sinusoidal o nasofaríngeo y la predisposición para desarrollar cáncer de pulmón. Sin embargo, el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión europea en su Directiva 2004/37/CE establece limitantes para el uso de sustancias clasificadas como cancerígenas y mutágenos en la Directiva 67/548/CEE (como categoría 1 o 2) y estableciendo que “ Los empresarios reducirán la utilización en el trabajo de agentes carcinógenos o mutágenos, en particular mediante su sustitución, en la medida que ello sea técnicamente posible, por una sustancia, un preparado o un procedimiento que, en estas condiciones de uso, no sean peligrosos o lo sean en menor grado para la salud o, en su caso, para la seguridad de los trabajadores”(60).

En países como España realizan investigaciones sobre este xenobiótico ya que se estima que su producción mundial anual es de unos 21 millones de toneladas y la mitad se emplea para hacer resinas y de esto se calcula una población ocupacionalmente expuesta de aproximadamente 113.000 según CAREX en el año 2004 (66). En Francia a pesar de que el uso del FA ha disminuido sustancialmente en la última década, en el año 2015 se evaluó la prevalencia de cáncer relacionada con la exposición ocupacional, en el cual se encontró que el FA hace parte de los primeros 20 agentes y siendo este el quinto agente relacionado con mayor prevalencia de cáncer entre los años 1965-2005; de acuerdo con estos hallazgos a muchos agentes se les restringió su uso, inclusive al formaldehído, pero aun en el año 2015 hay prevalencia de cáncer relacionado con la exposición al xenobiótico en

cuestión aunque en menor proporción, dentro de los tipos de cáncer relacionados encontraron cáncer nasofaríngeo, cáncer de la cavidad nasal y leucemia en menor proporción (67).

En Estados Unidos en la década de los años 80 era el aldehído comercialmente más producido con 9 millones de toneladas anuales y su uso para entonces era excesivo en toda la industria (61); hasta ese momento se conocía como un gran irritante de ojos, nariz, vías respiratorias e inductor de dermatitis de contacto y se comenzaba a discutir y afirmar su capacidad para generar efectos de mutagenicidad por ensayos en bacterias, hongos y moscas como la *Drosophila* (62); además se realizaron estudios en China en células de ovarios de hámster y linfocitos humanos en los que se identificó que indujo intercambio de cromátides hermanas (63).

En otro estudio realizado por Kerns *et al.* (27) en ratones expuestos a 14.3 ppm de FA durante 18 meses, se demostró extensiva toxicidad y cáncer nasal, el mismo autor tomando una población mayor 240 ratones demostró que 103 ratas desarrollaron carcinoma de células escamosas en la cavidad nasal(64).En 1987, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) también catalogó al FA como probable carcinógeno en seres humanos en situaciones de exposición extraordinariamente alta o prolongada(65).

Sin embargo, en un estudio de casos y controles del NCI de Estados Unidos , se realizó una caracterización de la exposición a FA en trabajadores del sector funerario en el cual se halló una asociación del tiempo de exposición al FA y la mortalidad por leucemia mieloide(41). Un estudio de cohorte de 11.039 trabajadores textiles de 3 fábricas, realizado en el 2004 por el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) también encontró una relación entre la duración de la exposición al FA y las muertes por leucemia de 2004. Ellos evaluaron la tasa de mortalidad estandarizada con un resultado de 0.89 y un intervalo de confianza del 95% entre 0.82- 0.97 relacionado con la variable tiempo de exposición en años, lo cual al final derrumbó su hipótesis dado que eran menos muertes de las esperadas por cáncer según la tasa de mortalidad de los Estados Unidos(66). Otro estudio del INC, realizó seguimiento a una cohorte durante aproximadamente 42 años a 25.619 trabajadores a través de un análisis de regresión en el que encontraron una significancia estadística y 1.37 veces más probabilidad de tener

neoplasias linfohematopoyéticas al estar expuestos a FA (Riesgo Relativo 1.37; 95% IC=1,03-1,81, p=0,02).(67).

Varios estudios en ambientes laborales mostraron genotoxicidad, por ejemplo, en un estudio de cohorte llevado a cabo por el INC 2004(54), se observó a 25.619 trabajadores de 10 diferentes plantas expuestas a FA, estimándose la exposición de cada trabajador durante sus tareas laborales mediante un modelo de regresión múltiple. Se identificaron 1921 muertes y una tasa estandarizada de mortalidad de 9 con un intervalo de confianza del 95% (0.86- 0.95). Este estudio al final asoció el cáncer nasofaríngeo con la exposición acumulada, este mismo estudio sufrió una revaluación por parte de Marsh *et al.*, quienes concluyeron que no hubo robustez en el análisis del modelo de regresión múltiple dado que había muchas interacciones entre variables y que la exposición a FA no necesariamente está relacionada con la tasa estandarizada de mortalidad por cáncer (68).

4.5 Exposición ocupacional

Los trabajadores ocupacionalmente expuestos a formaldehído se encuentran comúnmente en labores de producción de resinas, en la industria textil o en otras ramas de la industria; su contacto se relaciona, mayormente, con la inhalación o contacto a través de la piel. Otros trabajadores expuestos a esta sustancia son los del área de la salud, especialistas en laboratorios, embalsamadores, histotecnólogos, quienes rutinariamente tienen contacto con especímenes biológicos en preservación por formaldehído. De acuerdo con las horas y el tiempo de exposición crónico, las diferentes agencias reguladoras han emitido límites permisibles de exposición, en búsqueda de la regulación de esta, para tener una referencia frente al cumplimiento de las normas de seguridad e Higiene (2)(68).

En la tabla 4-4 se realiza la compilación de los límites permisibles propuestos por las diferentes agencias norteamericanas que han realizado estudios de higiene con el fin de minimizar el riesgo.

Tabla 4-4: Límites permisibles establecidos por las Agencias Internacionales, ACGIH, OSHA Y NIOSH para el FA.

Agencia	Límite permisible	ppm	mg/m ³
American Conference of Governmental Industrial Hygienists	TLV - TWA *	0.1	-
American Conference of Governmental Industrial Hygienists	TLV - STEL +	0.3	-
Occupational Safety and Health Administration	PEL - TWA	0.75	0.93
Occupational Safety and Health Administration	STEL	2	-
National Institute of Occupational Safety and Health	REL - TWA	0.016	-
National Institute of Occupational Safety and Health	CEILING ¥	0.1	-

TLV: Umbral límite de valor

TWA: Media ponderada en el tiempo

STEL: Límite de exposición a corto plazo

PEL: Límite de exposición permisible

REL: Límite de exposición recomendado

*: Concentración máxima por 8 horas al día y 40 horas a la semana.

+: Concentración que no debería ser alcanzada cuando se trabajan períodos de 15 minutos, 4 veces por día máximo, dejando una hora de descanso entre exposiciones.

¥: Concentración a la que los trabajadores nunca deberían ser expuestos durante su turno de trabajo.

Fuente: Adaptado de CDC. Valores de referencia año 2021 (61)

Una medición ambiental o higiénica se lleva a cabo según las pautas de agencias de reconocido prestigio dedicadas a la vigilancia y control de riesgos higiénicos (OSHA, ACGIH, NIOSH entre otras) en los ambientes de trabajado, la medición pretende establecer la potencial exposición de trabajadores a contaminantes químicos. Esto se lleva a cabo a través de una estrategia de muestreo establecidas de acuerdo con la tarea, función o jornada completa, con el fin de precisar concentraciones ponderadas en el tiempo de larga o de corta duración (TLV-TWA o TLV- STEL/Celling) a la que se encuentran expuestos los trabajadores durante la ejecución de actividades rutinarias(192).

La metodología de trabajo incluye la caracterización de condiciones laborales y circunstancias de exposición de trabajadores bajo observación, el diseño de una estrategia de muestreo basada en las jornadas nominales de trabajo y la comparación de los valores encontrados con los valores de referencia establecidos por el marco legal vigente, para de esta manera fijar el perfil de exposición potencial de los trabajadores a los contaminantes químicos objeto de análisis. Esto se realiza mediante el cálculo de un Riesgo relativo (RR) o Índice de riesgo (IR) el cual consiste en una división entre la concentración encontrada y el valor limite permisible, una vez se obtiene este valor se establecen los niveles de riesgo

del ambiente laboral (tabla 4-5) y al mismo tiempo los controles que se deben implementar(193).

Tabla 4-5 Semaforización de niveles de Riesgo de contaminantes químicos

Semaforización	Nivel de Riesgo	Índice de Riesgo	Interpretación
	Riesgo Muy Alto	\geq IR 1.0	Muy Alta: Si el Índice de Riesgo (IR) es mayor o igual a 1 (Igual o superior al 100% del TLV)
	Riesgo Alto	\geq IR 0.5 y $<$ 1.0	Alta: Si el IR esta entre 0.5 y 0.99 (entre el 50% y el 99% del TLV)
	Riesgo Medio	$<$ IR 0.5 Y $>$ 0.1	Media: Si el IR es menor de 0.5 (Menor al 50% y mayor al 10% del TLV)
	Riesgo Bajo	\leq 0.1	Baja: Si el IR es menor o igual a 0,1 (Menor al 10% del TLV)

Fuente: Adaptado de GATISO ASMA (194)

4.6 Biomarcadores para formaldehído

Se ha propuesto una serie de biomarcadores para evaluar la exposición ocupacional a FA, en diferentes matrices biológicas como orina, células sanguíneas y suero, células bucales, estas con una búsqueda relacionada con dosis y efectos. A continuación, se realizará la revisión de los diferentes biomarcadores existentes que reporta la literatura y que se han utilizado para evaluar la exposición ocupacional en la población trabajadora.

4.6.1 Biomarcadores de exposición

- **Medición en sangre de Formaldehído**

Se ha intentado realizar la determinación de formaldehído en sangre, pero dada la bajísima fracción inhalada que pasa a circulación y la gran capacidad amortiguadora metabólica de las células nasales del organismo que lo mantienen en un rango entre 2-3mg/L sangre con una vida media en sangre periférica entre 1 -1.5 minutos, además que una vez que pasa al torrente sanguíneo reacciona con el glutatión incorporándose a las macromoléculas en todo el organismo, haciendo que su destino toxicocinético sea difícil de estudiar y cuantificar como biomarcador de exposición (71)(72).

- **Medición de ácido fórmico en orina**

El ácido fórmico es un producto del metabolismo del FA y otros compuestos del cual se ha discutido ampliamente su uso por la variabilidad interindividual y la influencia de factores como la dieta, el estado nutricional y el hábito de fumar (16).

Piva *et al.* (73), en una empresa manufacturera de muebles seleccionó 7 grupos ocupacionales con diferentes niveles de exposición ambiental a FA (0.07, 0.09, 0.03, 0.04, 0.03, 0.06, 0,03 ppm) , validó el método analítico mediante cromatografía para medir ácido

fórmico en orina en 51 trabajadores, su resultado fue significativo solamente en aquellos con concentraciones ambientales altas, lo cual indica que probablemente funcionaría cuando los controles ambientales no son los adecuados, pero teniendo en cuenta que el FA es un cancerígeno genotóxico y no tiene valor umbral, independientemente de la exposición ocupacional se es susceptible a desencadenar su efecto(24).

- **El Malonaldehído (MDA)**

Es un compuesto genotóxico endógeno, producto enzimático y de la peroxidación lipídica inducida por la presencia de especies reactivas de oxígeno. Esta especie reactiva puede causar aductos proteicos covalentes formadores de estrés que son denominados productos finales de lipoxidación avanzada (74). Varios estudios sobre exposición ocupacional demostraron que el FA causa peroxidación lipídica al disminuir la actividad del superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) por lo que la concentración de MDA aumenta, lo que sugiere adicionalmente dosis-respuesta entre esos índices de peroxidación lipídica y la concentración de FA (75).

- **Aductos**

Ocurren cuando un xenobiótico o metabolito reactivo queda unido a través de un enlace covalente reversible a macromoléculas como el ADN, se entiende que muchos de estos agentes se activan metabólicamente a electrófilos causando daños en el ADN. Se realizaron extensas investigaciones para establecer cómo cada agente cancerígeno, ya sea directamente o como consecuencia de cambios metabólicos en sus estructuras, puede dañar el ADN o formar aductos de ADN(76). Se cree que el FA produce sus efectos genotóxicos principalmente a través de la inducción de enlaces cruzados entre ADN y proteínas, estos usualmente tienen la siguiente estructura general: Lisina-NH-CH₂-NH-ADN que contienen histonas y es el mecanismo principal para la inducción de lesiones de ADN con FA(77).

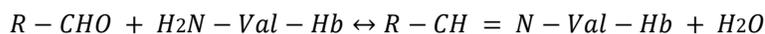
Recientemente se demostró que las células que carecen de las vías de reparación del daño del ADN de FANC / BRCA son hipersensibles a FA y que esta vía es fundamental para contrarrestar los aductos inducidos por FA(78).

Los aductos de proteína son más duraderos, que la mayoría de los aductos de ADN, y solo se reparan lenta o parcialmente y se ha asociado con la promoción del cáncer. El nivel de

enlaces de proteína de ADN podría servir como un biomarcador de FA interno dosis. Se han detectado aductos de proteína inducidos por FA en la mucosa nasal de animales expuestos (79), linfocitos de humanos (80) y células pulmonares de hámster expuestos *in vitro* (81)

- **N-metilvalina**

Uno de los aductos estudiados es aquel referido por Kautiainen *et al.* (20) quien en 1989 demostró que los aldehídos se unen reversiblemente a grupos amino primarios de las N-terminales de la valina en la hemoglobina, a través de la formación de la correspondiente base de Schiff:



aldehydes + N-terminal - valine ↔ *N-terminal (valine) adducts*

La formación de este biológico depende de la exposición a varios alquilantes, entre los cuales FA representa un ejemplo significativo el cual fue descrito en el estudio de Bono *et al.* (82).

4.6.2 Biomarcadores de efecto temprano: genotoxicidad

Biomarcador de Efecto es aquel “que evalúa la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo que puede ser asociada con una enfermedad” (83). Los xenobióticos que inducen mutagenicidad, citotoxicidad y genotoxicidad, se biomonitorizan a través de pruebas de genotoxicidad los cuales evalúan el daño a nivel genético (84).

Los biomarcadores de genotoxicidad han surgido a partir del conocimiento de los mecanismos de daño y como una alternativa de seguimiento a trabajadores ocupacionalmente expuestos, relacionado con los ambientes de trabajo. En el caso del formaldehído se han realizado múltiples estudios en su mayoría de corte transversal con casos y controles, principalmente en fábricas de madera y en laboratorios de anatomía patológica (35).

Este tipo de biomarcadores evalúan la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo que puede ser asociada con una enfermedad dependiendo de su magnitud. Estos miden el daño genético una vez el agente haya sido metabolizado por el organismo. Las lesiones en el ADN, una vez procesadas, pueden convertirse en mutaciones. Los marcadores de efecto son los más empleados en los estudios de biomonitorización en humanos y en el escenario ocupacional se han utilizado para investigar la exposición; en cuanto al FA que ya conocemos que produce daño genotóxico, se utilizan biomarcadores de efecto como el intercambio de cromátides hermanas, aberraciones cromosómicas, ensayo cometa y micronúcleos (16)(83).

- **Test de cometa alcalino**

El ensayo cometa o electroforesis en gel de células individuales (SCGE) es una prueba ampliamente utilizada para evaluar el daño primario a la estructura del ADN por agentes genotóxicos. Se caracteriza por ser un método sensible, rápido, sencillo, de bajo costo y aplicable a varios tipos de células eucariotas. La técnica permite detectar el daño genético a través de la migración electroforética del ADN debido a rupturas simples en las cadenas de nucleótidos, entrecruzamientos ADN-ADN / ADN-proteína, daño oxidativo inducido y a sitios álcali lábiles. Demuestra la fragilidad de los sitios dañados a través de la migración, hacia el ánodo, de los fragmentos de ADN dañados cuando las células son sometidas a una diferencia de potencial durante una electroforesis a pH alcalino (85).

En general, los linfocitos periféricos representan un sistema muy ventajoso para realizar estudios de genotoxicidad, siendo sus principales ventajas:

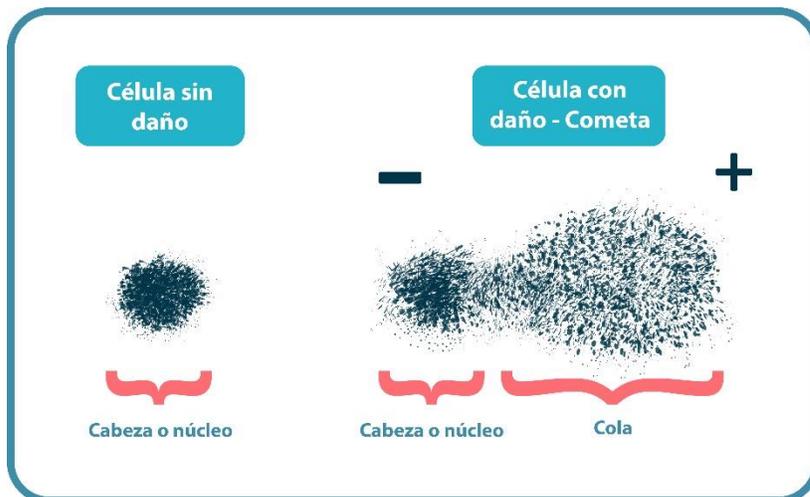
- Son fáciles de obtener y cultivar
- Los linfocitos son circulantes y están en contacto con la genotoxinas todo el tiempo.

- Constituyen una población celular sincrónica (se encuentran en una misma fase del ciclo celular, G0), por lo que no se dividen y la tasa de reparación es baja.
- Tienen una alta tasa de sensibilidad para la evaluación del daño genético a través de numerosas técnicas.
- Se dispone de mucha información sobre la técnica ya que ha sido utilizado desde hace muchas décadas (86).

Para determinar el daño del ADN, se evalúan los siguientes parámetros(87)(88):

- ✓ Tail Length (TL): longitud total del cometa, desde el centro nuclear hasta el final de la cola de este.
- ✓ Tail Moment (TM): se define como el producto de la longitud de la cola y la fracción de ADN total en la cola. (Tail Moment = longitud de la cola x % de ADN en la cola)
- ✓ Olive Tail Moment (OTM): Este parámetro representa esencialmente el producto del porcentaje de ADN total en la cola y la distancia entre los centros de masa de las regiones de la cabeza y la cola (Olive Tail Moment = (medida de la cola-medida de la cabeza) x (% de ADN en la cola)
- ✓ Head DNA: porcentaje de ADN en la cabeza del cometa.
- ✓ Tail DNA: porcentaje de ADN en la cola del cometa que indica la cantidad de ADN fragmentado que migró en la electroforesis.
- ✓ Índice de daño: es una medida propuesta por Pitarque *et al.*(89) en la que se clasifica el daño (0 a IV) para calcularlo se multiplica la suma del número de núcleos por el valor de cada clase, lo que da como resultado puntajes que varían de 0 (0 x 100) a 400 (4 x100).

En la figura 4-7 que aparece a continuación se muestra la imagen de una célula sin daño y una célula sometida a daño, en donde se ilustran las partes del cometa: cabeza y cola, ambas fundamentales en la interpretación y análisis de este ensayo.

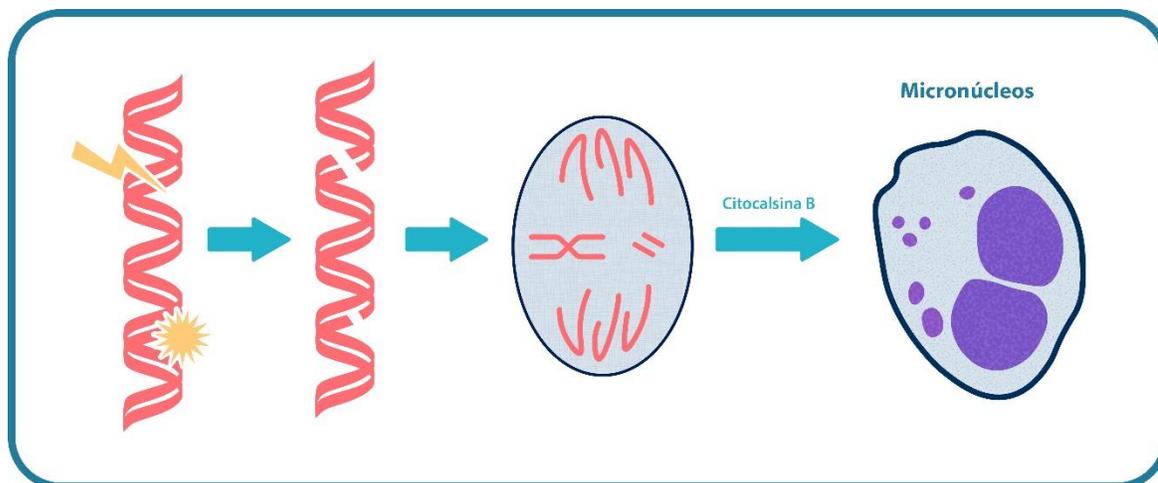
Figura 4-7: Célula sin daño e imagen del cometa y sus partes.

Fuente: Elaboración propia

- **Test de Micronúcleos**

Es un biomarcador de efecto, el cual permite identificar el daño genético que se evidencia por la presencia de masas de cromatina aisladas en el citoplasma que provienen del núcleo celular, estos se evidencian en células en proceso de división se obtiene una ruptura cromosómica o perdidas de cromosomas completos, los cuales quedan aislados en el citoplasma. Estas masas cromosómicas sueltas en el momento de la telofase son recubiertas por una membrana nuclear, terminando en la formación de un MN con las mismas características morfológicas del núcleo celular (90), como se observa en la figura 4-8. Esto es debido a exposiciones a agentes genotóxicos, defectos en la mitosis y/o defectos en el sistema de reparación genética (91). Otro hallazgo es la presencia son los Brotes Nucleares (BN) los cuales se caracterizan por la misma morfología como los MN, excepto que están vinculados al núcleo por un tallo angosto o ancho de material nucleoplasmático dependiendo en el escenario del proceso de gemación nuclear.(92)

Figura 4-8: Esquema de formación de micronúcleos al exponerse a un agente o sustancia genotóxica.



Fuente: Elaboración propia

- **Test de micronúcleos y anomalías nucleares en células epiteliales bucales**

Una de las puertas de entrada a los agentes tóxicos son los tejidos epiteliales y estas células tienen la capacidad de proliferar muy rápidamente, muchas de ellas están en contacto continuo con el medio ambiente. El tejido epitelial está conformado por varias capas de células las cuales se van exfoliando a medida que alcanzan la superficie, de manera que el daño citogenético que se detecta en la superficie es el que ha ocurrido en las capas basales, el lugar en donde las células se dividen (93).

Los cambios citogenéticos en estos tejidos son difíciles de estudiar por otras pruebas de genotoxicidad como la de aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas ya que estas requieren ser cultivadas para obtener células en metafase; frente a esto el ensayo de MN tiene una ventaja, ya que permite el análisis de células en etapa de interfase, la cual es la fase en la que se encuentra la mayoría de células en el tejido epitelial; además, la rápida renovación de los epitelios hace que el máximo índice de formación de micronúcleos aparezca entre una y tres semanas después de la exposición al agente genotóxico, tiempo necesario para que las células migren desde las capas basales hasta la superficie(91) .

El ensayo de micronúcleos se puede realizar en cualquier tejido que tenga la capacidad de división, siendo el epitelio de la mucosa oral bucal idóneo dado que se caracteriza por: ser de fácil acceso y la toma de muestras es de tipo no invasivo, es el punto de contacto con muchos agentes tóxicos por ejemplo como el FA, siendo esta una de sus vías de ingreso y es un epitelio con alta proliferación, lo que permite que la población celular se mantenga constante. Estas particularidades también demuestran que el epitelio bucal es más vulnerable a lesiones medioambientales, por eso cobra gran relevancia en el monitoreo de agentes genotóxicos/cancerígenos (92).

- **La Hibridación fluorescente in situ (FISH)**

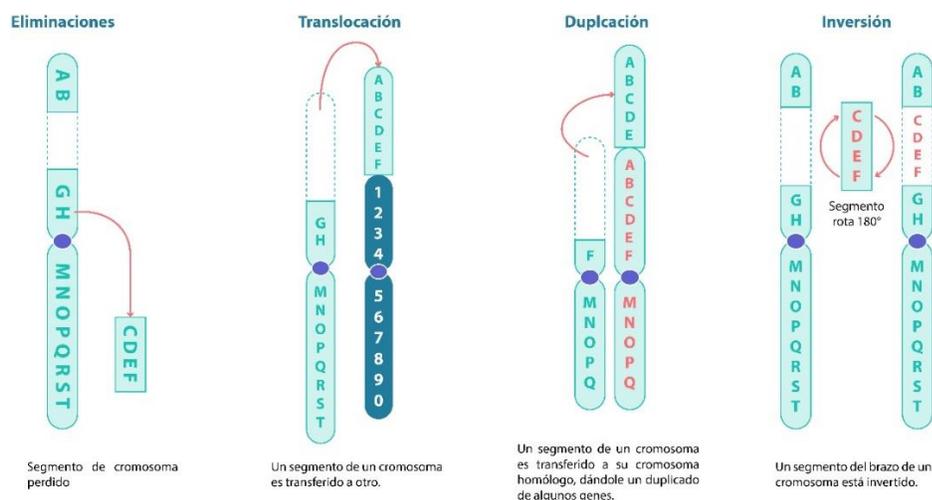
Es una técnica que se utiliza para detectar y localizar una secuencia específica de ADN en un cromosoma. La técnica se basa en exteriorizar los cromosomas a una pequeña secuencia de ADN llamado sonda que contiene una molécula fluorescente adherida a ella. La secuencia de la sonda se une a su secuencia correspondiente en el cromosoma; es importante mencionar que este ayuda a visualizar daño. Se pueden diferenciar unos de otros, por la presencia del centrómero y/o cinetocoro; ya que si los micronúcleos presentan centrómero, generalmente estará formado por un cromosoma completo (micronúcleo centrómero positivo), de lo contrario estará formado por un fragmento cromosómico acéntrico o micronúcleo centrómero negativo(94). Este tipo de técnicas ha acompañado a diferentes pruebas de genotoxicidad (micronúcleos y ensayo cometa, entre otros) lo cual ha hecho que se pueda tener una mejor visualización del daño (95).

- **Aberraciones cromosómicas**

Esta prueba recomendada por entidades reguladoras como la FDA y EFSA dentro de sus guías normativas, permite evaluar los cambios numéricos y estructurales que puedan suceder en los cromosomas después de exponer las células a una sustancia o agente. Es ampliamente utilizada para la evaluación de producto terminado y/o materias primas a las cuales se atribuyen las propiedades funcionales del producto terminado(96). En este

ensayo citogenético se determina alteraciones en la estructura o número de cromosomas, estas alteraciones se presentan en errores en la mitosis o en la meiosis. Las alteraciones numéricas se refieren a la falta de uno de los cromosomas o de un par, la cual recibe el nombre de monosomía y si el individuo tiene más de dos cromosomas, se conoce como trisomía, por otro lado las alteraciones estructurales, se pueden llevar a cabo de varias formas, una de ellas es la duplicación en la cual se produce material genético adicional, translocaciones, en el cual una parte de un cromosoma se une a otro cromosoma, inversiones en el cual una parte del cromosoma se desprende y este se adhiere a otro cromosoma pero inversamente, deleciones cuando hay perdida de una parte del cromosoma(97), como se observa en la figura 4-9.

Figura 4-9: Aberraciones cromosómicas de tipo estructural



Fuente: Adaptado de National Human Genome Research Institute(98)

- **Intercambio Cromátidas hermanas**

La prueba de Intercambio de Cromátidas Hermanas (SCE) se ha utilizado para evaluar el efecto de exposición ocupacional, medicamentos, citotoxicidad a biomateriales y agroquímicos(97). El SCE es el proceso mediante el cual, durante la replicación del ADN,

dos cromátidas hermanas se rompen y se vuelven a unir entre sí, intercambiando físicamente regiones de las hebras parentales en los cromosomas duplicados. Este proceso se considera conservador y libre de errores, ya que generalmente no se altera la información durante el intercambio recíproco, este es un fenómeno del intercambio parcial de ADN durante la replicación del ADN. La detección de SCE se ha desarrollado mediante la obtención de la naturaleza replicativa semiconservadora del ADN. Los análogos de timidina como la 5'-bromodesoxiuridina y la etinildesoxiuridina, los cuales se incorporan en el ADN recién sintetizado durante dos ciclos celulares, en el cual las cromátidas de los cromosomas se obtienen teñidas de diferentes tonos (99) (100).

- **Metilación**

La Metilación de ADN se da cuando ocurre la adición enzimática de grupos metilo (CH₃-) a la molécula de ADN. Los grupos metilo se agregan casi exclusivamente a las citosinas en los dinucleótidos CpG esto se presenta por la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina; la metilación modifica la función del ADN cuando se encuentra en el gen promotor el cual controla la iniciación de la transcripción de una determinada porción de ADN a ARN. La metilación del ADN generalmente actúa para reprimir la transcripción génica. La metilación del ADN es vital para el desarrollo normal y se asocia con una serie de procesos importantes como la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica, la represión de elementos repetitivos, el envejecimiento y la carcinogénesis(105).

Se ha logrado documentar que el desbalance en el patrón de metilación del ADN ha sido particularmente observado en los cánceres esporádicos. Los cambios en la metilación que con mayor frecuencia han sido detectados en células cancerosas, incluyen la pérdida de ésta en secuencias normalmente metiladas (hipometilación) y la metilación aberrante de secuencias usualmente no metiladas (hipermetilación), localizada principalmente en islas CpG. Este tipo de alteraciones se presenta generalmente en tumores donde la resultante es en general una disminución en el nivel total de metilación(106)

- **Test de AMES**

El ensayo de mutagenicidad de Ames Salmonella / microsoma (prueba de Salmonella; prueba de Ames) es un ensayo de mutación inversa bacteriana a corto plazo diseñado

específicamente para detectar sustancias químicas que pueden producir daño genético y que conlleva a mutaciones genéticas. La prueba emplea varias cepas de *Salmonella* dependientes de histidina, cada una con diferentes mutaciones en varios genes que operan histidina. Estas mutaciones actúan como puntos calientes de mutágenos que causan daño al ADN a través de diferentes mecanismos. Cuando las cepas de prueba de *Salmonella* se cultivan en una placa de agar con medio mínimo que contiene un rastro de histidina, solo las bacterias que vuelven a la independencia de histidina pueden formar colonias. El número de colonias revertidas inducidas espontáneamente por placa es relativamente constante. Sin embargo, cuando se añade un mutágeno a la placa, aumenta el número de colonias revertidas por placa, normalmente en función de la dosis (101).

- **Isoprostanos**

Los Isoprostanos (IsoP) (42) son una serie única de compuestos similares a las prostaglandinas formados in vivo a través de un mecanismo no enzimático que involucra la peroxidación del ácido araquidónico iniciada por radicales libres y son detectadas en todos los tejidos humanos y matrices biológicas como orina, plasma, fluido broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo y bilis. Estos cuentan con cuatro isómeros F2-IsoP llamados 5, 12, 8 o 15, dependiendo del átomo de carbono al que está unido el hidroxilo de la cadena lateral. Los Isoprostanos se han venido estudiando recientemente partiendo de los estudios epidemiológicos que sugieren que el que el FA influye en numerosas vías involucradas en la respuesta inflamatoria, principalmente en propiedades derivadas del estrés oxidativo (102), lo que hace pensar que pueden alertar sobre alteraciones bioquímicas que conlleven a un daño tisular.

- **Subpoblaciones linfocitarias**

Se trata de un método fundamentado en la Citometría de Flujo en el cual se estudian las diferentes poblaciones linfocitarias (linfocitos T, Linfocitos B y NK), se analizan las diferentes subpoblaciones de linfocitos T y B.

- Poblaciones Linfocitarias:

- o Linfocitos T
- o Linfocitos B
- o Linfocitos NK
- Subpoblaciones funcionales linfocitos T CD4+:
 - o Linfocitos T naive
 - o Linfocitos T central memoria
 - o Linfocitos T efectores memoria
- Subpoblaciones funcionales linfocitos T CD8+:
 - o Linfocitos T naive
 - o Linfocitos T central memoria
 - o Linfocitos T efectores memoria
- Subpoblaciones linfocitos T CD4+ efectores:
 - o Linfocitos Th1
 - o Linfocitos Th2
 - o Linfocitos Th17
 - o Linfocitos Treg
- Subpoblaciones linfocitos B:
 - o Linfocitos T naive
 - o Linfocitos B zona marginal
 - o Linfocitos B memoria con cambio de clase

Como previamente lo habíamos mencionado la citometría de flujo, emplea anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos, que son detectados y visualizados mediante un sistema informático apropiado y de forma rápida, brinda información sincrónica de varios parámetros celulares, identificar paralelamente antígenos de superficie y citoplasmáticos, cuantificar la intensidad antigénica por medio de los canales medios de fluorescencia y emplear múltiples marcajes para, detectar la coexpresión de antígenos aberrantes sobre el mismo blasto(103). En los estudios de FA han surgido como una forma de evaluar la inmunotoxicidad y hematotoxicidad teniendo en cuenta los mecanismos de daño que se han descrito(104).

▪ **Genes supresores de tumores**

El cáncer puede considerarse una enfermedad genética que se desarrolla en seres humanos, en la mayoría de los tejidos y en todo tipo de células somáticas. Actualmente se considera que también existe en el cáncer una contribución importante de alteraciones epigenéticas (la epigenética constituye un puente molecular entre factores adquiridos, ambientales y genéticos). La transformación maligna de una célula acontece por acumulación de mutaciones en unos genes específicos, los cuales son la clave molecular para entender las raíces del cáncer. Estos genes están agrupados en 2 familias:

- La primera está integrada por los protooncogenes, los cuales dirigen la producción de proteínas clave en la proliferación y diferenciación celular, como ser ciclinas, factores de crecimiento, receptores, etc. Cuando éstos mutan se transforman en oncogenes, los cuales son capaces de orquestar la multiplicación anárquica de las células, de modo que algunos de ellos potencian la maquinaria celular para que sintetice de forma masiva determinados desencadenantes de la división descontrolada.
- La segunda familia está integrada por los genes supresores de tumores también conocidos como genes supresores, que en el organismo sano controlan la proliferación celular. Ellos, por tanto, son reguladores negativos de crecimiento y cuando no están presentes en la célula o se encuentran inactivos a causa de mutaciones, las células dejan de crecer normalmente y adquieren propiedades proliferativas anormales, características de las células tumorales. El gen supresor p53 es uno de los genes más importantes y estudiados; este activa una variedad de genes que resulta en la inhibición de la progresión del ciclo y la reparación celular o en apoptosis. Las señales que activan la función de p53 incluyen daño al ADN por agentes químicos o radiación ionizante y ultravioleta entre otros(107).

4.6.3 Biomarcadores de efecto tardío

- **Hemograma**

Es un paraclínico que evalúa las células producidas en la médula ósea y que pasan a la circulación periférica. Este análisis de sangre periférica reúne las mediciones, en valores absolutos y porcentuales y agrega el aspecto morfológico de las tres poblaciones celulares, leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Cuando se presentan alteraciones hemograma usualmente no corresponden a enfermedades que tengan origen en la médula ósea, siendo consecuencia de modificaciones patológicas de diferente naturaleza, y cuando ya son evidentes en este, la patología se encuentra instaurada este es uno de los biomarcadores más usados para el monitoreo de la salud de los trabajadores (108).

- **Espirometría**

Es la técnica de exploración de la función respiratoria que mide los flujos y los volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y el seguimiento de patologías respiratorias (53). El uso de la espirometría está relacionado con el hecho de que los aldehídos implicados en la inducción del asma ocupacional principalmente son el FA y el glutaraldehído. Estas sustancias en concentraciones altas pueden desencadenar crisis de broncoespasmo por un mecanismo irritante, no obstante, a concentraciones bajas pueden inducir asma por un mecanismo de sensibilización inmunitaria (109).

4.6.4 Biomarcadores de susceptibilidad

Un biomarcador de susceptibilidad es aquel que me muestra el potencial riesgo de desarrollar una condición, el hecho de encontrarse positivo este biomarcador no indica enfermedad; más si me indica que como individuo tengo predisposición para desarrollar una patología al exponerse a ciertos agentes o sustancias químicas. Estos tipos de biomarcadores son fundamentales para la realización de estudios epidemiológicos sobre el riesgo de enfermedad(110).

5 Metodología

5.1 Tipo de estudio de investigación

Tipo de estudio: Revisión sistemática de la Literatura- estudio secundario siguiendo las recomendaciones establecidas por la colaboración COCHRANE (111). La presente investigación utiliza dicha metodología para evaluar los diferentes biomarcadores en la exposición ocupacional a FA, siguiendo la estructura que muestra la figura 5-1.

Figura 5-1: Fases y pasos para realizar una revisión sistemática



Fuente: Adaptado de Manual COCHRANE (111)

Fuente: Elaboración propia a partir de Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions (111)

5.2 Registro de protocolo

El protocolo se registró en la página web de “PROSPERO International prospective register of systematic reviews”. PROSPERO es una base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente en salud y atención social, bienestar, salud pública, educación, crimen, justicia y desarrollo internacional, donde hay un resultado relacionado con la salud. Las características clave del protocolo de revisión se registran y mantienen como un registro permanente. PROSPERO tiene como objetivo proporcionar una lista completa de revisiones sistemáticas registradas al inicio para ayudar a evitar la duplicación y reducir la oportunidad de sesgo de notificación al permitir la comparación de la revisión completa con lo que se planificó en el protocolo. PROSPERO es producido por CRD y financiado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR).

5.3 Estrategias de búsqueda

Se utilizó una combinación de lenguaje controlado (MESH, Emtree, DeCS, incluyendo los términos explotados) y términos libres (considerando variantes de la escritura, sinónimos, acrónimos y truncamientos), con etiquetas de campo (título y resumen), operadores de proximidad (adj) y operadores booleanos (OR, AND).

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Ovid platform): 2000 a Octubre 14 de 2020
- MEDLINE®, Ovid platform: 2000 a Octubre 14 de 2020
- MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid platform: 2000 to a Octubre 14 de 2020

- MEDLINE® Daily Update, Ovid platform: 2000 a octubre 14 de 2020
- EMBASE, Ovid platform: 2000 a octubre 14 de 2020.
- LILACS, IAHx interface: 2000 a octubre 14 de 2020
- Toxline subset data – Vía pubmed: 2000 a octubre 14 de 2020
- Pubchem – Vía NLM: 2000 a octubre 14 de 2020

Así mismo se realizó una búsqueda manual a partir de artículos seleccionados en otras fuentes como:

Literatura Gris

- OpenGrey (opensigle.inist.fr)

Salud Ocupacional

1. International Labour Organization CISDOC
2. National institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
3. European Agency for Safety and Health at work
4. Labor Occupational Health Program Library
5. Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

Toxicología/ Salud Ambiental

- California EPA Toxicity criteria Database
- CHE Toxicant and Disease Database

- EPA ACTor
- EPA Chemical Data Acces Tool
- EPA Health & Environmental Resercha Online (HERO)
- EPA Integrated Risk Information System (IRIS)
- EPA Toxicity Reference Database
- National Toxicology Program
- SciFinder
- TSCATS

Los términos Mesh (Medical Subject Headings) usados fueron: *Formaldehyde, biological monitoring, biomarkers, occupational exposure, DNA adducts, protein adducts, antibodies, genotoxicity.*

Los términos DeCS (Descriptores en ciencias de la salud) usados fueron: *formaldehído, monitoreo biológico, biomarcador, exposición ocupacional, aductos de ADN, aductos de proteína, alotipos de inmunoglobulinas, genotoxicidad, test de mutagenicidad.*

La estrategia de búsqueda y los términos utilizados pueden encontrarse en el anexo A.

5.4 Criterios de inclusión

5.4.1 Tipos de estudios

Se incluyeron estudios de pruebas diagnósticas con cualquier diseño de investigación primaria de estudios epidemiológicos: estudios de corte transversal, estudio de cohortes y ensayos clínicos. Se incluyeron artículos desde enero de 2000 hasta octubre de 2020, publicados en idioma español e inglés.

5.4.2 Tipo de participantes

Los participantes de los estudios serán trabajadores adultos, ocupacionalmente expuestos a formaldehído. No se incluirán mujeres en estado de embarazo, niños, estudios realizados en animales, o *in vitro*.

5.4.3 Tipo de prueba diagnóstica

Se incluirán todos los tipos de biomarcadores disponibles para FA reportados en la literatura.

5.5 Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos estudios de reporte y serie de casos, estudios donde exista formaldehído con co-exposiciones a otras sustancias químicas, revisiones, metanálisis, investigaciones como comentarios, resúmenes de conferencias, protocolos, estudios con información insuficiente, otros estudios arrojados en la búsqueda que estuvieran en un idioma diferente al español e inglés.

5.6 Procesamiento de los datos

Se realizó una búsqueda en la literatura con las estrategias mencionadas anteriormente por parte de dos investigadores (M.V y J.A), de manera independiente teniendo en cuenta la pregunta de investigación. Cada autor seleccionó los estudios iniciales mediante los títulos y resúmenes de todas las referencias encontradas de acuerdo con la estrategia de búsqueda, retirando aquellos repetidos y aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Los estudios potencialmente relevantes fueron leídos en texto completo y fueron analizados de forma independiente, evaluando la metodología de cada estudio, sin presentarse diferencias entre los evaluadores.

5.7 Evaluación de calidad de los estudios

Las revisiones sistemáticas de los estudios diagnósticos están caracterizadas por su evidente heterogeneidad, que se deriva de los contrastes en el diseño de los estudios, así como la forma en la que se llevan los mismos (112), razón por la cual la evaluación de la calidad de los estudios primarios juega un papel importante a la hora de evaluar que estudios harán parte de la revisión sistemática y el riesgo de sesgos que se presentan en cada uno (111). El grupo Cochrane Collaboration y el Instituto Joanna Briggs (JBI)(113), realizaron una asociación estratégica destinada a mejorar la base de conocimientos para la toma de decisiones en el cuidado de la salud y política sanitaria mundial. JBI cuenta con varias herramientas mediante las cuales se examina la calidad de los estudios según el diseño de estos, el riesgo de sesgos encontrados en su análisis y la aplicabilidad de las pruebas estudiadas a la población deseada.

La herramienta JBI está disponible en el sitio Web (<https://jbi.global/>) (114); está diseñada para evaluar la calidad de los estudios epidemiológicos, sin embargo, deben tenerse en cuenta los otros datos de la extracción primaria, como lo son los tipos de estudio y los resultados de cada uno, con el fin de determinar que estudios primarios se incluirán en la revisión sistemática. Esta herramienta realiza la evaluación de 8 ítems: criterios de inclusión, descripción detallada de los sujetos y el entorno, medición de la exposición con una metodología válida y confiable, identificación de factores de confusión y estrategias para su control y un adecuado análisis estadístico (115).

Dos autores de manera independiente aplicaron el instrumento JBI a cada uno de los estudios de corte transversal incluidos en el análisis (anexo B), posterior a lo cual se llevó a cabo un consenso entre los dos evaluadores en los casos en los que se presentaron discrepancias.

5.8 Tipo y control de sesgos

En el presente estudio, dado que se trata de una revisión sistemática de la literatura, se deben tener en cuenta los sesgos de selección, sesgo de publicación y sesgo de información. La estrategia utilizada para el control de sesgos fue la siguiente:

- Sesgo de selección: La selección de los estudios primarios se realizó por parte de dos investigadores de manera independiente, de forma reproducible, incluyendo además estudios encontrados mediante la búsqueda manual de las referencias de los estudios primarios.
- Sesgo de publicación: Se incluyó una estrategia de búsqueda en base de datos de literatura gris OPEN GREY, y todo el proceso de selección se documentó en un diagrama de flujo PRISMA. Para el metaanálisis de micronúcleos en sangre periférica se realizó un FUNNEL PLOT para evidenciar el sesgo de publicación.
- Sesgo de información: Se realizó una calificación de cada estudio primario seleccionado de manera independiente por parte de dos investigadores utilizando la herramienta JBI, además de hacer una calificación adicional de la calidad metodológica de cada uno de los estudios, teniendo en cuenta la población y los biomarcadores realizados en cada uno de los estudios.

5.9 Plan de análisis

El análisis de los datos, la discusión y las conclusiones se efectuaron en conjunto por parte de los dos investigadores, además de la realización de la revisión final del documento por parte de los asesores de tesis. Se realizó una síntesis cualitativa de la información. Para la medición de MN en sangre periférica se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios (debido a la alta heterogeneidad de los estudios incluidos, la cual fue evaluada mediante la prueba I^2 y Chi^2) evaluando la diferencia de promedios entre los expuestos y los controles con un intervalo de confianza del 95%. El resumen de las características de los estudios incluidos se encuentra en el Anexo C.

5.10 Consideraciones éticas

Para el presente estudio se tuvo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (116), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y la Declaración de Helsinki que ha sido aclarada por la Asociación Médica Mundial (WMA, como conjunto de principios éticos que guía a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos y por muchos considerada como el documento más importante en la ética de la investigación con seres humanos.

Según el Artículo 11, literal B de la Resolución 8430 de 1993, la clasificación de riesgo de la presente investigación está categorizada como sin riesgo “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Dada la naturaleza de este estudio, no se contará con acceso a información sensible como historias o revisión clínica de pacientes. La información se extraerá de estudios primarios. No se realizará intervención de ningún tipo se pretende con los resultados la detección temprana de efectos en la población de trabajadores ocupacionalmente expuestos a FA y a su vez evitar las consecuencias como el cáncer.

Este trabajo de investigación fue avalado por el comité de ética de la Facultad de medicina en diciembre de 2020.

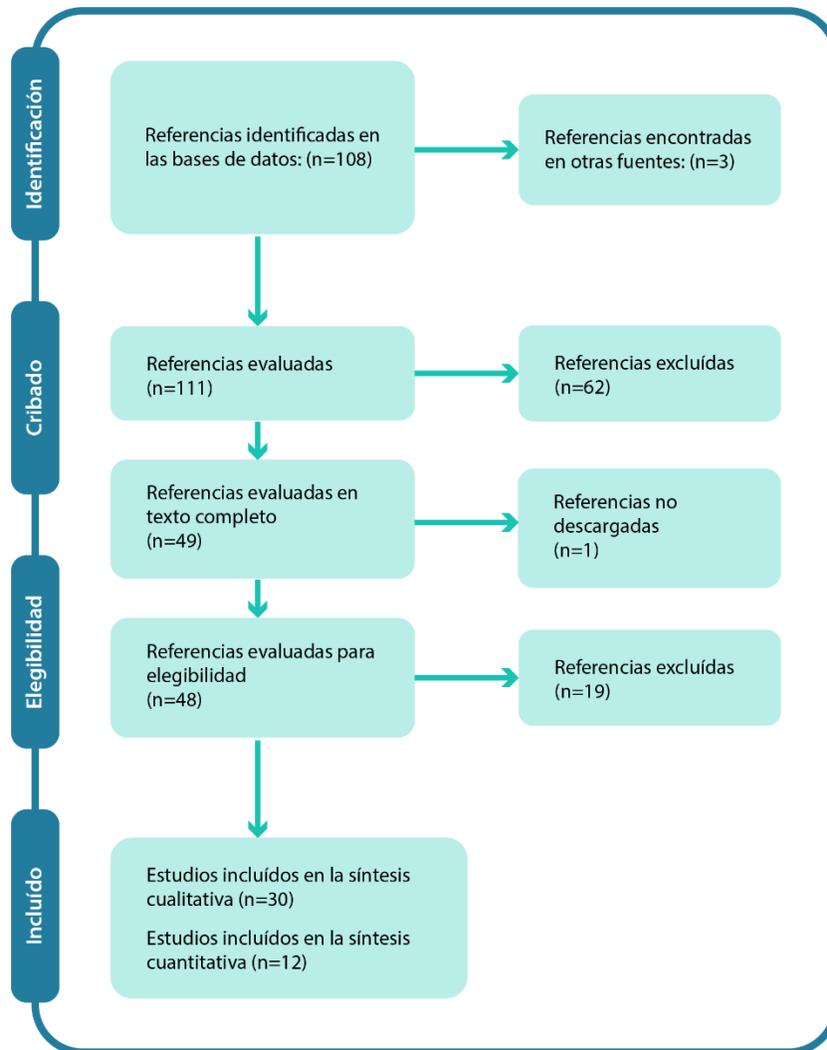
6 Resultados

6.1 Resultados de la Búsqueda

Se realizó una búsqueda inicial obteniendo 126 artículos, con posterior retiro de 18 repetidos, obteniéndose finalmente 108 artículos en bases de datos y 3 artículos en referencias y otras fuentes. Se descartaron los duplicados obteniendo posteriormente 102 artículos, cuyo título y resumen fue revisado por parte de los dos evaluadores de manera independiente, excluyendo 52 que no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Posterior a esta primera búsqueda se obtuvieron 50 artículos primarios que fueron revisados en su texto completo excluyendo 20 de ellos (10 artículos evaluaban varios agentes genotóxicos, 2 artículos correspondía a una revisión sobre los mecanismos de la leucemia inducido por FA, 2 de los artículos no cumplían el criterio de inclusión de características poblacionales, 1 artículo estaba por fuera del rango de tiempo, 2 de ellos solo evaluaba biomarcadores de susceptibilidad, 1 de ellos no se pudo descargar, 1 artículo estaba escrito en chino y 1 uno de ellos era una reevaluación óptica de micronúcleos). Se incluyeron 30 artículos en el análisis cualitativo que cumplían con los

criterios de inclusión y exclusión del estudio, la síntesis se muestra la figura 6-1 y los estudios no incluidos se referencian en la tabla 6-1.

Figura 6-4: Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



Fuente: Elaboración propia

Nota: Los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa hacen parte de los 30 estudios incluidos

Tabla 6-1: Listado de estudios no incluidos y su razón de exclusión

Autor (AÑO)	Referencia	Razón de exclusión
Hopf 2019 (117)	Biological monitoring of workers exposed to carcinogens using the buccal micronucleus approach: A systematic review and meta-analysis.	Evaluación de varios carcinógenos
Regazzoni 2017 (118)	Using lysine adducts of human serum albumin to investigate the disposition of exogenous formaldehyde in human blood.	Medición de <i>in vitro</i> de niveles de FA endógeno en sangre
Zendehdel 2016(119)	Neurotoxicity effect of formaldehyde on occupational exposure and influence of individual susceptibility to some metabolism parameters.	Biomarcador de susceptibilidad teniendo en cuenta parámetros del metabolismo enfocado a neurotoxicidad
Chappell 2016 (120)	Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review. [Review]	Evalúa diferentes carcinógenos
Fornander 2013 (121)	Airway symptoms and biological markers in nasal lavage fluid in subjects exposed to metalworking fluids.	Exposición a fluidos generados en trabajos en metales tóxicos
Gou 2012(122)	The increase of micronuclei frequencies of peripheral blood lymphocyte in plywood workers exposed accumulatively to formaldehyde	Artículo escrito en idioma chino
Speit 2012 (123)	Re-evaluation of a reported increased micronucleus frequency in lymphocytes of workers occupationally exposed to formaldehyde.	El estudio es sobre reevaluar la óptica de evaluación de micronúcleos con un segundo observador
Goldstein 2010 (124)	Hematological and toxicological evaluation of formaldehyde as a potential cause of human leukemia. [Review]	Revisión literaria de la leucemogénesis con fa
Wieslander 2010 (125)	Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint.	Enfocado a pinturas
Jakab 2010(126)	Formaldehyde-induced chromosomal aberrations and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of personnel working in pathology departments.	Formaldehído y solventes orgánicos
Zhang 2010 (38)	Formaldehyde and leukemia: epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. [Review]	Mecanismo de leucemia inducido por fa
Neuss 2008 (127)	Further characterization of the genotoxicity of formaldehyde <i>in vitro</i> by the sister chromatid exchange test and co-cultivation experiments.	Estudio <i>in vitro</i>
Larmarcovai 2007 (128)	Exposure to genotoxic agents, host factors, and lifestyle influence the number of centromeric signals in micronuclei: a pooled re-analysis.	Evalúa otros agentes genotóxicos
Soogarun 2006 (129)	High sister chromatid exchange among a sample of traffic policemen in Bangkok, Thailand.	Evaluación de genotoxicidad policías expuestos a la polución
Kleber 2004 (130)	Assessing the genotoxicity of industrial cutting fluids under conditions of use.	Evalúa otros agentes genotóxicos
Suruda 1993 (131)	Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science.	Fuera del rango de tiempo (1993)
Kirsch-Volders 2018 (132)	Validity of the Lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay (L-CBMN) as biomarker for human exposure to chemicals with different modes of action: A synthesis of systematic reviews.	Evalúa otros agentes genotóxicos
Mai 2017 (133)	Elevation of Circulating Th17/Th22 Cells Exposed to Low-Level Formaldehyde and Its Relevance to Formaldehyde-Induced Occupational Allergic Contact Dermatitis	Incluye pacientes con enfermedad dermatológica instaurada
Bassig 2016 (134)	Comparison of hematological alterations and markers of B-cell activation in workers exposed to benzene, formaldehyde and trichloroethylene	Evalúa otros agentes genotóxicos

6.2 Características de los estudios obtenidos

Identificamos 27 artículos buscando en las diferentes bases de datos y fuentes adicionales, se añadieron 3 artículos relevantes mediante la revisión de las listas de referencias de revisiones de la literatura y sistemática obteniéndose al final un total de 30 artículos. La mayoría de los estudios involucraron tanto a hombres como a mujeres, uno de los estudios incluye mujeres y otro solo hombres. Quince estudios se centraron en laboratorio de patología y conservación de tejidos, once estudios se centraron en la industria química (incluida la industria del plástico, la resina y la madera), cuatro en la industria de salones de belleza y fabricación de cosméticos y un solo estudio se centró en la manufactura de fibra de vidrio, cabe mencionar que un estudio comparte 2 ambientes laborales (135). Dieciséis estudios proporcionaron información sobre el tabaquismo, 11 de los cuales corregido para el tabaquismo mediante la realización de un análisis multivariado o restringiendo el análisis solo a fumadores. Quince estudios no proporcionaron información sobre el tabaquismo.

6.3 Sesgos de los estudios

Para la calificación del riesgo de sesgos se utilizó la herramienta JBI para los estudios de corte transversal. Cada investigador de manera individual realizó la calificación de cada uno de los estudios, sin encontrarse diferencias entre los evaluadores.

La herramienta JBI dispone de 8 preguntas, se calificó mediante la realización de preguntas específicas aplicadas a todos los estudios. Se evaluaron las siguientes preguntas: ¿Estaban claramente definidos los criterios de inclusión en la muestra?, ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?, ¿Se midió la exposición de una manera válida y confiable?, ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para la medición de la afección?, ¿Se identificaron factores de confusión?, ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?, ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable? Y cada una de ellas se contestó de acuerdo con el estudio evaluado, definiendo si tiene un alto o bajo riesgo de sesgo, o si no es claro el riesgo de acuerdo con los datos reportados en el estudio. La mayoría de los estudios obtuvo un bajo

riesgo de sesgo, o riesgo no claro. Los estudios en general dan respuesta a las preguntas de las herramientas, sin embargo, se encontró que la mayor dificultad y no claridad encontrada fue la relacionada en un 23%(n=9) de los estudios con la identificación y el establecimiento de estrategias para controlar las variables de confusión, así mismo el 40%(n=12) de los estudios no establecían claramente los criterios de inclusión como se observa en la gráfica 6-1. El resultado de cada una de las preguntas se muestra en la tabla 6-2 y el porcentaje de respuestas de cada estudio en la gráfica 6-2.

Tabla 6-2: Herramienta JBI para estudios de corte transversal

Estudio (Año)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Aglan 2018	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Attia 2014	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si
Aydin 2012	No	Si						
Barbosa 2019	No	Si						
Bono 2006	No	Si	Si	No Claro	Si	Si	Si	Si
Bono 2012	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
Bouraoul 2013	No Claro	Si						
Costa 2008	No	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Costa 2011	No	Si	Si	Si	No Claro	No Claro	Si	Si
Costa 2013	No	Si						
Costa 2015	Si							
Costa 2019	No	Si						
Hosgood 2012	No	No Claro	No Claro	No Claro	Si	Si	No Claro	Si
Jia 2014	Si	Si	Si	No Claro	No Claro	No	Si	Si
Jiang 2010	No Claro	No Claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Ladeira 2011	No Claro	No Claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Ladeira 2013	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Ladeira 2016	No Claro	Si	Si	Si	No Claro	No Claro	Si	Si
Lan 2014	No Claro	Si						
Lin 2013	No Claro	No Claro	Si	Si	No	No	Si	Si
Orsiere 2006	No Claro	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Romanozzi 2013	Si							
Pala 2008	No Claro	Si						
Peteffi 2015	No Claro	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Peteffi 2016	No	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Seow 2015	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
Shaham 2003	Si	No Claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Souza 2014	No Claro	Si	No Claro	No	Si	No Claro	No	No
Viegas 2010	No Claro	No Claro	Si	Si	No Claro	No Claro	Si	No Claro
Zendehdel 2018	No Claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No Claro

P1: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?

P2 Were the study subjects and the setting described in detail?

P3 Was the exposure measured in a valid and reliable way?

P4 Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?

P5 Were confounding factors identified?

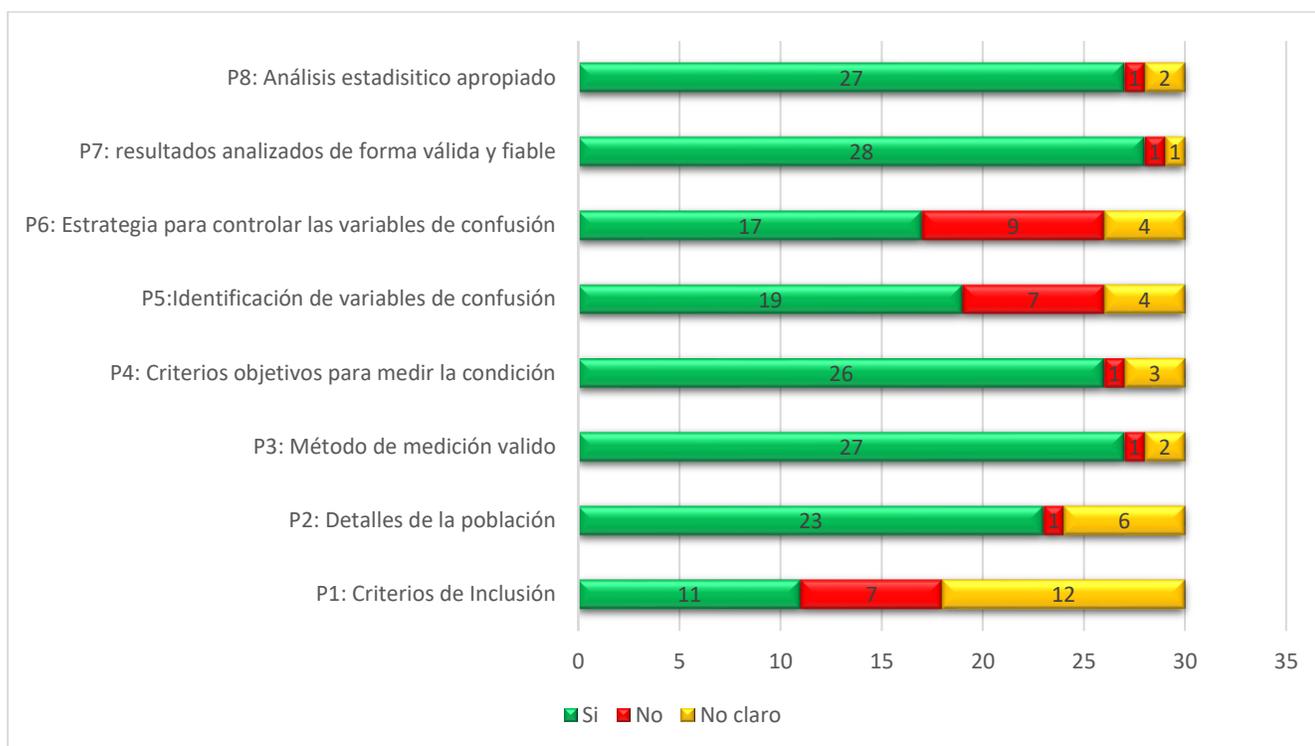
P6 Were strategies to deal with confounding factors stated?

P7 Were the outcomes measured in a valid and reliable way?

P8 Was appropriate statistical analysis used?

Gráfica 6-1: Porcentaje de respuestas de los estudios evaluados.



Gráfica 6-2: Proporción de estudios de acuerdo con el riesgo de sesgos

En el análisis final de los estudios incluidos se encontró que 10 estudios se encontraron con un riesgo bajo de sesgo final (en el cual se dio cumplimiento positivo de 7-8 respuestas), 16 estudios con un riesgo medio / no claro de sesgo final (cumplimiento positivo de 6-5 respuestas) y por último 4 estudios restantes con un riesgo alto (cumplimiento positivo de ≤ 4 respuestas). La calificación de cada uno de los estudios está disponible para su revisión en las tablas 6-3 y Tabla 6-4.

Tabla 6-3: Proporción de estudios de acuerdo con el riesgo de sesgos

Nivel de riesgo de sesgo	n	%
Riesgo bajo	10	33%
Riesgo medio/ no claro	16	53%
Riesgo alto	4	13%
Total	30	100%

Tabla 6-4: Resumen de resultados de calificación herramienta JBI

Referencia (año)	Calidad Metodológica
Aglan 2018	Riesgo medio/no claro
Attia 2014	Riesgo medio/no claro
Aydin 2012	Riesgo bajo
Barbosa 2019	Riesgo bajo
Bono 2006	Riesgo medio/no claro
Bono 2012	Riesgo medio/no claro
Bouraoui 2013	Riesgo bajo
Costa 2008	Riesgo medio/no claro
Costa 2011	Riesgo medio/no claro
Costa 2013	Riesgo bajo
Costa 2015	Riesgo bajo
Costa 2019	Riesgo bajo
Hosgood 2012	Riesgo alto
Jia 2014	Riesgo medio/no claro
Jiang 2010	Riesgo medio/no claro
Ladeira 2011	Riesgo medio/no claro
Ladeira 2013	Riesgo medio/no claro
Ladeira 2016	Riesgo medio/no claro
Lan 2014	Riesgo bajo
Lin 2013	Riesgo alto
Orsiere 2006	Riesgo medio/no claro
Romanazzi 2013	Riesgo bajo
Pala 2008	Riesgo bajo
Peteffi 2015	Riesgo medio/no claro
Peteffi 2016	Riesgo medio/no claro
Seow 2015	Riesgo medio/no claro
Shaham 2003	Riesgo bajo
Souza 2014	Riesgo alto
Viegas 2010	Riesgo alto
Zendehdel 2018	Riesgo medio/no claro

6.4 Resultados de los estudios incluidos

La ausencia de un biomarcador aceptado por agencias internacionales para evaluar exposición o efecto frente al FA genera que los estudios realizados posean una mayor heterogeneidad, en primer lugar, porque no se cuenta con un comparador ideal, lo que arroja a los investigadores a aplicar diferentes tipos de biomarcadores, en búsqueda de resultados sinérgicos que nos permitan evaluar el efecto nocivo del xenobiótico en cuestión. Este hecho no permite revisar diferentes opciones de biomarcador o la sinergia de varios que nos puedan anticipar el daño y que brinden una respuesta a la incertidumbre de vigilancia médica sobre los trabajadores ocupacionalmente expuestos.

6.4.1 Niveles ambientales de FA

La base para comprobar la presencia de FA en el medio ambiente es realizada a través de diferentes métodos propuestos por diversas agencias Internacionales, las cuales, basados en sus estudios y normatividad, establecen los límites permisibles de exposición. De los 30 estudios, el 10% (n=3) no reportaron las concentraciones de FA, mientras que el 90%(n=27) restante reportó las mediciones a nivel ambiental; así mismo 5 de los estudios reportan TLV -STEL y TLV -TWA, un estudio reporta solo TLV -CEILING y los 25 siguientes solo reportan TLV-TWA. Es importante mencionar que dentro de las evaluaciones higiénicas los estudios no eran claros al momento de referirse a la medición TLV-STEL y TLV-CEILING, sin embargo, de acuerdo con la breve descripción realizada dentro del monitoreo se logró abstraer esta información.

Aglan y cols 2018 (135) en una población de estilistas realizó muestreos ambientales encontrando concentraciones para TLV-TWA / TLV-STEL (15 min) por encima de los valores aceptados por la ACGIH, en una población similar en Porto Alegre Brasil, Barbosa y cols 2019 (136), dividieron en tres grupos los trabajadores analizados, encontrando concentraciones de FA : grupo A < 0.01 ppm, grupo B: 0.03 ppm - 0.06 ppm y para el grupo C 0.08 - 0.24 ppm, siendo este último el único que sobrepasa los límites permisibles; Pettefi y cols 2015 (8) también evaluó diferentes salones de belleza encontrando los siguientes resultados: Salón A: 0.07 ppm, salón B: 0.14 ppm, salón C: 0.16 ppm, salón D: 0.04 ppm, salón E: 0.002 ppm y salón F: 0.14 ppm, siendo solo valores por fuera de los límites los salones B,C y F.

Shaham y cols 2003 (138) realizaron mediciones en patólogos hospitalarios de Israel donde el valor límite permisible ambiental está establecido en 0.3 ppm, encontrando valores bajos con un promedio de 0.4 ppm (rango 0.004-0.7ppm) y concentraciones elevadas con una media de 2.24 ppm (rango 0.72–5.6 ppm). Orsière y cols 2006 (139) en en sur de Francia también realizaron mediciones en patólogos, encontrando valores de TLV-TWA por encima del límite permisible con un promedio de 2.0 ppm (rango < 0.1–20.4 ppm) y TLV- ceiling promedio de 0.1 ppm (rango < 0.1-0.7 ppm) sin superar los límites permisibles, a diferencia de Bouraroui y cols 2012(140) cuyas mediciones en trabajadores de las áreas de anatomía patológica, con muestreos realizados en dos momentos, uno

para la jornada laboral de 8 horas y el otro para momentos donde había picos de manipulación de FA, encontrando valores de 1.8 ppm y 3 – 4 ppm durante tareas con incremento en el uso, los cuales se encuentran por encima del límite permisible (TLV - TWA 0.2 ppm),. La autora Solange Costa, es una de las científicas que ha estudiado los ambientes labores con FA en Portugal, su población objeto se ha caracterizado por ser personal de la salud en áreas de Patología, encontrando en el 2008 (141) una concentración media de 0.44 ppm (0.04–1.58 ppm) , en el año 2011 (141) concentraciones entre 0.43 ± 0.06 ppm, posteriormente en el año 2013 (142) encontró concentraciones entre 0.36 ± 0.03 ppm y finalmente en el 2019 (143) encuentra concentraciones 0.38 ± 0.03 ppm, en donde la concentración hallada varía dependiendo el cargo desempeñado, sin embargo, siempre sobre pasa los limites en Portugal (0.3 ppm).

Otra autora que se destaca en los últimos años es Carina Ladera, también portuguesa, quien ha evaluado ambientes laborales hospitalarios con servicios de histopatología, encontrando en el año 2011(144) concentraciones medias para TLV-TWA de 0.16ppm (0.04 - 0.51 ppm) y para TLV-TWA / TLV-STEL de 1.14 ppm (rango 0.18 - 2,93 ppm), siendo comparativamente mayor este último, lo que indica que probablemente los valores están en relación a actividades, por fuera de los limites permisibles; en el 2013(145) encontraron niveles promedio de 0.16 ppm (mínimo 0.004 / máximo 0.5 ppm), por fuera del límite permisible y en el año 2016 (146) en un estudio compartido con Viegas y cols (135) en el cual se evaluó a una misma población de forma simultánea, siendo dicha población la de trabajadores del laboratorio de patología y trabajadores de fábricas de resinas. Estos evidenciaron valores por encima del límite permisible que reportó una media 0,21ppm (0.20 - 0.22ppm) para TLV-TWA y una media para TLV-STEL de 0.52 ppm (0.003 - 1.04 ppm).

Hosgood y cols 2012 (147) en trabajadores de fábrica de resinas de FA-melamina encontraron una atmosfera con una concentración media de 1.28 ppm; algo semejante ocurrió con Lan y cols 2014 (148) quienes hallaron un valor promedio de concentración ambiental de 1.38 ppm (rango 0.78-2,61 ppm) la misma, población fue compartida por un estudio realizado por Zhang *et al.* (45). Asimismo Jiang y cols (149) en la industria de la madera en China con una media de 0.83 ppm (rango:0,008 - 6.3 ppm), entendiendo que los niveles están de acuerdo a las actividades laborales que se realizan; de la misma forma

Lin y cols 2013 (150) en un estudio en el cual fueron monitorizados 5 ambientes laborales, a partir de los resultados, lograron categorizarlos en grupos de acuerdo a las concentraciones medias de FA en bajo ($0.13\text{mg}/\text{m}^3$), medio ($0.68\text{ mg}/\text{m}^3$) y alto ($1.48\text{mg}/\text{m}^3$), en este mismo año Romanzzi y cols 2013 (151) encontraron en población que labora con madera, valores superiores a los niveles permisibles ($210 \pm 104\text{ ug}/\text{m}^3$); adicionalmente, Jia y cols 2014 (152), en la producción la madera encontraron dos ambientes laborales los cuales dividieron de acuerdo a los niveles de concentración ambiental, resultando una media de concentraciones de 0.63 ppm (rango: 0.36 - 1.53 ppm) para un resultado de riesgo elevado y 0.15 ppm (rango: 0.007 - 0.19 ppm) como resultado de riesgo medio a bajo según su índice de riesgo; en el 2015 Pettefi y cols (153) en trabajadores de una manufactura de muebles realizaron diferentes mediciones en diferentes áreas y teniendo en cuenta actividades críticas encontrando niveles entre 0.03 ppm hasta 0.09 ppm, con una media de 0.0012 para TLV TWA -8 horas, por otro lado Zendejdel y cols 2018 (154) en una industria manufacturera de melamina, encontraron una concentración mediana de 0.08 ppm (rango 0.032 ± 0.14 ppm), la cual corresponde a la concentración más baja de los estudios de la industria evaluados.

Aydin y cols 2013 (137) en mediciones realizadas en la zona respirable de trabajadores de una fábrica de fibra de vidrio, encontraron en una medición de 8 horas (TLV-TWA), concentraciones en un rango entre 0.2 ± 0.08 ppm el cual dependiendo de la tarea realizada variaba el resultado; por su parte Seow y cols 2015 en trabajadores de resinas y melamina de FA, encontraron niveles por encima de los valores permisibles, obteniendo un promedio de 1.28 ppm (rango 0.32-5.61 ppm). Pala y cols en el 2008 (138) evaluaron trabajadores del Instituto de cancerología de Italia, encontrando valores muy por debajo de los valores límite permisibles definidos por las diferentes agencias (OSHA, ACGIH); así mismo Bono y cols 2012(139), en dos poblaciones trabajadoras de patólogos y trabajadores de laminados plásticos, el cual transformó las unidades a log, y los dividió en 4 cuartiles de acuerdo al resultado, el cual mostró que un patólogo y dos trabajadores de la fábrica de plásticos estuvieron expuestos a altas concentraciones de FA. El resumen de los estudios, la población incluida, el número de expuestos, el método de medición del FA y las concentraciones ambientales reportadas están relacionadas en la tabla 6-5 y tabla 6-6.

Los estudios que no realizaron mediciones ambientales o que en su defecto no reportaron los valores dentro de los estudios son: Attia y cols 2014(140), Bono y cols 2006 (82) y Souza y cols 2014(141) (139).

6.4.2 Biomarcadores de efecto – Niveles de micronutrientes

Se encontró un estudio, realizado por Ladeira y cols 2016 (142), cuyo propósito era determinar los niveles de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D y E), comparando una población de trabajadores expuestos en laboratorios de histopatología (n=55) con 88 trabajadores no expuestos de otras áreas. Las vitaminas A, D y E tienen evidencia científica de actuar como antígenotóxicos, antimutagénicos y precursores de actividad antioxidante celular (156); y de acuerdo con estos valores correlacionar con los resultados de los biomarcadores de genotoxicidad, obteniéndose que todos los sujetos del estudio tenían niveles de vitamina sérica dentro del rango normal y no se detectaron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$). En cuanto a los biomarcadores de genotoxicidad, no se encontró asociación entre los niveles de vitaminas en suero y la frecuencia de MN (linfocitos y células de la mucosa oral) de trabajadores hospitalarios expuestos al FA.

Tabla 6-5: Características de la población ocupacionalmente expuesta y concentraciones ambientales de FA.

Autor (Año)	Grupo	Población	Número de expuestos	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en el ambiente
Aglan 2018	Grupo 1: Menos de 5 años de exposición	Estilistas mujeres entre 20 y 36 años	31	OSHA	1.68 ± 0.27 ppm STEL
	Grupo 1: Más de 5 años de exposición		29		1.83 ± 0.16 ppm STEL
Attia 2014	No aplica	Trabajadores de una empresa de cosméticos	40	-	-
Aydin 2013	No aplica	Fábrica de fabricación de fibra de vidrio	46	NIOSH 3500	0.2 ± 0.08 ppm (TWA)
Barbosa 2019	A	Trabajadores de salones de belleza	8	OSHA	FA < 0.01 ppm (TWA)
	B		15		0.03 ppm < FA < 0.06 ppm (TWA)
	C		26		0.08 ppm < FA < 0.24 ppm (TWA)
Bouraroui 2012	No aplica	Trabajadores de laboratorio de patología	31	-	0.2 ppm (TWA)
					1.8 ppm STEL
					3.4 STEL
Bono 2006	Fábrica 1	Trabajadores de fábricas de paneles de madera o de laminados	8	-	-
	Fábrica 2		13	-	-
Bono 2012	Patólogos	Patólogos	19	NIOSH	-
	Trabajadores de laminados plásticos	Trabajadores de laminados plásticos	51	-	-
Costa 2008	No aplica	Patólogos hospitalarios	30	NIOSH	0.44 ppm (0.04 - 1.58 ppm)
Costa 2011	No aplica	Patólogos hospitalarios	48	NIOSH 3500	0.43 ± 0.06 ppm (TWA)
Costa 2013	No aplica	Trabajadores de patología anatómica	35	NIOSH 3500	0.36 ± 0.03 ppm (TWA)
Costa 2015	No aplica	Laboratorio y hospitales de anatomía y patología	84	NIOSH 3500	0.38 ± 0.03 ppm (TWA)
Costa 2019	No aplica	Laboratorio de patología	84	NIOSH 3500	0.38 ± 0.03 ppm (TWA)
Hosgood 2012	No aplica	Trabajadores de fábricas de resinas de formaldehído-melamina	43	-	1.28 ppm
Jia 2014	Grupo de alta exposición	Trabajadores de fábricas de madera contraparchada	48	NIOSH 3500	Niveles altos: 0.63 ppm (rango: 0.36 - 1.53 ppm)
	Grupo de baja exposición		70		Niveles bajos: 0.15 ppm (rango: 0.007 - 0.19 ppm)
Jiang 2010	No aplica	Trabajadores de industrias de madera contraparchada	151	-	0.83 ppm (rango: 0.08 a 6.3 ppm)
Ladeira 2011	No aplica	Trabajadores laboratorios de histopatología hospitalarios	56	NIOSH/Detección por fotoionización	0.16 ppm (0.04 - 0.51 ppm) TWA 1.14 ppm (0.18 - 2.93 ppm) STEL

Tabla 6-6: :(Continuación)

Autor (Año)	Grupo	Población	Número de expuestos	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en el ambiente
Ladeira 2013	No aplica	Trabajadores de laboratorios hospitalarios de histopatología	54	NIOSH 2541	0.21 ppm (0.20 - 0.22 ppm) TWA 0.52 ppm (0.003 - 1.04 ppm) STEL
Ladeira 2016	No aplica	Trabajadores hospitalarios	55	No reportado	1.14 ppm
Lan 2014	No aplica	Trabajadores ocupacionalmente expuestos	29	No reportado	1.38 ppm (rango: 0.78 a 2.61 ppm)
Lin 2013	Grupo de alta exposición	Fábrica de madera	38	NIOSH 3500	1.48 mg/m ³
	Grupo de baja exposición		58		0.68 mg/m ³
					0.13 mg/m ³
Pala 2008	No aplica	Trabajadores de un instituto de cancerología	9	RADIELLO	4.9 µg/m ³ - 268 µg/m ³
Pettefi 2015	A	Trabajadores de salones de belleza	6	Lectura DirectaUmex-100	0.07 ppm
	B		12		0.14 ppm
	C		6		0.16 ppm
	D		14		0.04 ppm
	E		5		0.02 ppm
	F		7		0.14 ppm
Pettefi 2015	No aplica	Fábrica de manufactura de mueble	46	UMEx 100 Passive Sampler	0.03 ppm a 0.09 ppm
Romanozzi 2013	No aplica	Trabajadores de fábricas de laminados	51	No reportado	210 ± 104 µg/m ³ TWA
Seow 2015	No aplica	Trabajadores de fábricas de resinas y melamina	43	No reportado	1.28 ppm (rango: 0.32 - 5.61 ppm)
Shaham 2003	No aplica	Patólogos hospitalarios	186	No reportado	0.4 ppm (rango: 0.004 - 0.7 ppm) 2.24 ppm (rango: 0.72 - 5.6 ppm)
Souza 2014	No aplica	Universidades médicas involucradas con la conservación de especímenes	30	No reportado	No reportado
T. Orsiere 2006	No aplica	Patólogos hospitalarios	59	No reportado	2.0ppm(rango: <0.1-20.4ppm)TWA 0.1ppm(rango: <0.1-0.7ppm)STEL
Viegas 2010	No aplica	Patólogos hospitalarios/Trabajadores con resinas	80	NIOSH 2541	0.21 ppm(rango: 0.20-0.22ppm) TWA 0.52ppm(rango:0.003-1.04ppm)STEL
Zendehdel 2018		Industria manufacturera de melamina	53	NIOSH 3500	Mediana 0.08 (rango: 0.032 - 0.14 ppm)

Fuente: Elaboración propia

6.4.3 Biomarcadores de efecto – Inmunitario/Hematológico

- Subpoblación de linfocitos T, Factor de necrosis Tumoral alfa, Citoquinas e Inmunoglobulinas.

Para el análisis de evaluación de la respuesta inmunitaria se encontraron dos estudios en los cuales se utilizaron diferentes biomarcadores en subpoblaciones de células T, en la producción de citocinas las cuales estimulan la respuesta inmunitaria y la cuantificación de inmunoglobulinas (anticuerpos), uno de esos estudios fue realizado por los investigadores Aydin y Cols 2013 (59) en una población de 46 trabajadores expuestos a FA, con y sin protección respiratoria. El objetivo fue determinar la competencia inmunitaria entre los grupos midiendo niveles de Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), proteínas del complemento, componentes del complemento C3, C4, niveles de TNF- α y citometría de flujo con el fin de caracterizar células mononucleares.

No se encontraron diferencias significativas en la cuantificación de glóbulos blancos, glóbulos rojos, nivel de hemoglobina (Hb), neutrófilos y monocitos entre trabajadores ($p < 0.05$), de igual forma para los niveles de linfocitos T helper, Linfocitos T supresores y linfocitos B entre los grupos de trabajadores con y sin protección respiratoria. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IgG e IgM siendo menores en los trabajadores con protección respiratoria ($p < 0.05$); La cuantificación absoluta, porcentajes de linfocitos T, células NK y TNF-a, fue más elevada en los trabajadores sin protección respiratoria ($p < 0.05$). Además, no se encontró una relación entre la duración de exposición a FA y los parámetros inmunes estudiados

Por otro lado, Jia y cols 2014(60), desarrolló un estudio de iguales características, con la diferencia de que categorizó a los trabajadores ocupacionalmente expuestos ($n=118$) según los niveles exposición a FA encontrados en el ambiente laboral (alta exposición $n=48$, baja exposición $n=70$), cuantificando la subpoblación de linfocitos; se encontró que había una tendencia de aumento en el porcentaje de células B (CD19+) con respecto al nivel ambiental de FA. Tanto los grupos de exposición baja como alta tuvieron un significativo aumento en el porcentaje de células B en comparación con el grupo de control ($p < 0.05$), y el mayor porcentaje de células B se observó en el grupo de alta exposición. El porcentaje de células NK (CD56+) era significativamente mayor en el grupo de baja exposición que en el control ($p = 0.013$). Sin embargo, no se identificó ningún aumento significativo en el porcentaje de células NK en el grupo de alta exposición en comparación

con el grupo de control. Los porcentajes de linfocitos T totales (CD3 +), Linfocitos T-citotóxicas (CD8+), y Los linfocitos helper T (CD4+) no fueron significativamente diferentes entre el control y los grupos expuestos a FA.

Otros 3 estudios cuantificaron únicamente la subpoblación de células T, Costa y cols 2013(61) evaluaron en una población de 35 trabajadores de laboratorios de patología y 35 no expuestos en donde no encontraron diferencias significativas para el conteo de linfocitos T totales (CD3+), porcentaje total de linfocitos T CD4+ helper (Th), porcentaje de Linfocitos T citotóxicos CD8 +(Tc), relación Th / Tc y el porcentaje de células NK CD16-56 +. Sin embargo, se encontró una disminución significativa de 0,7 veces en el porcentaje de linfocitos B CD19 + en individuos expuestos, concomitantemente el estudio realizaron el ensayo de receptor de mutación de células T (TCR) en el cual no se encontraron diferencias significativas ($p < 0.005$); en trabajadores de una fábrica de resinas Seow y cols 2015 (159) midieron 86 marcadores de inflamación/inmune usando el ensayo "Millipore's multiplexed bead-based"(160) encontraron niveles circulantes significativamente más bajos de los marcadores en los trabajadores ocupacionalmente expuestos (Fisher's exact test P-value < 0.05) lo que sugiere inmunosupresión. Posteriormente se realizó un modelo de regresión lineal el cual arrojó un coeficiente de correlación de Spearman entre los dos marcadores significativos y entre los controles el cual fue $r = 0.082$ ($P = 0.57$). Al ajustarse el modelo con los recuentos de celulares el modelo no se altera el mismo.

Así mismo años después Costa y cols 2019(143) realiza otro estudio en población más numerosa de similares características, en la cual evalúa a 85 trabajadores ocupacionalmente expuesto y 87 no expuestos, , en la cual se encontró una relación estadísticamente significativa con el grupo de control en los porcentajes de linfocitos T citotóxicos CD8 +($p < 0.005$), porcentaje de linfocitos B CD19 +($p < 0.005$), y porcentaje de células NK CD16-56 + ($p < 0.001$), en cuanto a los resultados encontrados para relación Th / Tc también se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$), lo cual confirma el efecto de los CD8 + para el porcentaje CD3 + (linfocitos T totales) y el porcentaje CD4 helper (Th), no se encontró una relación estadísticamente significativa($p > 0,005$). Adicionalmente se encontró una correlación inversa significativa entre las células Tc y las células B en el grupo de expuestos ($r = -0.577$, $P < 0.001$) y al igual que su anterior estudio no se encontró ningún efecto significativo para TCR.

Un último estudio realizado por Hosgood y cols 2012(147) en el cual compartieron el grupo de expuestos y no expuestos con Seow y cols(159), realizaron una descripción del recuento de subpoblaciones de linfocitos por medio de medias y desviación estándar, inicialmente se encontró que el recuento de linfocitos totales disminuyó entre los trabajadores expuestos en comparación con los controles en un 19% ($P < 0.05$). Al analizar el recuento celular de la subpoblación de NK (CD3- CD16+ CD56+), Linfocitos B(CD19+) Linfocitos T(CD3+) se encontró que también había disminución del conteo con respecto al grupo de no expuestos, en la subpoblación de linfocitos T helper (CD4+) y linfocitos T citotóxicos (CD8+). Adicionalmente, los trabajadores expuestos a FA tuvieron una disminución promedio de alrededor del 24% en NK recuentos de células (3650 ± 1570) en comparación con los controles (4790 ± 2650) ($P = 0,037$). También se observó disminución del recuento de células T entre los trabajadores expuestos (1203 ± 353) en comparación con los controles (1429 ± 421) ($P = 0,0042$). Los recuentos de células B no difirieron entre los trabajadores expuestos y los controles. Analizaron los recuentos de células T CD4+ y CD8 +, y sus respectivas subpoblaciones, para explorar las asociaciones entre la exposición al FA y subpoblaciones específicas de linfocitos de células T. No se observaron diferencias entre los trabajadores expuestos y los controles de células T CD4+, Células T naive CD4+ (CD45RA- CCR7p+) y células T CD4+ de memoria (CD45RA- CCR7+). Los recuentos totales de células CD8+ disminuyeron entre expuestos (488 ± 217) en comparación con los controles (591 ± 254), con la subpoblación efectoras de memoria CD8+ (CD45RA- CCR7-) estas últimas fueron las especialmente afectadas. Por ultimo las células T reguladoras (CD4+FoxP3+ CD25+FoxP3+) también disminuyeron significativamente en trabajadores expuestos en aproximadamente un 20% en comparación con los controles.

- Marcadores de respuesta inflamatoria: Isoprostanos (IsoP)

Romanazzi y cols 2013 (161), considerando cuatro tipos de exposiciones (exposición a FA-fumador, exposición-no fumador, fumador-no expuesto y no fumador, no expuesto), el isómero 15-F_{2t} IsoP muestra niveles más altos para los trabajadores y fumadores expuestos a FA respectivamente; además, 15-F_{2t} IsoP muestra niveles intermedios (Fisher $P < 0.0001$) en los dos grupos teniendo solo una de las dos exposiciones. Los autores realizaron

transformación logarítmica dado que los datos no tienen distribución normal ni homocedasticidad, se aplicó a los niveles urinarios de: 15-F_{2t} IsoP, cotinina y los niveles ambientales FA, con el fin de estabilizar la varianza y normalizar las distribuciones. Los resultados de los análisis de regresión lineal realizado considerando los niveles de IsoP de 15-F_{2t} transformados versus concentraciones de cotinina y FA ambiental transformadas, primero por separado y luego en asociación entre ellos. A pesar de los valores de aire-FA más altos para los fumadores que para los no fumadores, no existe una relación lineal significativa entre las concentraciones de cotinina y FA ambiental ($p = 0.24$; $R = 0.04$; $B = 0.018$; C.I. 95% = - 0.054, 0.09). El coeficiente de regresión estandarizado (Beta) muestran que la contribución del tabaquismo a la biosíntesis de IsoP es igual en sujetos expuestos y no expuestos a FA; en particular, cada aumento de una unidad de la desviación estándar tanto para Log-FA como para Log-cotinina induce un aumento de log-IsoP de aproximadamente un 35%. Los niveles de 15-F_{2t} IsoP aumentan significativamente para los niveles ambientales de FA y concentraciones urinarias de cotinina. El modelo completo confirma la relación multivariante sin efectos de confusión sustanciales.

6.4.4 Biomarcadores de efecto – Supresor de Tumores

- Proteína supresora de tumores p53

Conociendo el efecto cancerígeno del FA, Attia y cols 2014(157) en un estudio realizado en la industria cosmética evaluó a 40 trabajadores expuestos y 20 no expuestos, con un agravante que los ocupacionalmente expuestos incluidos en el estudio no mostraban interés por utilizar elementos de protección personal (EPP), midió en plasma la enzima p53 mediante un kit de ensayo inmunoabsorbente vinculado a la enzima p53. Se encontró que diferencias estadísticamente significativas entre los trabajadores y el grupo control ($p > 0.005$) y no hubo diferencias significativas en relación con el tiempo de exposición, para este estudio lo dividió en menor a 6 meses y mayor de 6 meses ($p > 0.005$).

Shaham y cols 2003 (138) en una población de patólogos ($n=186$) y un grupo de control (213) realizaron cuantificación de la proteína p53 por medio de inmunoensayo, en el cual cuantificaron la proteína p53 (panatópica+ mutada) y la proteína p53 expresión mutada,

lo cual mostró que la exposición a FA aumentó el riesgo de tener un nivel más alto de p53 panatrópica por encima de 150 pg / ml (OR 1,6; IC del 95%: 0,8 - 3.1). Se encontró una correlación positiva significativa entre el aumento de la proteína p53 panatrópica y proteína p53 mutante, así como entre p53 panatrópica > 150 pg / ml y la proteína p53 mutante.

6.4.5 Biomarcadores de efecto- Genotoxicidad

- Test de micronúcleos en linfocitos con bloqueo de la citocinesis

Se identificaron un total de 14 publicaciones que informaron sobre el uso del ensayo CBMN para medir los efectos genotóxicos *in vivo* de exposición de FA ocupacional.

El estudio de Orsière y cols 2006 (142) se realizó en 59 trabajadores expuestos a FA y en 37 controles emparejados. La tasa de células con MN fue significativamente mayor en los grupos expuestos que en el grupo de control (16,9 ‰ ± 9,3 frente a 11,1 ‰ ± 6,0; P = 0,001). La tasa de MN se correlacionó significativamente de manera positiva con la edad del participante de la población expuesta (prueba de Spearman, $\rho = 0,509$; P <0,001) y de la población de control (prueba de Spearman, $\rho = 0,361$; P = 0,028). La tasa de MN se correlacionó con la duración de exposición ocupacional a FA (Test Spearman's, P = 0,295; P = 0,023). Sin embargo, después de la corrección para el efecto de la edad mediante el uso de un coeficiente de correlación, la correlación entre la tasa de MN y la duración de exposición ocupacional ya no fue significativa.

Se descubrió que el género influía en el índice de micronúcleos, siendo mayor la frecuencia de MN en las mujeres que en los hombres en la población total (16,4 ‰ ± 8,7 frente a 8,2 ‰ ± 3,9; P <0,001) y en las poblaciones expuestas y control (datos no mostrados). Para ambos sexos, la frecuencia de MN fue significativamente y correlacionado positivamente con la edad los hábitos de fumar o los hábitos de bebida no tuvieron un efecto significativo. El ensayo de MN en linfocitos de sangre periférica se combinó con la técnica FISH con una sonda de ADN pancentromérica en 18 sujetos expuestos y 18 controles aleatorizados de las poblaciones iniciales.

No hubo diferencia entre los subgrupos ni difirieron significativamente variables como la edad y el tabaquismo. Se realizo la medición teniendo en cuenta los siguientes hallazgos: MN con uno o varios centrómeros (C + MN), MN sin centrómero (C – MN), tasa de células binucleada micronucleadas (BMCR), MN con un solo centrómero (C1 + MN) y MN con más de un centrómero (Cx +MN). La frecuencia de BMCR fue mayor en el grupo expuesto que en los controles (19,1 ‰ ± 10,1 versus 11,9 ‰ ± 5,6; P = 0,021), así mismo la frecuencia de MN fue mayor en el grupo de expuestos, que, en el grupo de control, pero sin diferencias significativas (p = 0.084). La frecuencia C + MN fue mayor en los sujetos expuestos que en los controles, pero la diferencia no fue significativa (p= 0.059). Entre los micronúcleos centroméricos, la frecuencia de micronúcleos que contienen solo un centrómero (C1 + MN) fue significativamente mayor en patólogos / anatomistas que en los controles (11,0 ‰ ± 6,2 frente a 3,1 ‰ ± 2,4; P <0,001) a diferencia de la frecuencia de Cx+MN el cual obtuvo unos resultados no significativos entre el grupo de expuestos y de control (p=0.163). Finalmente, los resultados muestran que en el grupo expuesto aproximadamente el 78% de los micronúcleos eran centrómeros positivos (frente al 67% en el grupo de control), además que aproximadamente el 50% de MN contenían sólo un centrómero (frente al 20% en el grupo de control), y por último aproximadamente el 66% fueron C1 + MN (frente al 25% en el grupo de control). En este estudio se realizó una regresión lineal que encontró un coeficiente 0.315 para predecir MN con los niveles ambientales de FA y adicionalmente mostró que la exposición ocupacional a FA aumentaba la frecuencia de C1+MN (p<0.001) (142).

Pala y cols 2008(138) en una población de trabajadores expuestos del Instituto de Investigación de Cáncer de Italia en áreas con exposición a FA, obtuvieron que los biomarcadores de efecto genotóxico no mostraron ningún resultado significativo respecto a la frecuencia de MN en la población trabajadora (p=0.676). Se encontró una correlación estadística positiva entre el número de años de trabajo y las frecuencias medias de MN en linfocitos (r=0,45, p=0,001). Adicionalmente se encontró una correlación estadística positiva entre la media de valores de TLV TWA de 15 min (ppm) y las frecuencias MN (r=0,38, p <0,05).

En un grupo de peluqueros distribuidos en tres grupos, Aglan y cols 2018 (135), analizaron los efectos genotóxicos del FA; la asignación de se realizó de la siguiente manera: grupo I conformado por 29 peluqueros involucrados en procedimientos de alisado del cabello

durante <5 años, grupo II conformado por 31 peluqueros involucrados en el procedimiento de alisado del cabello durante > 5 años y un tercer grupo de control de 60 personas. En todos los trabajadores expuestos de ambos grupos encontraron una frecuencia media de MN en sangre periférica que fue significativamente mayor en comparación con grupo de control (grupo I $p < 0,001$, grupo II $p < 0,03$, grupo control $p < 0,1$). Cuando se realizó la comparación separada de cada grupo con el grupo de control, se identificó un aumento significativo de la frecuencia media de MN en sangre periférica en el grupo I y un incremento muy significativo en relación con el grupo II, y la comparación entre el grupo I y II reveló un aumento muy significativo en el grupo II.

En este orden de ideas, hay autores como Costa que secuencialmente han realizado estudios con el fin de contrastar resultados en diferentes momentos por ejemplo Costa 2008 y cols (143) para todas las variables estudiadas se encontraron incrementos significativos en los trabajadores expuestos en comparación con los controles. La Frecuencia MN en linfocitos en sangre periférica fue significativamente mayor ($p = 0,003$) en los sujetos expuestos ($5,47 \pm 0,76$) en comparación con los controles ($3,27 \pm 0,69$). Se encontró una correlación positiva entre los niveles de exposición a FA y Frecuencia MN ($r = 0.384$, $p = 0.001$) y TL ($r = 0.333$, $p = 0.005$).

La frecuencia de MN aumentó en mujeres en ambos grupos en comparación con los hombres, pero el aumento no fue significativo. Para examinar el efecto de la edad, expuestos y no expuestos los individuos fueron divididos en tres grupos: <30 años, 30-40 años y > 40 años. No se encontró un efecto significativo de la edad, la frecuencia de MN aumentó con la edad en ambas poblaciones, pero no alcanzó significación estadística. Para analizar el efecto del tiempo de exposición, se crearon cuatro grupos de los trabajadores expuestos se establecieron en función de sus años de empleo, en el cual no se encontró una diferencia significativa entre el tiempo de exposición y los resultados de los biomarcadores de genotoxicidad.

Costa 2011 y cols (144) quien evaluó a un grupo de patólogos y anatomistas con niveles ambientales por encima del valor permisible, el cual reveló que la distribución de frecuencia MN en linfocitos de sangre periférica se relacionó con incrementos significativos en los trabajadores expuestos a FA en comparación con los control ($p < 0,05$). Además, una correlación significativa positiva se observó entre los niveles de exposición a FA y

frecuencia MN ($r = .342$). Para el estudio realizado por la misma autora en 2013 (Costa y cols 2013) (145) (Linfocitos), la frecuencia de MN en linfocitos de sangre periférica fue significativamente 2,5 veces mayor en los trabajadores expuestos a FA que en los no expuestos ($p < 0,05$); y en el estudio realizado en 2019 (Costa y cols 2019) (146) también encontró aumento de la frecuencia de MN en linfocitos de forma significativa en la población expuesta a FA ($p < 0,001$) y se logró relacionar que a mayor exposición ambiental hay mayor número de frecuencia de MN (0,08-0,22ppm; $p = > 0,05$; 0,23-0,34ppm; $p = < 0,05$; 0,35-1,39ppm; $p < 0,01$)

En este orden de ideas, Ladeira es otro de los autores que ha hecho seguimiento a poblaciones ocupacionalmente expuestas, y en su estudio del año 2011 (Ladeira y cols 2011) (147) realizado en linfocitos de sangre periférica, observaron diferencias significativas (Prueba de Mann-Whitney, $p < 0,001$) entre sujetos expuestos y aquellos no expuestos a FA, es decir, en MN promedio (respectivamente, $3,96 \pm 0,525$ vs $0,81 \pm 0,172$), puentes nucleoplasmáticos (NPB) ($3,04 \pm 0,523$ vs $0,18 \pm 0,056$) y brotes nucleares (NBUD) ($0,98 \pm 0,273$ vs $0,07 \pm 0,028$); la frecuencia media de MN fue significativamente mayor ($p = 0,002$) en los sujetos expuestos ($0,96 \pm 0,277$) que en los controles ($0,16 \pm 0,058$).

Ladeira y cols 2013 (148) realizaron MN en un grupo de 54 trabajadores ocupacionalmente expuestos a FA en seis laboratorios hospitalarios de histopatología en Portugal y un grupo de 82 miembros del personal sin exposición (control). Los trabajadores ocupacionalmente expuestos tenían más frecuencias de MN en linfocitos de sangre periférica significativamente más altas ($P < 0,01$) que para el grupo de controles. Con similares resultados Ladeira y cols 2016 (149), observaron diferencias significativas ($p < 0,05$, prueba de Mann-Whitney) en los linfocitos entre sujetos expuestos y no expuestos a FA, es decir, el promedio de frecuencia de MN (respectivamente, $4,02 \pm 0,53$ frente a $0,85 \pm 0,18$), puente nucleoplasmáticos ($0,70 \pm 0,19$ frente a $0,28 \pm 0,10$) y brotes nucleares ($0,37 \pm 0,12$ frente a $0,06 \pm 0,03$).

Jiang y cols 2010 (150) evaluaron MN en 151 trabajadores expuestos ocupacionalmente a FA y 112 controles no expuestos a FA, el grupo ocupacionalmente expuesto fue dividido en 4 grupos según los niveles de FA ambiental y un grupo control. La frecuencia MN en linfocitos de sangre periférica aumentó con los niveles ambientales de FA, evidenciándose

la respuesta dosis-dependiente ($P < 0,001$). Entre los cinco subgrupos, los sujetos con mayor exposición a FA tienen la frecuencia más alta de MN. El promedio de las frecuencias de MN en los dos subgrupos expuestos con TLV-TWA de 8 h de 0,28 y 0,39 ppm fueron todas significativamente más altas que los del subgrupo con exposición más baja, expuesto con TLV TWA de 8 h de 0,11 ppm y el grupo de control. No hubo diferencia significativa observada en la frecuencia de MN entre los dos subgrupos con TLV-TWA de 8 h de 0,28 y 0,39 ppm. Los trabajadores más expuestos tienen mayor frecuencia de MN que el grupo de control, pero no es estadísticamente significativo.

En cuanto al tiempo de exposición aquellos con ≥ 3 años tienen niveles significativamente más altos de frecuencia de MN que en el subgrupo de 0,6 a 1 año ($P < 0,05$). No se identificó un impacto significativo de la edad, estado de tabaquismo actual, cigarrillos por día y consumo de alcohol.

Viegas y cols 2010 (40) documentaron que la frecuencia de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica fue significativamente mayor en ambos grupos expuestos que en el grupo de control ($p < 0,001$). Además, la frecuencia de micronúcleos en los linfocitos de sangre periférica fue significativamente mayor en el grupo de laboratorios que en los trabajadores de la fábrica ($p < 0,05$). Se encontró una correlación positiva moderada entre la duración de la exposición ocupacional al FA (años de exposición) y la frecuencia de micronúcleos en los linfocitos de sangre periférica ($r = 0,401$; $p < 0,001$).

Bouraoui y cols 2012 (151) realizaron un estudio en trabajadores del laboratorio de patología y anatomía, contando con 31 expuestos e igual número de controles y encontrando niveles ambientales por encima del límite permisible TLV – Ceiling (1,8-3,4 ppm), posterior a esto hallaron que la frecuencia de MN en sangre periférica fue significativamente mayor ($p = 0,05$) en el grupo expuesto ($25,35 \pm 6,28\%$) que en los controles ($7,08 \pm 4,62\%$), adicionalmente para evaluar el origen de los micronúcleos observados inducidos como resultado de detectar alteraciones numéricas (efecto aneugénico) o estructurales (efecto clastogénico) a nivel de los cromosomas asociado a la exposición a FA, realizaron un test de FISH usando una sonda de ADN pancentromérico humano. La frecuencia de MN determinada por FISH fue significativamente mayor en el grupo expuesto ($23,25 \pm 5,92\%$) en comparación con los controles ($6,12 \pm 4,24\%$) ($p < 0,05$). La frecuencia de C-MN (células binucleadas con centrómero negativo) fue mayor en

el grupo expuesto ($4,87 \pm 3,22\%$) en comparación con los controles ($2,09 \pm 0,74\%$), pero la diferencia no fue significativa. La frecuencia de C+MN (células binucleadas con presencia de centrómero) fue significativamente mayor ($3,03 \pm 2,7\%$) el grupo expuesto ($18,38 \pm 5,94\%$) en comparación con los controles ($4,03 \pm 3,64\%$) ($p = 0,05$). Entre C-MN, la frecuencia de C1-MN fue significativamente mayor en patólogos y anatomistas que en controles ($15,35 \pm 6,03\%$ frente a $2,93 \pm 2,74\%$; $p < 0,05$).

En una fábrica de contrachapado de madera en China Lin y cols 2013 (152) recurren a investigar a 82 trabajadores, los cuales fueron divididos según el área de trabajo y proceso productivo y a su vez se realizaron mediciones higiénicas, obteniendo que las frecuencias de MN en linfocitos y las tasas de reticulaciones de proteína (DPC)¹ no fueron significativamente diferentes entre los grupos de control y exposición, y no se observaron alteradas con el aumento de los niveles de exposición a FA, sin embargo, las frecuencias de MN en linfocitos aumentaron al acrecentar el número de años de trabajo ($p = < 0,001$).

Souza y cols 2014(141) documentaron que la frecuencia de MN en linfocitos fue significativamente mayor en el grupo expuesto ($P < 0,001$). La duración de la exposición se correlacionó positivamente con la frecuencia de MN ($r=0,5$, $P=0,02$). Ni el envejecimiento ni el tabaquismo se correlacionaron significativamente con la formación de MN.

- Micronúcleos en células de la mucosa oral

Teniendo en cuenta la toxicocinética y la toxicodinámica y los efectos relacionados con la exposición a FA, se ha buscado evaluar el daño inicial que se produce en la mucosa oral como puerta de entrada. Entre los estudios extraídos se encontró que 8 estudios realizaron MN en células exfoliadas de la mucosa oral.

Viegas y cols 2010(40) en Portugal, en una población de trabajadores expuestos ($n=80$) a los vapores del FA en una fábrica de producción de resinas y en otra de trabajadores de laboratorio de patología, encontraron en las mediciones ambientales que las concentraciones medias ponderadas en el tiempo excedieron el valor de referencia ($0,28$ ppm) en los dos entornos ocupacionales estudiados. Las concentraciones techo, por otro lado, fueron más altas que el valor de referencia ($0,3$ ppm) en ambos escenarios. La frecuencia en células epiteliales fue significativamente mayor en ambos grupos expuestos

¹ Tasa de DPC: relación entre el ADN unido a proteínas y el porcentaje de ADN total

que en el grupo de control ($p < 0,001$). Se encontró una correlación positiva moderada entre la duración de la exposición ocupacional a FA (años de exposición) en células epiteliales ($r = 0,209$; $p < 0,01$), años más tarde Peteffi y cols 2015(153), efectúan una comparación entre los trabajadores ocupacionalmente expuestos($n=46$) y un grupo de no expuestos($n=45$); a partir de los niveles de FA en la planta mostraron diferencias significativas para presencia de células binucleadas ($p = 0,016$). Asimismo, los niveles de FA ambiental y la presencia de frecuencia de células binucleadas ($r_s = 0,341$, $p = 0,001$) tiene una fuerte correlación, igualmente la frecuencia de MN mostró una correlación significativa con los brotes nucleares ($r_s = 0,309$, $p = 0,003$) y células binucleadas ($r_s = 0,240$, $p = 0,022$) y No se encontró diferencia significativa entre los grupos expuestos y de control para cariorrexis; sin embargo, la cariorrexis mostró una correlación positiva moderada con el tiempo de trabajo ($r_s : 0.327$, $p: 0.027$). Peteffi y cols 2015 (8), ejecuta un estudio similar pero esta vez en peluqueros de diferentes salones de belleza, con diferentes concentraciones ambientales, en esta ocasión no hubo diferencias significativas en los resultados del ensayo de MN en células exfoliadas de la mucosa oral, para frecuencia de MN, células binucleadas o brotes nucleares, cuando fueron comparados los grupos entre sí y adicionalmente en la población evaluada de estilistas de salones de belleza, encontró que hubo diferencia significativa para la cariorrexis ($p = 0.03$), Kruskal-Wallis).

A diferencia de los anteriores autores, Ladeira y cols 2011 en una población de trabajadores de patología ($n=56$), los cuales fueron comparados con un grupo de administrativos como controles ($n=85$), encontraron una frecuencia media de MN significativamente mayor ($p = 0,002$) en los sujetos expuestos ($0,96 \pm 0,277$) que en los controles ($0,16 \pm 0,058$). Tiempo después realizan MN en la misma población ocupacional ($n=54$) y en un grupo control ($n=82$) (Ladeira y cols 2013) (148), evidenciando que hay aumento significativo de la frecuencia de MN en las células exfoliadas de la mucosa oral ($p = 0,006$) en comparación con el grupo control, en una tercera ocasión Ladeira y cols 2016(149) realizan una investigación en el mismo grupo ocupacional de laboratorios de patología con similar número de expuestos, con la diferencia de que no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.391$) entre la media de MN en sujetos expuestos en comparación con sujetos de control ($0,58 \pm 0,21$ frente a $0,17 \pm 0,07$).

Aglan y cols 2018(135) en el Cairo, Egipto, realizaron evaluaciones en estilistas, en la cual se obtuvo que la frecuencia MN fue significativamente más alta cuando es comparada con el grupo control, no obstante cuando se realizó la comparación de forma individual entre cada grupo con el control, no se evidencio un incremento en la frecuencia de MN con el grupo I (< 5 años de exposición), más si con el grupo II (>5 años de exposición), el cual contaba con niveles más altos de FA ambiental según lo reportado en el estudio.

Costa y cols 2019 (146), en un estudio muy amplio que trató de involucrar varios tipos de biomarcadores, encontró en una población de trabajadores de laboratorios de patología (84), en comparación con un grupo de no expuestos (37), una correlación positiva entre las frecuencias de MN en células bucales y en linfocitos en sangre periférica ($r = 0,359$, $p < 0,001$).

- Test de cometa en sangre periférica:

En ensayo cometa también hace parte del grupo de biomarcadores de genotoxicidad usados para evaluar el daño a nivel del ADN derivado de la exposición a diferentes xenobióticos.

Costa y cols 2008(143) en trabajadores de laboratorio de patología ($n=30$) mostraron que había un aumento significativo ($p < 0.05$) de la TL (cola del cometa) en trabajadores expuestos a FA ($60,00 \pm 2,31$) con respecto al grupo de control ($41,85 \pm 1,97$), por otra parte, se encontró una correlación positiva entre los niveles de exposición a FA y la TL ($r = 0.333$, $p = 0.005$). En cuanto al daño del ADN, la TL aumentó significativamente ($p = 0.014$) en las trabajadoras de género femenino ($63,06 \pm 2,60$, $n = 21$) en comparación de los trabajadores hombres ($52,84 \pm 4,00$, $n = 9$). Para examinar el efecto de la edad, los individuos expuestos y no expuestos se dividieron en tres grupos: <30 años, 30-40 años y > 40 años. No se encontró un efecto significativo de la edad en ninguna de las variables estudiadas (143).

Jiang y cols 2010 (150) en una población de trabajadores ocupacionalmente expuestos, realizó una agrupación de acuerdo al nivel promedio de exposición a FA según el TLV TWA , dividiéndolos en cinco grupos: 0,11 ppm (alistado de leña y caldera), 0.28ppm (apilar tablas, lijado y sacado), 0.39ppm (esparcir y mezclar pegamento con los trozos de madera), 2,56 ppm (elaboración de pegamento) y grupo de control (0,008 ppm) y de acuerdo a esto se analizaron los resultados, encontrándose una tendencia creciente para

el OTM a medida que aumentaba los niveles ambientales de exposición a FA ($P < 0,001$). Entre los cinco subgrupos, los sujetos con mayor exposición a FA tienen el mayor nivel de OTM en comparación con el grupo de control. Lin y cols 2013(152) en trabajadores de una fábrica de madera, después del ajuste por edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol y número de años de trabajo, documentaron que los valores de OTM fueron significativamente mayores tanto en los ambientes laborales con concentraciones dentro de los límites permisibles, como en aquellos que sobrepasan el límite permisible en comparación con los del grupo de control ($p = 0.023$, $p = 0.003$, respectivamente) y además aumentaron con niveles crecientes de exposición a FA ($p = 0,002$). También encontraron que los valores aumentan a medida que aumentaba el número de años de trabajo, pero el aumento no era estadísticamente significativo ($p=0.131$) (152).

Aydin y cols 2013(154), estudiaron el daño del ADN en las células sanguíneas de los trabajadores expuestos a FA, donde se evidencia que los parámetros de evaluación del ensayo cometa como tail intensity, tail momento y tail migration fueron significativos en comparación con el grupo control ($p < 0.05$). Los fumadores, tanto en el grupo de trabajadores como en el grupo control, tenían un daño en el ADN significativamente mayor que los trabajadores no fumadores y los controles no fumadores. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el daño del ADN en los linfocitos periféricos de los trabajadores que utilizan máscaras protectoras y los trabajadores no usan elementos de protección.

Costa y cols 2011 (144) no observaron asociación entre la duración de la exposición y el ensayo del cometa ($p > 0.005$). En su estudio de 2015 (Costa y cols 2015) en Portugal (155), evaluaron ambientes laborales donde hallan mediciones higiénicas que superan los límites permisibles de TLV TWA (0.38 ± 0.03 ppm), evaluando concomitantemente parámetros de genotoxicidad, entre ellos el ensayo de cometa en sangre periférica, cuantificando el porcentaje de ADN en la cola, encontrándose una asociación débil pero significativa ($r = 0,174$, $P \leq 0,001$), adicionalmente se identificó una variable de confusión como lo fue el consumo de frutas ($P \leq 0.05$).

Petteffi y cols 2015 (153) evaluaron ensayo cometa en linfocitos de sangre periférica en trabajadores ocupacionalmente expuestos en una fábrica de laminados los cuales fueron comparados con un grupo control encontraron, en el resultado encontraron diferencias

estadísticamente significativas en la frecuencia de daños ($p=0,007$), y en índice de daño ($p = 0,012$). La frecuencia de los daños mostró una fuerte correlación positiva con el índice de daño ($r_s \frac{1}{4} 0,993$, $p < 0,001$) y una correlación débil con el medio ambiente ($r_s:0.239$, $p=0.023$). La concentración de FA también mostró una correlación significativa con el índice de daño ($r_s = 0,214$, $p= 0.042$). No hubo correlación entre los parámetros que eran significativamente diferentes entre expuestos y grupos de control (índice de daño y frecuencia de daño) y tiempo de trabajo en el sector o en la planta. Peteffi y cols 2015 (8) en la población evaluada de estilistas de salones de belleza, encontró en los resultados del ensayo del cometa, que hubo diferencias significativas entre los salones para índice de daño ($p = 0.000,1$ Kruskal-Wallis) y frecuencia de daño ($p = 0,000$, Kruskal-Wallis). También se logró evidenciar una fuerte correlación entre el índice de daño y la frecuencia de daño ($r_s = 0,996$, $p = 0,000$).

Zendehdel y cols 2018(156), usando un estudio cuya metodología evaluó la dosis respuesta a través de un modelo matemático llamado Benchmark Dose, y utilizando la exposición ocupacional acumulada en comparación con el daño de ADN en una población trabajadora Iraní que labora fabricando láminas de melamina, encontró que la TL del cometa y el TM fueron significativamente más elevados en los trabajadores ocupacionalmente expuestos, que en el grupo de control ($p < 0.001$). Adicionalmente el daño de ADN se evaluó teniendo en cuenta, edad, sexo, años de trabajo, consumo de alcohol y el hábito de fumar, encontrando que no se presentaron diferencias significativas entre los grupos, lo que hace pensar de alguna forma que el FA es la razón más importante del daño del ADN.

- SCE

Pala y cols 2008(138) en una población de trabajadores expuestos del Instituto de Investigación de Cáncer de Italia, en áreas con exposición a FA, no se documentó ningún resultado significativo en la población trabajadora en cuanto a la frecuencia de SCE ($p=0.274$).

Costa y cols 2008(143) en una población de trabajadores del laboratorio de anatomía patológica encontró el valor significativamente mayor ($p < 0.05$) entre el grupo expuesto, ($6,13 \pm 0,29$) en comparación con el grupo de control ($4,49 \pm 0,16$) de SCE. Los hábitos de

fumar se asociaron al aumento significativo para la frecuencia de SCE ($p = 0,014$) en comparación con el grupo control; los fumadores tenían una mayor (5.24 ± 0.39 , $n = 7$) frecuencia de SCE que los no fumadores (4.27 ± 0.15 , $n = 23$). Posteriormente Costa y cols 2013(145), observaron que se incrementó 1.3 veces la frecuencia SCE de manera significativa en el grupo expuesto ($P < 0.005$), años más tarde Costa y cols 2019 (146) nuevamente revela el mismo hallazgo en el grupo de expuestos ($p < 0.01$)

- Metilación del ADN:

Barbosa y cols 2019 (136) evaluaron en su estudio el porcentaje de metilación del ADN, para este análisis, los investigadores dividieron a la población expuesta en subgrupos de acuerdo con los niveles ambientales de FA; los grupos presentaron niveles medios de FA: 3,12% (3,01–4,38) para el grupo A, 4,55% (4,42–4,65) para el grupo B y 4,29% (3,18–4,67) para el grupo C. Se observó una diferencia significativa en la metilación global del ADN para los tres grupos ($p = 0,002$), siendo los grupos B y C estadísticamente diferentes del grupo A, pero no entre sí. A pesar de que hay varios fumadores en cada grupo, los hábitos de fumar no influyeron en el porcentaje global de metilación del ADN ($p = 0,253$). Los grupos B y C mostraron niveles más altos de metilación en el porcentaje global de ADN, debido a que estaban expuestos a niveles más altos de FA que el grupo A. En consecuencia, una correlación positiva débil, pero estadísticamente significativa entre la metilación del ADN global y los niveles ambientales de FA ($r_s = 0.307$, $p = 0.032$).

- Ensayo de microplaca por quimioluminiscencia

El ensayo de microplaca de quimioluminiscencia, también conocido como el ensayo 3D (detección de ADN dañado), puede ser utilizado para la detección de daños en el ADN (roturas de hebras de ADN, bases dañadas, entrecruzamiento de ADN-PROTEINA-DPC, entre otros), Orsière y cols 2006 (142) evaluó el daño del ADN de la base ex vivo y / o la actividad de reparación por escisión de nucleótidos; se estudió en un total a 57 patólogos/anatomistas al inicio y al final del turno, resultando que no hubo diferencia significativa en el daño del ADN entre el inicio y el final de la jornada laboral (3.9 ± 0.6 RLU/ng DNA versus 3.6 ± 0.5 RLU/ng DNA), y dicho daño no se correlacionó ni con las prácticas laborales ni con datos personales de muestreo de aire.

- Aneuploidías y aberraciones cromosómicas

Lan y cols 2014(157), realizaron una evaluación para valorar la plausibilidad biológica de la leucemia mieloide desde un enfoque de estudio de aneuploidías, en un cultivo de células progenitoras mieloides de 29 trabajadores expuestos a concentraciones relativamente altas de FA y 23 controles en una fábrica de resinas. Los investigadores encontraron aumentos estadísticamente significativos en las frecuencias de monosomía, trisomía, tetrasomía y CAs de múltiples cromosomas en trabajadores expuestos en comparación con los controles, con efectos particularmente notables para la monosomía 1 [P = 6,02E-06, índice de tasa de incidencia (TIR) = 2,31], monosomía 5 (P = 9.01E-06; IRR = 2.24), monosomía 7 (P = 1.57E-05; TIR = 2,17), trisomía 5 (P = 1,98E-05; TIR = 3,40) y SCA de cromosoma 5 (P = 0.024; IRR = 4.15). La detección de aumento de los niveles de monosomía 7 y CAs del cromosoma 5 son particularmente relevantes, ya que se observan con frecuencia en la leucemia mieloide aguda.

Costa y cols 2015 (158) ambientes laborales que superaron los límites permisibles de TLV TWA (0.38 ± 0.03 ppm), efectuaron test de aberraciones cromosómicas y estos fueron analizados en: lesiones acromáticas (GAPs), SCA (rupturas de tipo cromosómico y cromosomas dicéntricos/anillo) y aberraciones a nivel de la cromatina (roturas de tipo cromátida, figuras radiales y figuras simétricas homologas), esto se realizó según la clasificación propuesta por Savage *et al.*(159), adicionalmente se valoraron células aberrantes y multiaberrantes. Todos los criterios de valoración fueron significativamente más altos en los trabajadores expuestos a FA en comparación con los sujetos de control (P<0.001).

Para evaluar más a fondo el efecto genotóxico de la exposición y la posible influencia de algunos factores de confusión conocidos, se llevó a cabo un modelado multivariado. Se encontró que el consumo de fruta es un factor de confusión para las células multiaberrantes (P ≤ 0.05), tener una edad entre 35-45 años (P ≤ 0.05) fue un factor para presentar roturas de tipo cromosómico y la presencia de aneuploidías en los fumadores (p ≤ 0.01)

Como se pudo visibilizar previamente Pala y cols 2008 (138) realizaron un estudio con varios biomarcadores de genotoxicidad, entre estos incluyeron la medición de aberraciones cromosómicas, en la cual no se encontró significancia estadística en los

trabajadores ocupacionalmente expuestos ($p=0.588$), al igual que los otros biomarcadores realizados para esta población.

6.4.6 Biomarcadores de susceptibilidad

- Polimorfismos varios:

Los polimorfismos genéticos han sido ampliamente estudiados como hipótesis del control de progresión al cáncer dado que muchas enzimas están involucradas en la biotransformación de xenobióticos y los estudios en FA no han sido la excepción, en este caso sin tener un desenlace, se han evaluado diferentes polimorfismos de enzimas y su relación con el daño del ADN. Jiang y Cols 2010 (150), además de realizar estudios de genotoxicidad sobre la población ocupacionalmente expuesta, también realizaron evaluación de polimorfismos del gen *GSTM1*, encontrando que el OTM es mayor en aquellos con genotipo nulo en comparación con aquellos con genotipo no nulo (3.86 vs 3.27), al ajustarse a través de test de covarianza se encuentra que no hay diferencia significativa ($p = 0,07$). Tampoco se encontró asociación entre los genotipos de *GSTT1*, *GSTM1* y el OTM en los trabajadores expuestos a FA, en relación con los resultados de MN en sangre periférica; al realizar ajuste por covariables, los autores encontraron que con el codón 105 del alelo Val *GSTT1* tiene mayor frecuencia de CBMN que aquellos con solo alelos de tipo salvaje y (6,32 vs 5,01, $P = 0,05$) no se halló asociación entre los genotipos de *GSTT1* y *GSTM1* y la frecuencia CBMN en trabajadores expuestos a FA; tampoco hubo asociación significativa entre los polimorfismos *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTT1* y la frecuencia CBMN en controles.

Costa y cols 2008 (143) evaluaron la distribución de las frecuencias genotípicas del metabolismo (*GSTM1*, *GSTT1*) y de los genes de reparación del ADN (*ERCC1*, *ERCC4*, *ERCC5*), encontrando que el genotipo nulo *GSTM1* fue ligeramente más prevalente en los controles (48%) que entre los trabajadores expuestos (43%), mientras que la distribución del genotipo nulo de *GSTT1* fue del 17% en la población trabajadora y 7% en los controles.

La distribución de frecuencias alélicas de *ERCC1*, *ERCC4*, *ERCC5* en la población de estudio fue similares a las descritas en otros estudios para poblaciones caucásicas obtenidos de las bases de datos NCBI-SNP. La distribución de los genotipos *ERCC4* en

toda la población estudiada fue del 78%, 20% y 2% para GG, GA y AA, respectivamente. Sobre la frecuencia de los genotipos *ERCC5* entre toda la población, la prevalencia del genotipo *ERCC5* GG fue del 93%. En conclusión, en cuanto al efecto de los polimorfismos genéticos estudiados, no encontró ningún efecto sobre los criterios de valoración genotóxicos.

Ladeira y cols 2013(148), analizaron el polimorfismo del gen *XRCC3* el cual está localizado en el cromosoma 14, el cual se ha asociado a cáncer de seno, pulmón, leucemia mieloide aguda y a riesgo de cáncer en el tracto respiratorio y digestivo alto. Mediante una regresión logística binaria proporcionaron evidencia para una asociación estadísticamente significativa entre polimorfismos *XRCC3* y la presencia de BN ($p=0.002$). Específicamente, *XRCC3* Met / Met (OR 3.975, IC 95% 1.053-14.998, $p=0.042$) y *XRCC3* Thr / Met (OR 5 5.632, IC95% 1,673–18,961, $p=0,005$) son factores de riesgo para presentar BN en comparación con *XRCC3* Thr / Thr. Todos los demás biomarcadores mostraron medias más altas en los trabajadores expuestos, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos. Así mismo se evaluó el polimorfismo de *ADH5*, los resultados de la regresión logística binaria no mostraron asociaciones estadísticamente significativas entre polimorfismos *ADH5* y los biomarcadores de genotoxicidad estudiados ($p=0.06$).

Ladeira y Cols 2016 (149) investigaron el rol del polimorfismo en el receptor de vitamina D (*VDR*), como biomarcador de susceptibilidad. En los resultados no se observaron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas en el polimorfismo en estudio (*VDR Bsm I*) entre los expuestos y el grupo de control (prueba exacta de Fisher, $p > 0,01$). No hubo diferencias significativas entre las concentraciones séricas de vitamina D por genotipo ($p > 0,05$, prueba de Mann-Whitney). En cuanto a los biomarcadores de genotoxicidad, se encontró una asociación significativa en los portadores del genotipo CT + TT del grupo expuesto y la presencia de MN en linfocitos ($U = 257.5$, $p = 0.041$, prueba de Mann Whitney), en comparación que aquellos con el genotipo CC

En su estudio de aberraciones cromosómicas y daño de ADN en trabajadores expuestos a formaldehído, Costa y Cols 2015 (155), identificaron que las frecuencias de distribución de los polimorfismos genotipados en la población de estudio estaban de acuerdo con la ley de Hardy-Weinberg. La distribución en la población de estudio de los polimorfismos metabólicos y de reparación del ADN fueron similares con otros estudios realizados

concretamente en poblaciones portuguesas. No se encontró diferencia significativa entre los grupos de estudio con respecto a la frecuencia de los polimorfismos genéticos evaluados y la influencia de los polimorfismos genéticos en enzimas metabólicas y reparadoras del ADN a nivel de genotoxicidad ($p > 0.05$). En el grupo de expuestos se presentó un incremento en la razón de promedios (RP)% de daño en la cola del ADN (1.00), el cual fue observado en el genotipo *CYP2E1*, en los sujetos homocigotos del tipo salvaje (T/T), mientras que el daño en los portadores del alelo variante T/A+A/A (0,84), presentó una disminución significativa ($P \leq 0,05$ y $P \leq 0,001$ respectivamente). Las aberraciones cromosómicas fueron significativamente mayores para el genotipo *GSTT1* homocigoto del tipo salvaje en comparación con el grupo expuesto (RP:1.00; $P \leq 0,01$), por otro lado, en los sujetos que llevan el alelo Val, el % de daño de ADN tendió a disminuir (RP:1.79; $P \leq 0,05$). Con respecto al genotipo *XRCC1* Arg194Trp, se identificó que influencia el % daño en la cola del ADN en los grupos de control y expuestos, siendo significativamente más alto en el % daño en la cola en individuos expuestos (RP:1.00; $P \leq 0,01$), con un aumento más pronunciado para los sujetos heterocigotos (PR:0.19, $P \leq 0,05$), respecto a los heterocigotos quienes presentaron una disminución significativa en % de daño del ADN. El efecto en las células multiaberrantes fue significativamente más elevado en el grupo de expuestos homocigotos de tipo salvaje PAPPI Val762Ala (RP:5.97; $P \leq 0,001$), en comparación con los heterocigotos, quienes mostraron menor pero significativo efecto (RP:0.09; $P \leq 0,05$), sin embargo el estudio no analizó la relación de los niveles de FA y los resultados hallados en las células multiaberrantes y los polimorfismos encontrados (155).

Posteriormente, el mismo autor en un estudio desarrollado en 2019 en una población de personal médico del área de patología de un hospital (Costa y Cols 2019) (146), , encontró que la proporción de brotes nucleares (BN) en células bucales fue significativamente mayor en los individuos expuestos que portan el alelo variante del intrón *CYP2E1* (A) en comparación con individuos homocigotos de tipo salvaje. La frecuencia de MN en células de la mucosa oral estuvo en el límite significativamente mayor ($P = 0.05$) en sujetos expuestos que llevan el alelo *GSTT1* Val en comparación con el tipo salvaje homocigoto. Además, los sujetos expuestos que portan el alelo variante *FANCA* Ala mostraron un aumento significativo en la frecuencia de MN en linfocitos, en comparación con los

portadores del genotipo de tipo salvaje (Thr / Thr). No hubo diferencias significativas en cualquiera de los genotipos mencionados entre individuos del grupo de control.

6.4.7 Biomarcadores de exposición- Metabolitos

Algunos de los estudios revisados se complementan al evaluar la exposición a FA, con “biomarcadores de exposición”, en búsqueda de mejor resultados y comparar estos con los otros tipos de biomarcadores que puedan generar mayor sensibilidad. A continuación, se expondrán algunos biomarcadores analizados:

- Peroxidación lipídica-MDA plasmático y otros paraclínicos

Attia y cols 2014(140), evaluó en trabajadores expuestos (n = 40) y un grupo de control (n= 20) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los expuestos y los controles grupos con respecto a la hemoglobina, recuento de leucocitos totales, recuento de plaquetas, transaminasa oxaloacética sérica y transaminasa glutámico-pirúvica sérica ($p > 0,05$). Sin embargo, se detectaron diferencias significativas en cuanto al recuento de glóbulos rojos (RBC), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, niveles de nitrógeno ureico y creatina ($p < 0,05$). Hubo diferencias estadísticamente mayor significativas entre los grupos expuestos y de control con respecto a MDA plasmático ($p < 0,05$).

- Ácido fórmico en orina

El ácido fórmico ha sido a través del tiempo el biomarcador de exposición más utilizado, Jia y cols 2014 (160) Los grupos de exposición baja y alta tuvieron una exposición media a FA nivel de 0,15 ppm (rango: 0,07 a 0,23 ppm) y 0,63 ppm (rango: 0,36 a 1,53 ppm), respectivamente (Tabla 6-7). Las concentraciones de Los FA fueron mucho más altos en los dos grupos expuestos que en los grupos de control. El nivel de FA en el grupo de alta exposición superó el nivel ocupacionalmente permitido recomendado en China (0,37 ppm). Los niveles de FA en el control en blanco y la fábrica de control estaban bajo el límite de detección (0,008 ppm). Como se muestra, los dos subgrupos expuestos tuvieron una significativa aumento de ácido fórmico en comparación con el grupo de control ($p = 0,01$). Sin embargo, no hay diferencia significativa en la concentración de fórmico en la concentración de ácido fórmico entre el grupo de exposición ambiental baja y el grupo de exposición ambiental alta.

Attia y cols 2014(67) realizó varios análisis de biomarcadores: efecto (p-53), de exposición (MDA plasmático y ácido fórmico) los resultados fueron a través de análisis de regresión lineal para probar el predictor significativo para el nivel de medida parámetros (ácido fórmico, MDA plasmático y p53) entre los trabajadores expuestos. Se encontró que la exposición ocupacional fue el único predictor (en lugar de edad y sexo) para detectar niveles alto de ácido fórmico, niveles plasmáticos de MDA y p53 ($\beta = 40.65, 6.13$ y 10.62 , respectivamente; $p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al ácido fórmico en orina, plasma MDA y p53 entre los trabajadores expuestos con respecto al tiempo de exposición del trabajo 6 meses o <6 meses ($p > 0,05$). Las correlaciones positivas estadísticamente significativas fueron encontradas entre el ácido fórmico y tanto MDA como niveles de p53 entre el grupo expuesto ($r = 0,79$ y $0,91$, respectivamente; $p < 0,001$).

Peteffi y cols 2015 (153) en una fábrica de muebles de diferentes áreas donde hay exposición a FA, se evaluaron concentraciones medias de ácido fórmico en orina, teniendo en cuenta las concentraciones ambientales de las diferentes áreas, resultando significativamente diferente a los controles. Adicionalmente los trabajadores con mayor concentración de FA en las mediciones higiénicas (0.09 ppm) mostraron mayores concentraciones urinarias de ácido fórmico las cuales fueron estadísticamente significativas en comparación con trabajadores de otras áreas ($31,85 \text{ mg L}^{-1}$ vs a $19,35 \text{ mg L}^{-1}$, $p \leq 0,01$, prueba de Mann-Whitney), lo que indica una tendencia hacia una mayor de concentración de ácido fórmico en orina a niveles más altos de exposición a FA, incluso a niveles bajos concentraciones ambientales ($15.20\text{--}27.97 \text{ mg L}^{-1}$). Peteffi y cols 2015 (8) este mismo año en una población de seis salones de belleza, encontró diferencias significativas en la concentración de ácido fórmico en la orina antes de la exposición ($p=0,016$) y después de la exposición ($p=0,004$). Adicionalmente mediante ANOVA realizó la comparación de los trabajadores cada uno de los seis salones de belleza y su variación en la concentración del ácido fórmico antes y después de la exposición, la cual mostró ser significativa ($p=0,018$).

Por otro lado Barbosa y cols 2019 (136) realiza su estudio en población de estilistas en salones de belleza, donde encuentra niveles de ácido fórmico en la orina al inicio y al final de la jornada laboral esperando encontrar relación entre la exposición y la concentración

del metabolito en orina, sin embargo, este aumento fue solo observado en el grupo C, pero sin diferencias significativas para este variable entre los tres grupos ($p = 0,194$), es mas no hubo diferencias significativas para el ácido fórmico antes de la exposición ($p = 0,482$). En la regresión logística hubo correlaciones débiles en la concentración de ácido fórmico antes $r_s = 0,292$, $p = 0,042$) y después ($r_s = 0.349$, $p = 0.014$) de la medición ambiental de FA.

Costa y cols 2019,(146) En cuanto al promedio de los niveles de ácido fórmico en orina, encontrado en controles e individuos expuestos a FA fueron respectivamente, $11,53 \pm 0,95$ mg / g de creatinina (rango entre 0 y 44,01 mg / g creatinina) y $17,46 \pm 1,33$ mg / g de creatinina (entre 1,16 y 52,79 mg / g de creatinina). Los resultados obtenidos mostraron un significativo aumento de este metabolito en trabajadores expuestos a FA en comparación con los controles ($p < 0,05$). Se aplicó un análisis multivariado para comprender el posible efecto de algunos cofactores como el sexo, la edad, el consumo de tabaco y los hábitos nutricionales, pero ninguno de los parámetros considerados resultó ser un factor de confusión y, por lo tanto, no se incluyeron en el modelo multivariado final. Se encontró un aumento *borderline* significativo ($p = 0.05$) en la concentración de ácido fórmico en orina en sujetos mayores de 45 años, además se encontró una asociación positiva significativa entre este biomarcador y la edad ($r = 0,206$, $p = 0,018$) confirmando esta tendencia. No Se encontró efecto en el género o del hábito de consumo de tabaco.

6.4.8 Biomarcador de exposición- Aductos

- N-Metilenválina

En la búsqueda del aducto formado entre el FA y la hemoglobina por la N-terminal de valina Bono y cols 2006 (82)realizan en dos fábricas ocupacionalmente expuestas a FA, "Fábrica 1" que produce paneles de madera contrachapada y los sujetos de la "fábrica 2" que producen laminados y un tercer grupo de control. Realizan una comparación de los tres subgrupos, en el cual a través de un análisis (ANOVA unidireccional) demuestra que hay niveles de FA significativamente más altos ($p = 0,0001$) en ambas fábricas con respecto a la categoría de referencia (controles), mientras que no hubo diferencias significativas encontradas entre las dos fábricas (prueba post-hoc de Tukey). En análisis entre grupo demuestra que existen concentraciones estadísticamente significativas más altos de N-

metilvalina para trabajadores expuestos con respecto al grupo de control ($p=0.029$). Estos hallazgos confirman la influencia significativa de la exposición ocupacional a FA sobre la expresión de N-metilvalina.

Años posteriores Bono y cols 2012(139) evalúan una población más grande donde realizaron una comparación entre los biomarcadores considerados en este estudio entre los tres grupos: patólogos (19), trabajadores de la fábrica de plástico laminado (51) y controles (103), se realizó ANOVA unidireccional, en el cual encontraron FA ambiental y N-metilvalina, una diferencia general entre los tres grupos investigados. De estos marcados se encontraron diferencias mayores significativas para los dos grupos de trabajadores expuestos profesionalmente ($N = 19$ y 51) en comparación a los controles ($N = 103$) fue demostrado por la prueba de Tukey post-hoc ($p=0.0001$). Por el contrario, la comparación entre los dos grupos de los trabajadores expuestos profesionalmente ($N = 19$ vs 51) no muestra diferencias significativas ($p>0.05$), en las concentraciones de aire-FA y N-metilvalina. Los niveles de exposición a FA producen una respuesta biológica similar a pesar de las notables diferencias entre las dos profesiones. Finalmente, mediante la prueba t, los datos combinados para las dos profesiones ($N = 51 + 19 = 70$) mostró niveles significativamente más altos de FA y N-metilvalina que para los controles. Sin embargo, es importante mencionar que solo Bono y cols 2012, reporto las concentraciones de FA ambientales.

- Aductos de entrecruzamiento ADN proteína (DPC)

Shaham y cols 2003 (161) la cantidad de DPC se expresa como DPC / ADN total y se mostró la relación entre exposición ocupacional y cantidad de DPC después del ajuste por posible confusión variables. La cantidad media ajustada de DPC fue significativamente mayor ($p < 0.01$) en el grupo total expuesto (media ajustada $0.21 \pm SE 0,006$) en comparación con el total del grupo no expuesto (media ajustada $0,14 \pm SE 0,006$). A diferencia del anterior artículo, Lin y cols 2013(152) mostraron que la tasas de DPC no fueron significativamente diferentes entre el grupo de control y de exposición y no se alteraron con el aumento de los niveles de exposición a FA en esta población ($p= 0.894$).

- Conjugado de FA albúmina de suero humano (FA-HSA)

Pala y cols 2008 (138) analizaron la relación lineal dosis-respuesta entre FA y FA-HSA a través de un modelo de regresión múltiple, ajustado para covariables seleccionadas reveló una tendencia creciente no significativa (pendiente = 0,075; p = 0,182). Por lo tanto, los valores de FA se clasificaron en cuatro niveles en de acuerdo con los cuartiles de su distribución acumulada con el fin de resaltar el efecto FA-HSA en diferentes grupos de nivel de exposición. Los niveles de FA están relacionados con un promedio estadísticamente significativo de aumento de $10,70 \times 10^3$ de los valores FA-HSA de los trabajadores con exposición alta en comparación con los con menor exposición (p=0.033). Además, el modelo revela aumentos significativos en conjugados de FA-HSA, también en mujeres frente a los hombres (diferencia de medias $\times 10^{-3}$ 10.35; IC del 95%: 0.78-19.90). El resumen de todos los estudios que se han descrito hasta el momento y el tipo de biomarcador evaluado están consolidados en la tabla 6-7 y tabla 6-8.

Tabla 6-7: Estudios incluidos y tipo de biomarcador evaluado

Autor (Año)	Grupo	Población	Número de expuestos	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en el ambiente
Aglan 2018	Grupo 1: Menos de 5 años de exposición	Estilistas mujeres entre 20 y 36 años	31	OSHA	1.68 ± 0.27 ppm STEL
	Grupo 1: Más de 5 años de exposición		29		1.83 ± 0.16 ppm STEL
Attia 2014	No aplica	Trabajadores de una empresa de cosméticos	40	No reportado	No reportado
Aydin 2013	No aplica	Trabajadores de fábricas de fibra de vidrio	46	NIOSH 3500	0.2 ± 0.08 ppm (TWA)
Barbosa 2019	A	Trabajadores de salones de belleza	8	OSHA	FA < 0.01 ppm (TWA)
	B		15		0.03 ppm < FA < 0.06 ppm (TWA)
	C		26		0.08 ppm < FA < 0.24 ppm (TWA)
Bouraroui 2012	No aplica	Trabajadores de laboratorio de patología	31	No reportado	0.2 ppm (TWA)
					1.8 ppm STEL
					3.4 STEL
Bono 2006	Fábrica 1	Trabajadores de fábricas de paneles de madera o de laminados	8	No reportado	No reportado
	Fábrica 2		13	No reportado	No reportado
Bono 2012	Patólogos	Patólogos	19	NIOSH	I cuartil: 159.2-558 µg/m ³ II cuartil: 66.0-158.8 µg/m ³ III cuartil: 25.6-64.7 µg/m ³ IV cuartil: 5.3-25.5 µg/m ³
	Trabajadores de laminados plásticos	Trabajadores de laminados plásticos	51	No reportado	
Costa 2008	No aplica	Patólogos hospitalarios	30	NIOSH	0.44 ppm (0.04 - 1.58 ppm)
Costa 2011	No aplica	Patólogos hospitalarios	48	NIOSH 3500	0.43 ± 0.06 ppm (TWA)
Costa 2013	No aplica	Trabajadores de patología anatómica	35	NIOSH 3500	0.36 ± 0.03 ppm (TWA)
Costa 2015	No aplica	Laboratorio y hospitales de anatomía y patología	84	NIOSH 3500	0.38 ± 0.03 ppm (TWA)
Costa 2019	No aplica	Laboratorio de patología	84	NIOSH 3500	0.38 ± 0.03 ppm (TWA)
Hosgood 2012	No aplica	Trabajadores de fábricas de resinas de formaldehído-melamina	43	No reportado	1.28 ppm
Jia 2014	Grupo de alta exposición	Trabajadores de fábricas de madera contraparchada	48	NIOSH 3500	Niveles altos: 0.63 ppm (rango: 0.36 - 1.53 ppm)
	Grupo de baja exposición		70		Niveles bajos: 0.15 ppm (rango: 0.007 - 0.19 ppm)
Jiang 2010	No aplica	Trabajadores de industrias de madera contraparchada	151	No reportado	0.83 ppm (rango: 0.08 a 6.3 ppm)
Ladeira 2011	No aplica	Trabajadores laboratorios de histopatología hospitalarios	56	NIOSH/Detección por fotoionización	0.16 ppm (0.04 - 0.51 ppm) TWA 1.14 ppm (0.18 - 2.93 ppm) STEL

Tabla 6-8: (Continuación)

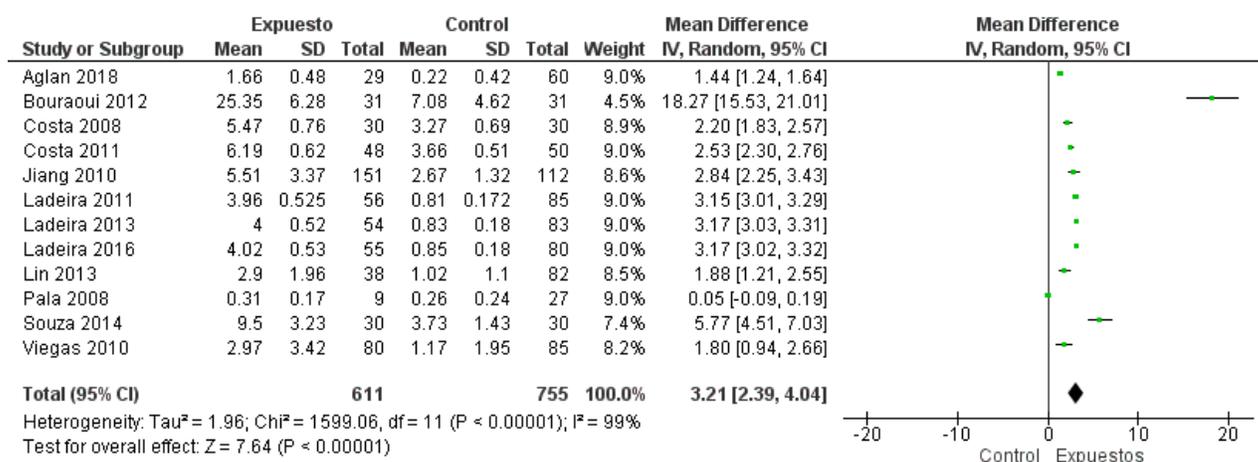
Referencia	Tipo de biomarcador		Nombre del biomarcador
Jiang 2010	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
			Test de cometa en sangre
	Biomarcador de susceptibilidad	Polimorfismos del gen GSTs	
Ladeira 2011	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
			Micronúcleos en células de la mucosa oral
Ladeira 2013	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
			Micronúcleos en células de la mucosa oral
		Biomarcador de susceptibilidad	Polimorfismos de XRCC3
			Polimorfismos de VDR
Ladeira 2016	Efecto	Micronutrientes	Vitamina A, E y D
		Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
			Micronúcleos en células de la mucosa oral
Lan 2014	Efecto	Aneuploidías	Aberraciones cromosómicas
Lin 2013	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
	Exposición	Aductos	Test de cometa en sangre
Orsiere 2006	Efecto	Genotoxicidad	Aductos de entrecruzamiento ADN proteína
			Micronúcleos en sangre periférica
Romanazzi 2013	Efecto	Respuesta inmune	Ensayo de microplaca por quimioluminiscencia
			Marcadores de respuesta inflamatoria
Pala 2008	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
			Intercambio de cromátidas hermanas
	Exposición	Aductos	Conjugado de formaldehído albúmina de suero humano
Peteffi 2015	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en células de la mucosa oral
	Exposición	Metabolitos	Test de cometa en sangre
Peteffi 2016	Efecto	Genotoxicidad	Ácido fórmico en orina
			Test de cometa en sangre
			Micronúcleos en células de la mucosa oral
	Exposición	Metabolitos	Inmunoglobinas y TNF-alfa
Seow 2015	Efecto	Respuesta inmune	Formaldehído en orina
			Marcadores de inflamación
Shaham 2003	Efecto	Supresor de tumores	P53
	Exposición	Aductos	Aductos de entrecruzamiento ADN proteína
Souza 2014	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en células de la mucosa oral
Viegas 2010	Efecto	Genotoxicidad	Micronúcleos en sangre periférica
			Micronúcleos en células de la mucosa oral
Zendehdel 2018	Efecto	Genotoxicidad	Test de cometa en sangre

Fuente: Elaboración propia

6.4.9 Metaanálisis de Micronúcleos de Sangre periférica

Para esta comparación se incluyeron 12 estudios que mostraron una diferencia de promedios de MN en sangre periférica de: 3.21 (IC 95%: 2.39-4.04), entre los expuestos a FA vs los controles. Sin embargo, los estudios incluidos eran heterogéneos entre sí ($I^2=99\%$), motivo por el cual se realizó un metanálisis de efectos aleatorios. Ver tabla 5-9 donde se describen los datos. Para realizar este análisis se utilizó el software Review Manager 5.2.

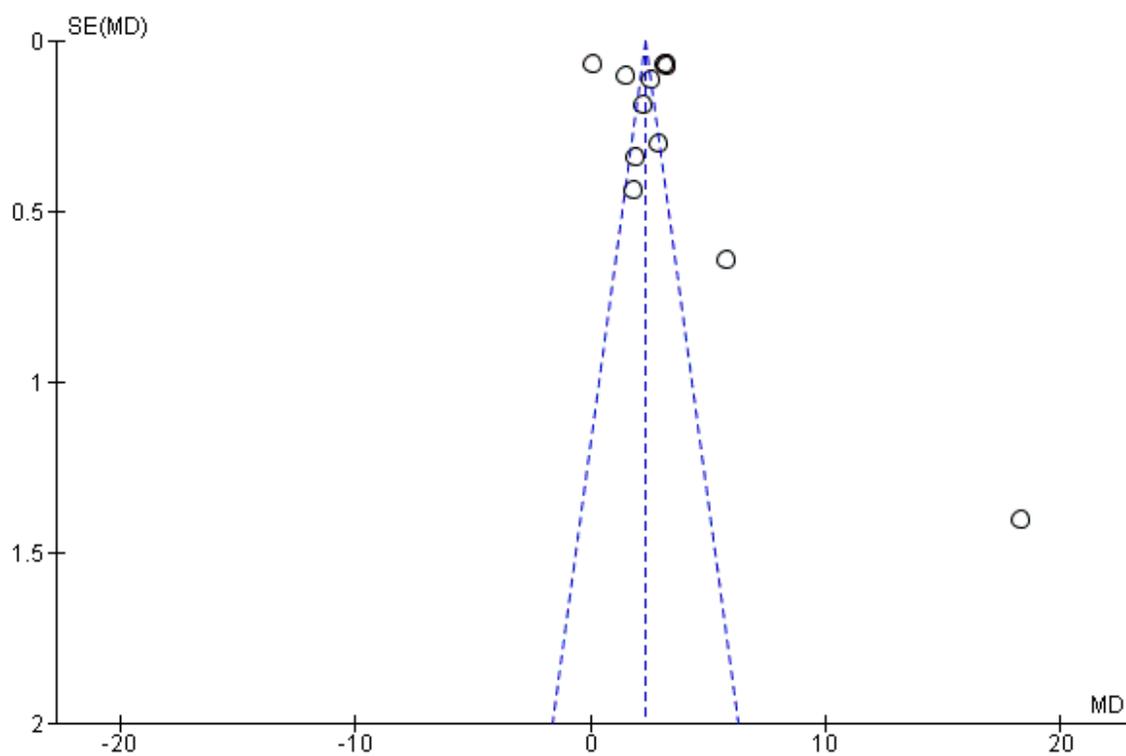
Tabla 6-9: Metaanálisis de ensayo de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica



Fuente: Elaboración propia. Review Manager

Los siguientes estudios no fueron incluidos por no presentar los datos de MN entre expuestos y no expuestos: Orsière2006(142), Costa 2013(145) y Costa 2019(146), reporta los resultados pero en forma razón de promedios.

La mayoría de los estudios muestran una diferencia entre los expuestos y los controles en frecuencia de MN con tamaños de muestras similares en ambos lados del embudo como lo muestra el gráfico 6-2. Sin embargo, algunos estudios se muestran asimétricos en este gráfico debido a la diferencia entre los grupos comparados.

Gráfica 6-3: Forest plot

Fuente: Elaboración propia mediante el Software Review Manager

7 Discusión

7.1 Monitoreo ambiental y biomarcadores de exposición

Los 30 estudios analizados muestran que el 93% (n= 28) de los escenarios laborales evaluados sobrepasan los límites permisibles y que solo el 6.6% (n=2)(138)(153) no sobrepasan dichos límites; para determinarlo se utilizaron diferentes metodologías analíticas, , siendo la NIOSH 3500 la más común.

Pocos estudios describen las actividades realizadas durante las evaluaciones higiénicas, aunque Bouraoui y cols. (151), Ladeira y cols.(162) y Orsière y cols. (142) evaluaron tanto el límite de larga exposición (TLV-TWA) como el de corta duración (TLV-STEL), permitiendo identificar que la exposición en ciertas tareas es mayor, la mayoría solamente considera evaluaciones relacionadas con el TLV-TWA , lo cual puede influir en la no identificación de momentos cortos de exposición crítica, y a su vez modifica la percepción del riesgo.

La detección de concentraciones de ácido fórmico en matriz orina, la cual ha sido una herramienta utilizada durante muchos años para evaluar exposición frente al FA, y que hace varios años ha entrado en desuso por ser este el metabolito de algunos alimentos e incluso algunos xenobióticos, fue uno de los biomarcadores utilizados en un estudio que no reportó mediciones ambientales y solo se centró en los biomarcadores biológicos (Attia y cols 2014) (140), se realizó en una fábrica de cosméticos, encontrando que la concentración de ácido fórmico fue mayor en los trabajadores expuestos que en los controles y demostrando que variables como la edad, el sexo y el tiempo de exposición no influyen en los resultados; estos resultados difieren de los reportados por Costa y cols 2019 (146) quienes si encontraron variables que contribuyen al resultado, como hábitos

alimenticios relacionados con el consumo de frutas, la edad y las concentraciones ambientales de FA; mientras que, Peteffi y cols 2015 (153), encontraron concentraciones aumentadas de ácido fórmico en los trabajadores de fábricas de muebles a pesar de que los niveles ambientales reportados eran bajos (<0.09ppm). La misma autora evaluó trabajadores de salones de belleza en el año 2015(8), encontrando diferencias significativas en los niveles de ácido fórmico en orina antes y después de la exposición, sin embargo, en este estudio ocurrió lo mismo que en el anterior, donde en ambientes laborales con bajos niveles de FA ambiental presentan trabajadores con concentraciones altas de ácido fórmico en orina Jia y cols 2014(160) y Barbosa y cols 2019(136). Estos últimos dos estudios, también demuestran aumento de las concentraciones de ácido fórmico en ambientes donde se superó el límite permisible, pero en el estudio de Jia y cols (160), no hubo diferencia entre el resultado de las áreas con concentraciones bajas de FA ambiental y aquellas con niveles por encima del límite permisible.

Es importante mencionar que la metodología de análisis del ácido fórmico en orina, así como la metodología de análisis del FA ambiental, son diversas en los estudios analizados, así mismo los estudios son heterogéneos en cuanto a la población evaluada y la valoración de las variables de confusión, teniendo en cuenta que el ácido fórmico es un metabolito endógeno por lo que hay múltiples factores que pueden alterar su concentración al ser eliminado (163). Chiarella *et al.*(16) consideran que falta consenso sobre la fiabilidad del ácido fórmico como biomarcador de exposición a FA, dado que el resultado puede variar interindividualmente, particularmente si se detecta a bajas concentraciones de exposición, lo que no permite hacer una adecuada vigilancia y puede confundir su interpretación(163).

Otros biomarcadores de exposición han sido estudiados desde el conocimiento de la toxicocinética y toxicodinamia del FA, por ejemplo, Attia y cols 2016 (67) además de evaluar ácido fórmico, evaluaron MDA el cual mostró concentraciones elevadas, sin embargo, este estudio no cuenta con reporte de mediciones ambientales por lo tanto no permite relacionar los resultados con el nivel de exposición. Por otro lado Bono y cols 2006 (82) y 2012 (139) midieron N-metilvalina basados en la demostración de Kautiainen *et al.* (164), en la cual los aldehídos se unen al grupo terminal de la valina en la hemoglobina, encontrando concentraciones aumentadas de N-metilvalina en sangre en la población ocupacionalmente expuesta. Así mismo, Bono y cols en su estudio de 2012 (139), en una población de mayor número de trabajadores y de diferentes industrias económicas, logra

detectar N-metilvalina en los controles pero la concentración es mucho mayor en los ocupacionalmente expuestos, sin embargo estos estudios no reportaron evaluaciones higiénicas lo que impide correlacionar los niveles de FA ambiental con los resultados del biomarcador de exposición propuesto.

Otros biomarcadores de exposición explorados han sido los DPC que se han estudiado a partir del metabolismo del FA y su mecanismo de daño. Shaham y cols 2003 (161) documentaron mayor cantidad de DPC en el grupo de trabajadores expuestos del área de patología, en donde la concentración ambiental de FA está por encima de los límites permitidos, a diferencia de Lin y cols 2013 (152) quienes reportaron una tasa de DPC que no presentaba diferencias con la del grupo control en trabajadores de una fábrica de madera con concentraciones ambientales menores a las del estudio anteriormente mencionado; sin embargo si lograron evidenciar que la tasa de DPC aumentó después de la exposición; esto podría ser un hallazgo eventual dado que el aumento no estuvo asociado estadísticamente a los niveles de exposición, ni a las horas de trabajo. Los resultados opuestos de estos dos estudios pueden deberse a los diferentes niveles de exposición y al tipo de actividad laboral realizada.

Solo el estudio de Pala y cols 2008 (138) evaluó el FA-HSA, basado en el mecanismo de barrera que crea la albumina a nivel nasal encontrando que puede ser considerado un buen biomarcador ya que se logra relacionar con los diferentes niveles de concentración ambiental y la exposición en los ocupacionalmente expuestos como también lo demostró en 1999 Carraro *et al.* (165). Sin embargo, el estudio realizado por Pala y cols en trabajadores del Instituto Nacional de Cancerología, logro revelar unos hallazgos particulares, entre los que se encuentra que los niveles fueron más elevados en mujeres que en hombres (media 0.018 vs 0.013), lo cual está en relación con el número de expuestos, aunque también se encontró que algunas mujeres categorizadas inicialmente como no expuestas tuvieron resultados elevados de FA-HSA: al parecer estas mujeres realizan tareas decorativas y de mantenimiento en las áreas con FA, lo que podría dar respuesta a este hallazgo, no obstante, este estudio no revela los resultados FA-HSA de forma independiente entre los grupos de baja y alta exposición, adicionalmente la población en cuanto a número de participantes, difiere lo que impide realizar emparejamiento (bajo: 27 y alto :9).

7.2 Biomarcadores de efecto

7.2.1 Genotoxicidad

Las pruebas de genotoxicidad han ganado mayor espacio como biomarcadores de efecto y más teniendo en cuenta el mecanismo de daño a nivel del ADN. Los MN de sangre periférica (linfocitos), han sido una herramienta usada por varios de los autores y en la salud pública como evaluación predictiva plausible del cáncer(166) . De los estudios analizados se logró revelar de manera cronológica como en un grupo de personal médico del área de patología, Orsière y cols 2006 (142), donde encontraron concentraciones por fuera del límite permisible tanto para TLV TWA , como para TLV STEL , en los 59 trabajadores expuestos, una tasa de MN aumentada con respecto al grupo control, así mismo mediante un modelo de regresión múltiple también lograron demostrar que éste incremento estaba influenciado por el género (femenino), adicionalmente los autores quisieron evaluar el tipo de daño de los MN encontrados, por lo cual aplicaron FISH encontrando que los C+MN en un 67% de los hallazgos y con C-MN en mayor proporción el hallazgo se dio en patólogos y anatomistas; adicionalmente correlacionaron con los niveles ambientales, así mismo Bouraoui y cols (151) en condiciones laborales y ambientales similares, encontraron resultados equivalentes en cuanto la frecuencia mayor de MN en los trabajadores expuestos a FA, en este caso la prueba FISH arrojó también mayor C-MN en la población de patólogos, posiblemente asociado a las tareas propias del oficio, lo cual se muestra en los resultados por fuera del límite permisible de la medición ceiling.

Pala y cols 2008(138) y Lin y cols 2013(167) fueron los únicos dos estudios que no mostraron mayor frecuencia de MN, sin embargo Pala *et al.* no reportaron los niveles, por lo que no se pudo asociar el hallazgo y por otro lado Lin *et al.* reportaron los niveles de FA donde ellos categorizaron los dos grupos en baja y alta exposición, sin embargo si lograron demostrar una correlación en la frecuencia de MN con los años de exposición , lo que nos puede sugerir que el daño puede ser acumulativo en las células.

Los estudios realizados por Costa y cols tanto en el 2008(143) y en el 2011(144) mostraron niveles altos de FA ambiental en el servicio de patología encontrando en ambas poblaciones aumento en la frecuencia de MN en linfocitos de sangre periférica, pero Costa

en el año 2011, adicionalmente logró demostrar a través del modelo de regresión que existe correlación entre la frecuencia de MN y los niveles ambientales, a diferencia de Orsière *et al.*(142) quien no encontró relación.

En el año 2010 Jian y cols en una fábrica de madera, categorizó 4 grupos de acuerdo a los niveles de FA ambiental, donde se logró identificar claramente que el grupo con el nivel más alto (6.3ppm) presentaba una mayor frecuencia de daño y así mismo se logró asociar el daño a más de 3 años de exposición; Aglan y cols 2018 (135) también encontraron mayor frecuencia de MN en el grupo con alto grado de exposición (1.83 ± 0.16 ppm ceiling). Por su parte, Souza y cols 2010 y Viegas y cols 2010, en ambientes laborales diferentes (sector educativo, laboratorio de patología y salones de belleza), reportaron hallazgos similares, lo que nuevamente reafirma de algún modo que el tiempo de exposición está relacionado con el daño a nivel del ADN. Un resultado similar reportó Ladeira y cols 2011, 2013 y 2016, en diferentes estudios realizados en trabajadores de patología expuestos a concentraciones ambientales por fuera del límite permisible, demostrando mayor frecuencia de MN.

Además de realizar MN en linfocitos de sangre periférica, también la técnica considera las células exfoliadas de la mucosa oral, teniendo en cuenta que la vía inhalatoria es una de las principales puertas de entrada de los xenobióticos, y teniendo en cuenta que en la parte ocupacional es la principal vía de ingreso del FA, por lo tanto, varios autores han realizado pruebas encontrando resultados contradictorios en las células de la mucosa oral; por ejemplo Viegas y cols 2010 (40) encontró que efectivamente la frecuencia de células binucleadas era mayor en los expuestos que en los no expuestos, en trabajadores de fábricas de resinas y laboratorios de patología, con niveles ambientales por encima de lo permisible; posteriormente Peteffi y cols 2015 (153) encontraron una fuerte correlación entre la presencia de células binucleadas y los niveles de FA ambiental, a pesar de que en este estudio los niveles estaban dentro de los límites permisibles, sin embargo, este mismo año la autora participó en otro estudio (8) en varios salones de belleza, en el cual no encontró diferencias significativas entre los expuestos y no expuestos, ni entre los diferentes salones, en los cuales se encontraban diferentes concentraciones ambientales de FA, 3 de ellas con valores por fuera de lo permitido.

Esta misma situación ocurrió con Ladeira y cols 2011(162), 2013(148) y 2016(149), en el cual los dos primeros estudios mostraron mayor frecuencia de MN en las células de la mucosa oral, pero el tercer estudio realizado en el 2016 no encontró diferencias entre la población trabajadora y los no expuestos; llama la atención que las poblaciones son de similares características y las metodologías de evaluación usadas fueron las mismas, además, este último estudio tenía la medición higiénica TLV TWA más elevada, en comparación con los otros dos estudios.

Aglan y cols 2018 encontraron mayor frecuencia de MN en las células de la mucosa oral, sin embargo este estudio demostró estadísticamente que no hubo relación con el tiempo de exposición de los trabajadores (</> 5 años), así mismo Costa y cols 2019(146), logran encontrar una correlación entre la presencia de MN en células de la mucosa oral y estar expuesto a FA. Esta variedad de resultados podría explicarse mediante la hipótesis de que existen factores extrínsecos no ocupacionales que pueden afectar la frecuencia de MN y daños en el ADN, como el sexo, la edad, fumar, consumo de alcohol, entre otros, y estos cofactores deben además de ser caracterizados dentro de la población y deben ser identificados y analizados para evaluar correlación y disminuir el sesgo (166)(168). En conclusión, la frecuencia de micronúcleos que surgen espontáneamente en humanos es un atributo complejo, que está influenciado por factores, ambientales, hereditarios y genéticos. El reconocimiento de los factores que contribuyen como factores de confusión de los micronúcleos debería servir a la comunidad científica en el diseño de estudios para evaluar los agentes con propiedades genotóxicas.

Otra prueba que se realiza de forma repetida y como punto de evaluación de genotoxicidad es el ensayo cometa en linfocitos de sangre periférica, pongamos el ejemplo de Costa y cols 2008(143), en el cual hubo un aumento de la TL del cometa ($p < 0.005$) en un ambiente laboral donde había superación de la concentración de FA, lo cual se logró evidenciar en una correlación positiva, por otro lado, la TL del cometa se evidenció con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y no se encontró la edad como una variable de confusión, sin embargo, la misma autora disiente en el 2011(144), pues realiza un estudio en el cual demuestra que no hay asociación en el daño entre expuestos y no expuestos, ni en el género, pero nuevamente en el año 2015 (155) encuentra que la TL cometa es mayor en los expuestos y se logra encontrar una variable de confusión como es el consumo de fruta.

De igual modo Jiang y cols 2010 (150) también encontraron que el OTM aumentaba a medida que las concentraciones ambientales incrementaban, Lin y cols 2013(167) también mostraron OTM significativamente más alto, pero que los años de exposición no tenían correlación con el daño encontrado; este mismo año Aydin y cols 2013(137) en una industria diferente de fábrica de fibra de vidrio, con niveles ambientales mucho mayores que el anterior estudio, reveló que no se encontró daño en el grupo de expuestos, incluso este fue menor que en el grupo de no expuestos y al analizar el resultado con diferentes variables se logró probar que los fumadores y aquellos trabajadores que no hacían uso de protección respiratoria tenían mayor índice de daño.

Peteffi y cols 2015 (153) expuso en su estudio que las alteraciones en el ensayo cometa están correlacionadas con las concentraciones de FA incluso en ambientes laborales por debajo de 0.1 ppm, lo que podría anunciar que el FA incluso en concentraciones bajas puede acrecentar la actividad mutagénica y carcinogénica, al interferir con la capacidad de reparar (35)(169); la misma autora en el mismo año, pero en una población de estilistas de diferentes salones de belleza, mostró un aumento en el daño y diferencia entre los salones, teniendo en cuenta la concentración de FA ambiental, sin documentar influencia de variables de confusión como ser fumador (p: 0.640). Finalmente Zendhedel y cols 2018 (156) hallaron que la TL del cometa y el momento de cola fueron mayor en el grupo de expuestos a FA que en el grupo control y tampoco encontraron variables de confusión dentro del estudio. Todos los estudios reportan sus hallazgos de acuerdo con los diferentes parámetros del ensayo cometa, lo que hace que no sea equiparable, ni comparable dentro de los diferentes desenlaces y los cofactores evaluados.

Otro ensayo de genotoxicidad que se ha evaluado ha sido el SCE, el cual se ha usado en menor proporción que los demás, en lo que respecta a FA. Autores como Pala y cols 2008 (138) lo usaron como biomarcador en escenarios con concentraciones ambientales bajas como lo habíamos mencionado previamente, sin hallar resultados significativos en cuanto a la frecuencia de SCE, a diferencia de Costa y cols 2008(143), 2013(145) y 2019(146), quienes en ambientes laborales con niveles elevados de FA, si documentaron mayor frecuencia de SCE, adicionalmente en el estudio efectuado en 2013, encontraron un incremento de 1.3 veces de frecuencia de SCE en el grupo de expuestos, pero también se documentó que el hábito de fumar aumentaba la frecuencia de SCE.

Al mismo tiempo algunos autores probaron con algunos biomarcadores de genotoxicidad como Barbosa y cols 2019 (136) quienes por primera vez evaluaron niveles de metilación global del ADN en trabajadores ocupacionalmente expuestos a FA, y como resultado se halló un incremento en la metilación cuando había una mayor concentración de FA ambiental, no obstante es importante aclarar que el FA endógeno puede formarse a partir de grupos hidroximetilo durante los procesos de metilación y desmetilación enzimática (170), por lo que al ser metilación global y no específica para un sitio del ADN o de algún gen, podría generar confusión en los resultados, adicionalmente se conoce que este mecanismo de daño aplica a otros xenobióticos como benceno, tolueno, xileno, cetona entre otros(171); otro ensayo ha sido el de microplaca, probado por Orsière y cols 2006 (142) quienes encontraron que no hubo diferencias significativas entre la prueba tomada antes y al finalizar la jornada laboral; infortunadamente este estudio tampoco se ha realizado en otros trabajadores ocupacionalmente expuestos a FA con los que se pueda comparar el resultado.

7.2.2 Inmunotoxicidad / Citotoxicidad

Los estudios en trabajadores ocupacionalmente expuestos a FA que valoran alteraciones relacionadas con inmunotoxicidad y hematotoxicidad, son escasos y contradictorios; ensayos realizados por Aydin y cols 2013(172) evaluaron niveles de Inmunoglobulinas, encontrando IgG e IgM con una disminución en los trabajadores expuestos a FA, en comparación con los controles ($p > 0.05$); también encontraron las células NK y el TNF- α con niveles más elevados, lo que indica un sistema inmunológico más reactivo y susceptible a los procesos de inflamación, a diferencia de Seow y cols 2015 (173) quienes identificaron 56 marcadores de inflamación, encontrando que todos estaban disminuidos (no se detallan en el artículo) en los trabajadores expuestos; Hosgood y cols 2015 (104) utilizan los mismos trabajadores del anterior estudio y en este se hace énfasis en la citotoxicidad, identificando una disminución del recuento de células NK y linfocitos T, especialmente en la subpoblación de CD8⁺, células efectoras y regulatorias de memoria.

Jia y cols 2014 (160) reportan hallazgos de niveles elevados de linfocitos B, lo cual se relaciona con los niveles ambientales de FA, al mismo tiempo se observó aumento en el

porcentaje de recuento de células NK; los demás recuentos celulares de linfocitos totales no fueron significativos, ni diferentes al grupo control; del total de los expuestos se escogieron a azar 46, los cuales revelaron niveles séricos de IL-10 e IL-4 elevados, y disminución de INF- γ , lo cual se asocia a la exposición a mayores concentraciones ambientales de FA, a diferencia del TNF- α que no mostró diferencias significativas. El hallazgo de las IL4 e IL-10 puede estar indicando que hay un proceso proinflamatorio persistente, adicionalmente esta última tiene actividad biológica como inmunoestimulante e inmunosupresora y es una citoquina producida por linfocitos B(174), que en este estudio están aumentados, adicionalmente encontrar este hallazgo nos sugiere que probablemente estos trabajadores cursen con alteraciones a nivel de la piel de tipo alérgico, lo cual no se describe en el estudio; como contrapartida, Costa y cols 2013(94) encontraron disminuidos el porcentaje de linfocitos B y posteriormente en el 2019(146) encontraron disminución de los porcentajes de linfocitos B, linfocitos Tc citotóxicos y células NK, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el total de linfocitos en el grupo de expuestos y el de no expuestos, lo que puede indicar que el sistema inmune de estos trabajadores puede estar reactivo y propenso a procesos inflamatorios, adicionalmente hay que tener en cuenta que los linfocitos Tc están involucrados en la destrucción de las células tumorales, en este último estudio encontraron cofactores como la edad y el género; la disminución de las NK estuvo asociada a niveles más altos de FA. El tener recuento de linfocitos B y NK disminuidos hace que estos trabajadores tengan más predisposición de ser blanco para agentes infecciosos y de adquirir infecciones respiratorias (38)(2), lo que sugiere que en los trabajadores se debe evaluar los motivos de ausentismo e indagar principalmente por infecciones.

Otro biomarcador que se ha comenzado a ensayar con el FA, teniendo en cuenta los aspectos toxicológicos de este xenobiótico en particular, son los IsoP, estos como marcadores de estrés oxidativo y respuesta inflamatoria. Estos fueron evaluados por Romanazi y cols 2013 (175), identificando que los niveles eran más altos en expuestos y fumadores expuestos, mostrando que esto puede ser una variable de confusión, sin embargo, los autores optaron por realizar niveles de cotinina y una regresión, y así mismo minimizar el sesgo, con lo cual el estudio obtuvo en el coeficiente de regresión que en el hábito de fumar contribuye por igual a la biosíntesis de IsoP tanto en trabajadores expuestos, como en no expuestos; por otro lado los niveles de cotinina aumentan al tiempo

que se aumentan los niveles de FA ambiental y el modelo completo muestra que no hay efectos de variables como edad, género, tiempo de exposición; algo importante que se debe mencionar con este hallazgo es que el estrés oxidativo puede jugar un rol importante en las alteraciones a nivel del tejido pulmonar (176), como se ha mencionado anteriormente faltan estudios para comparar los resultados.

7.2.3 Aneuploidías y aberraciones cromosómicas

Las aneuploidías y aberraciones cromosómicas han sido también blanco de estudios, entre los cuales el realizado por Lan y cols 2014 (157), evaluó la exposición a FA y la aneuploidía cromosómica en células progenitoras mieloides, en la cual se encontró un incremento estadísticamente significativo en las frecuencias de monosomía, trisomía y tetrasomía de múltiples cromosomas y en cambios estructurales (SCA) del cromosoma 5 en el cultivo mieloides de células progenitoras de trabajadores expuestos en comparación con los controles.

Para Costa y cols 2015(155), los parámetros citogenéticos evaluados fueron significativamente elevados en la población trabajadora de las áreas de patología y anatomía, en comparación con el grupo de control, expuestos a FA en un ambiente laboral no controlado (media 0.38ppm). Los trabajadores expuestos a FA mostraron un aumento del 91% en la frecuencia de Cas totales, en comparación con los controles; en contraste, Pala y cols 2008(138) no hallaron diferencias significativas de CAs entre individuos que trabajan en diferentes laboratorios de un Instituto de Investigación del Cáncer en Italia, incluyendo un laboratorio de anatomía patológica ; sin embargo, los resultados obtenidos se pueden adjudicar al bajo nivel de exposición a FA (rango 0.01-0.05 ppm) y el número bajo de trabajadores expuestos (n=9).

7.2.4 Supresor de Tumores y niveles de vitaminas

El FA como conocido genotóxico y comprobado cancerígeno por la IARC(2) ha sido objeto de interés para su evaluación por medio de diferentes biomarcadores y entre estos la fosfoproteína nuclear p53, conocida por su actividad como supresora de tumores, ha sido

objeto de estudio para autores con Attia y cols 2014 (140) quienes encontraron un aumento significativo de la proteína p53, el cual fue detectado entre los grupos expuestos en comparación con sus grupos de control. Este aumento fue significativamente positivo, correlacionado con ácido fórmico; esto se asemeja al estudio de Shaham y cols 2003 (161) quien examinó DPC y p53 en linfocitos de sangre periférica de 186 trabajadores expuestos a FA (promedio de años de exposición= 16) y 213 trabajadores no expuestos, encontrando aumento de la p53, sin embargo es valioso mencionar que ambos se realizaron con metodologías de análisis diferentes.

Ladeira y cols 2016(149) por su parte evaluaron el efecto de las vitaminas de acuerdo a la evidencia científica que propone que la vitamina D previene el daño del ADN y regula el ciclo celular, pero estos estudios se han limitado a células *in vitro* y en modelos biológicos animales, sin embargo este estudio no mostró asociación entre la vitamina D, E y A y los ensayos de genotoxicidad evaluados y los niveles estaban dentro de parámetros normales en ambas poblaciones; no obstante, existen otros estudios como el de Jones *et al.* (177) quien documentó en su estudio que los multivitamínicos pueden producir aumento de la frecuencia de MN, lo cual es inexplicable, entendiendo las propiedades de las vitaminas, lo que indica que las alteraciones genotóxicas son multicausales.

7.3 Biomarcadores de susceptibilidad

Algunas de las investigaciones también evaluaron el impacto de los principales polimorfismos de las enzimas metabolizadoras sobre los diferentes biomarcadores de genotoxicidad, como el relacionado con la S- Glutation transferasa (GST) el cual se han asociado con susceptibilidad a lesiones genéticas en poblaciones expuestas a numerosos carcinógenos; Jiang y cols 2010(150) evaluaron los polimorfismos *GSTM1* y *GSTT1* que resultan de la supresión de una parte del gen que conduce la ausencia de la actividad de enzimas antioxidantes en individuos homocigotos para la delección que es lo que conocemos como genotipo nulo (178), encontrando que el *GSTM1* genotipo nulo se asoció con un aumento del OTM en trabajadores expuestos a FA (n=118) en relación con los hallazgos del grupo control .

Este resultado sugiere que *GSTM1* puede estar involucrado en la desintoxicación generada por las especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por FA(179)(180) y *GSTT1* es otro polimorfismo importante en la cual la GST involucrada en la desintoxicación de potenciales mutágenos y subproductos de ROS. El codón 105 Ile→Val del polimorfismo *GSTT1* es el resultado de una sustitución de base (A→G) en el sitio de unión a *GSTT1* que modifica la actividad catalítica de la enzima. En este estudio lograron demostrar que los sujetos ocupacionalmente expuestos a FA que portaban el alelo Val (n=61) del codón 105 presentaban una frecuencia de MN en linfocitos de sangre periférica ligeramente más alta que aquellos con el genotipo Ile/Ile (n=90), también encontraron que el alelo Val del genotipo *GSTT1* tenía una frecuencia de MN ligeramente más alta en comparación con los trabajadores que solo portaban el alelo de tipo salvaje ($6,32 \pm 3,78$ frente a $5,01 \pm 2,98$, $p = 0,05$).

En este caso en particular es una puerta para evaluar cierta predisposición genética en la población, que los haga susceptibles al daño, no obstante, es importante hacer estudios con un tamaño de muestra mayor para poder tener recomendaciones e interpretaciones más robustas y más cuando hay estudios como el de Costa y cols 2008(143) que mostraron, ninguna asociación entre los polimorfismos del metabolismo *GSTM1*, *GSTT1*(n=32) y los polimorfismos de reparación *ERCC1*, *ERCC4* y *ERCC5* y los tres ensayos genotóxicos, aunque cabe mencionar que en ambas poblaciones (n=30) había concentraciones ambientales elevadas de FA, pero la población trabajadora de Jiang y cols 2010 (150) era 5 veces mayor que el de Costa y cols 2008 (143), lo que hace que se generen cuestionamientos sobre los resultados. Siguiendo el mismo orden de ideas los investigadores Costa y cols 2015(155) en una población hospitalaria del área de anatomía patológica (n=84), se enfocaron en comprender la influencia de polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras de xenobióticos y reparadoras del ADN sobre el daño genético observado, en este caso se analizó el polimorfismo de la citocromo *P450 2E1* (*CYP2E1*) la cual hace parte de la gran familia de las citocromo P450 responsable de la oxidación de varios compuestos que producen ROS (181) y esta enzima juega un papel decisivo para la desintoxicación del FA, dado que hace parte del metabolismo como cofactor de la FA-deshidrogenasa, la enzima llave en la inactivación metabólica del FA; en este estudio los resultados del polimorfismo de la *CYP2E1* mostró que hubo influencia significativa en el nivel de daño del ADN inducido por la exposición a FA lo cual se

evidenció en los resultados de ensayos de genotoxicidad ($P \leq 0.05$), lo que sorpresivamente muestra que este resultado puede ser un factor protector en los individuos expuestos en ambientes laborales con FA, este mismo resultado significativo se observó para los polimorfismos de *GSTT1* ($n=84$) el cual fue comparado con CAs, *XRCC1* con porcentaje de daño de ADN a través de ensayo cometa y *PARP1* ($n=79$) para células multiaberrantes; estos últimos son los principales genes implicados en la reparación de proteínas ligantes de ADN de cadena sencilla (SSB) y adicionalmente están involucrados en el reclutamiento de proteínas en los sitios de daño de ADN (182). Como desenlace que la influencia de la *CYP2E1* y los genes polimórficos *GSTT1*, *XRCC1* y *PARP1* muestran que estos polimorfismos en la reparación del ADN pueden afectar la respuesta individual a los efectos genotóxicos en ambientes laborales con exposición a FA. Estos resultados obtenidos deben revisarse con mesura dado no hay muchos estudios y adicionalmente las poblaciones en las que se ha llevado a cabo son pequeñas.

Para finalizar en el 2019 Costa y cols (146) nuevamente analizan el polimorfismo del metabolismo con la *CYP2E1* en 84 trabajadores, el cual fue comparado en este caso con los resultados de MN en células exfoliadas de la mucosa oral, en el cual encontraron un aumento significativo en la frecuencia de BN en células de la mucosa oral en los trabajadores expuestos portadores del alelo variante A en comparación con individuos homocigóticos de tipo salvaje, lo que sugiere una posible protección, efecto del genotipo de tipo salvaje, con respecto a los efectos genotóxicos inducidos por el FA, adicionalmente, los resultados mostraron que los trabajadores portadores del alelo Val de la variante *GSTT1* (rs1695) tenían una mayor frecuencia de MN en sangre periférica en comparación con el homocigoto de tipo salvaje ($P = 0,05$). El *GSTT1* alelo Val se relaciona a una enzima con menor actividad de conjugación en comparación con el fenotipo del alelo Ile de *GSTT1* (Cote *et al.* 2009) y por lo tanto, con acción antioxidante menos eficaz, este resultado es similar al encontrado por Jiang y cols 2010(150) como ya se había mencionado, quienes encontraron leve incremento en la frecuencia de MN en linfocitos de sangre periférica en portadores del alelo *GSTT1* Val.

El nivel de daño genético inducido por la exposición a FA se vio significativamente afectado por genotipo FANCA (rs7190823) en trabajadores portadores del alelo Ala lo cual reflejó un aumento significativo en la frecuencia de MN en linfocitos de sangre periférica en comparación a los que portan el genotipo de tipo salvaje. Este hallazgo sugiere que los

homocigotos de tipo salvaje para el polimorfismo FANCA son más competentes para reparar eficientemente el daño en el ADN inducido por la exposición a FA, que los portadores de alelos variantes. Las proteínas FANCA y la vía FANC participan en la reparación de enlaces cruzados de ADN y en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica que regula la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en células sanguíneas maduras (183).

Los pacientes con alteración de la vía FANC manifiestan una alta propensión al cáncer incluida la leucemia mieloide aguda (LMA), la cual como es conocido es uno de los tipo de cáncer asociado al FA(184); algunos estudios como Kottemann *et al.* (185) han identificado aldehídos endógenos, como el acetaldehído y el FA, como posibles inductores del daño en el ADN que puede dar lugar a la inestabilidad cromosómica observada en células deficientes en la vía FANC.

Se ha indagado por otros polimorfismos y uno de ellos es el *XRCC3* el cual es un miembro de la familia génica de reparación Rad51 y es protagonista principal en la reparación por recombinación, la cual es la más utilizada por las células para reparar roturas nocivas de doble hebra del ADN(186). En el estudio realizado por Ladeira y cols 2013 (148) encontraron que el genotipo *XRCC3* Thr241Met, tenía una asociación estadísticamente significativa con los BN. Los portadores de los genotipos *XRCC3* Met/Met y Thr/Met tenían frecuencias BN más altas que sus genotipos Thr/ Thr y sus contrapartes.

Adicionalmente Ladeira y cols 2013 (148) en sus resultados no encontraron evidencia concluyente de que algunos polimorfismos de ADH5, pueden influir en la capacidad de proteger contra el daño del ADN sin embargo, se encontró asociación limite ($p= 0.06$) entre la frecuencia de BN y el genotipo homocigoto Asp/Asp, como en comparación con el genotipo heterocigoto Asp/Glu., lo que hace intuir que probablemente pueda haber menos capacidad de reparación en estos individuos cuando se exponen al FA, este mismo hallazgo fue encontrado en el estudio realizado años anteriores por Just *et al.*(187) quien investigó tres polimorfismos diferentes en el regiones transcritas de ADH5 para diferencias interindividuales contra la genotoxicidad del FA en una población alemana, y no encontró variantes biológicamente relevantes, lo que indica que no se ha logrado dilucidar su desempeño dentro del desarrollo de ciertas patologías. Otro resultado interesante fue la diferencia estadísticamente significativa en los portadores del genotipo Val/Ile en

comparación con el genotipo Val/Val del Polimorfismo ADH5 Val309Ile en MN en linfocitos en el grupo expuesto. Los portadores del genotipo heterocigoto mostraron medias más altas de MN en linfocitos en el grupo expuesto, a diferencia del grupo de control, lo que apunta a que los portadores del genotipo Val/Ile metabolizan escasamente el FA y presentan más daño en el ADN.

Por ultimo Ladeira y cols 2016 (149) diseñaron un estudio, en el cual como hemos mencionado anteriormente, los investigadores le apuntaron a medir la influencia de vitaminas como ejecutoras de actividades antioxidantes y antimutagénicas en una población 55 trabajadores , dentro de los niveles evaluados estuvieron los de vitaminas A, D y E y con el fin de ser coherentes con su estudio evaluaron el polimorfismo VDR el cual es un mediador crucial para los efectos celulares de la vitamina D e interferir en otras vías de señalización celular que influyen en el desarrollo del cáncer(188), encontrando que el genotipo *VDR Bsm I*, en el grupo expuesto, mostró una asociación entre MN en linfocitos y los genotipos estudiados, y los portadores de los genotipos CT+TT tienen una media de MN más alta en linfocitos que los portadores de CC; teniendo en cuenta estos hallazgos nos aproxima a hipótesis relacionadas con disminución de la capacidad de reparación, sin embargo, nuevamente el tamaño de muestra de este estudio puede limitar la interpretación de los resultados y posibles conclusiones.

8 Conclusiones y recomendaciones

8.1 Conclusiones

El presente estudio, a partir de los datos obtenidos, demuestra que el uso de un solo biomarcador para evaluar y vigilar la exposición ocupacional a FA, resulta ser inespecífico, dado que se presentan discordancias entre los resultados presentados para los diferentes biomarcadores, e influencias de factores que inciden sobre los mismos, pero por otro lado logra evidenciar que al analizar diferentes tipos de biomarcadores (exposición, efecto y susceptibilidad) en conjunto, se permite tener un panorama más amplio y así mismo, en caso de usarlos de forma integrada, poder contar con información que permita tomar medidas preventivas frente a las condiciones de exposición.

Otro aspecto por resaltar es el relacionado con el biomarcador de exposición ácido fórmico, el cual es habitualmente utilizado, sin ser específico para valorar la exposición a FA, dado que dicho ácido hace parte de procesos metabólicos de otros contaminantes e incluso de algunos nutrientes; adicionalmente se logró evidenciar que en algunos ambientes ocupacionales se encontró elevado a pesar de contar con niveles bajos de exposición ambiental, lo que puede generar confusión a la hora de tomar decisiones sobre el trabajador que está incluido dentro de un Sistema de Vigilancia Epidemiológica.

Los estudios de genotoxicidad mostraron que pueden ser una buena herramienta como estrategia complementaria para la vigilancia médica, como se propuso en Villadiego *et al.* (6), siempre y cuando se cuente con resultados pre - exposición y adicionalmente se identifiquen y se controlen variables de confusión y se cuente con registros históricos que permitan evaluar tendencias en los resultados.

Hay diferencias entre MN en sangre periférica en relación con estar expuesto y no expuesto a FA sin embargo hay heterogeneidad en los estudios que realizaron, por lo tanto

se deben realizar más estudios para poder evidenciar la totalidad del problema, es decir que falta investigación para poder tener mejor mapeado el problema.

Respecto a los biomarcadores de susceptibilidad, se requieren más estudios de polimorfismos poblacionales, dado que en algún momento la toxicología ocupacional deberá anteceder el riesgo desde una vista preventiva, pero para esto se deben realizar más estudios que permitan conocer el comportamiento de los genes de metabolismo y reparación en las poblaciones, y a partir de ellos, disminuir el riesgo de exposición a individuos que sean portadores de estos genotipos que tienen menor capacidad de reparación enzimática.

8.2 Recomendaciones

1. Monitorear la salud de los trabajadores con el propósito de identificar los factores de riesgo y las alteraciones en la salud que pudieran estar relacionadas con la exposición ocupacional a FA, de acuerdo con los efectos en salud descritos por la literatura.
2. Capacitar al personal sobre los peligros a la salud derivados de la exposición al FA y sensibilizar sobre la cultura del autocuidado en relación con la manipulación segura de sustancias químicas.
3. Caracterizar las actividades que estén relacionadas con la exposición al FA, enlistarlas, describir uso, concentración, tiempo de exposición, definir si se trata de una actividad rutinaria o no rutinaria, esto se puede hacer mediante la aplicación de métodos simplificados de evaluación del riesgo químico con efectos para la salud.
4. La evaluación higiénica ocupacional continúa siendo una de las principales herramientas que impacta en la decisión de implementar un sistema de vigilancia epidemiológico, definir el nivel de riesgo y en caso de que ya se cuente con el

sistema, aporta información valiosa dentro de la intervención tanto en seguridad de procesos, como en la vigilancia médica.

5. En relación con las mediciones higiénicas en ambientes ocupacionales con exposición a FA se considera que estas deben contemplar tanto el TLV TWA -8h y el TLV STEL – TLV CEILING para aquellas actividades de corta duración, pero con alta exposición y de acuerdo con esto implementar controles (eliminación, sustitución, ingenieriles, administrativos y epp) propios para cada situación.
6. Caracterizar la población ocupacionalmente expuesta teniendo en cuenta diferentes variables como: cargo, tiempo de exposición, edad, sexo, antecedentes personales, hábito de fumar, consumo de sustancias psicoactivas, actividades extralaborales, antecedentes de labores previas, habito alimenticios, debido a que estas variables pueden influir en los desenlaces cuando se utilizan algunos biomarcadores.
7. Establecer grupos de exposición similar (GES) con el fin de definir la vigilancia médica ocupacional (periodicidad de exámenes médicos y paraclínicos) y los controles a implementar.
8. Contar con una trazabilidad de los resultados paraclínicos y mediciones ambientales con el fin de definir una tendencia en la exposición y vigilar así las posibles alteraciones que puedan presentarse.
9. Teniendo en cuenta los efectos agudos y crónicos del FA se debe garantizar realizar un examen médico con énfasis respiratorio, neurológico y dermatológico, así mismo incluir pruebas paraclínicas como espirometría, *hemograma* de V o VI generación con recuento de reticulocitos y pruebas de función renal teniendo en cuenta su vía de eliminación.
10. Considerar los ensayos de genotoxicidad como un biomarcador de efecto que aporte en la vigilancia médica ocupacional, siempre y cuando se controle o se identifique los factores que puedan interferir en la interpretación de los resultados.

11. Se requieren estudios con una adecuada calidad metodológica, y replicar estos mismos estudios en diferentes poblaciones del mundo, con tamaños de muestras mayores y donde se involucren diferentes sectores económicos, controlando las posibles variables de confusión (como el sexo, la edad, hábitos nutricionales y el hábito de fumar), que influyen en los resultados, y al mismo tiempo reduciendo los sesgos, con el fin de contar con mejor evidencia respecto a si los resultados de las pruebas pueden generar aportes oportunos y específicos a la hora de tomar decisiones al realizar actividades de vigilancia médica ocupacional.
12. Dado que no se cuenta con un biomarcador fidedigno hasta el momento para desarrollar una estrategia de vigilancia basada en el mismo, los esfuerzos se deben enfocar en la prevención primaria.

8.3 Implicaciones en la práctica

El resultado del presente trabajo de investigación conlleva a concluir que no se cuenta con un biomarcador único que permita realizar una evaluación cuantitativa de la exposición a FA y que la vigilancia epidemiológica debe ir de la mano de mediciones de higiene industrial en los ambientes laborales. A pesar de lo anterior la disponibilidad de estos biomarcadores de pruebas de genotoxicidad son una oportunidad para fortalecer el desarrollo de la toxicología ocupacional y a la ejecución de actividades de vigilancia de una manera más específica, considerando que los biomarcadores que se pretendan utilizar para este proceso deben ser seleccionados teniendo en cuenta la toxicocinética y toxicodinámica del FA y las características de la exposición de los trabajadores.

8.4 Limitaciones en el estudio

Esta revisión sistemática logro el análisis de 30 artículos de corte transversal y su nivel de evidencia. Algunas de las limitaciones están relacionadas con la amplia variedad de biomarcadores, las variaciones entre estudios nos sugieren la necesidad de desarrollar protocolos para estandarizar los estudios y controlar las variables de confusión con aplicabilidad en el contexto mundial. En cuanto al acceso a algunos artículos hubo

restricciones, y en otras limitaciones del autor por no poderlos traducir de otro idioma que no habla (algunos artículos en chino).

Sin embargo, el reto más grande fue la consolidación de la información desde la diversidad de los estudios y de los diferentes biomarcadores (exposición, efecto, susceptibilidad) evaluados y las diferentes metodologías utilizadas en los artículos; una de las mayores dificultades fue la heterogeneidad entre los estudios que está dada por la diferencia de biomarcadores en las investigaciones ya que se puede evidenciar que los investigadores están en búsqueda de un biomarcador ideal para evaluar la exposición a FA.

A. Anexo: Términos de estrategia de búsqueda

(Occupational Exposure/

Occupational Exposures.tw

(Occupational adj3 Exposures).tw

AND

Formaldehyde/

Methanal.tw

Formol.tw

Formalin.tw

Formaldehyde.tw

Oxomethane.tw)

AND

(Biomarkers/

Biologic* Marke*.tw

Laboratory Marke*.tw

Serum Marke*.tw

Surrogate Endpoin*.tw

Surrogate End Poin*.tw

Surrogate End Poin*.tw

Clinical Marke*.tw

Clinical Marke*.tw

Biochemical Marke*.tw

Immune Marke*.tw

Immunologic Marke*.tw

Surrogate Marke*.tw

Biological Monitoring/

Bio-Monitoring.tw

Bio Monitoring.tw

Biomonitoring.tw

Biologi* Monitoring.tw

DNA Adducts/

DNA Adduc*.tw

DNA adj3 Adduc*.tw

protein adduc*.tw

Mutagenicity Tests/

Mutagenicity Test.tw

Mutagen Screening.tw

Genetic Toxicity.tw

Genotoxicity.tw)

B. Anexo: JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS-SECTIONAL STUDIES(115)

Revisor _____ Fecha _____

Autor _____

	Sí	No	Confuso	No aplicable
1. ¿Estaban claramente definidos los criterios de inclusión en la muestra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se midió la exposición de una manera válida y confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para la medición de la afección?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación general: Incluir Excluir Buscar más información

Comentarios (Incluido el motivo de la exclusión)

C. Anexo: Tabla de extracción de los estudios incluidos

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO				
Aglan 2018	Egipto	Corte transversal	Grupo 1: Menos de 5 años de exposición	Estilistas mujeres entre 20 a 36 años	31	60	-	-	OSHA	1.68 ± 0.27 ppm TLV STEL	-	-	Test de micronucleos en linfocitos periféricos	0.61 ± 0.50	0.22 ± 0.42	Kruskall Wallis p-valor menor a 0.0001				
			Grupo 2: Más de 5 años de exposición		29		1.83 ± 0.16 ppm TLV STEL	1.66 ± 0.48												
			Grupo 1: Menos de 5 años de exposición							Test de micronucleos en células bucales	0.32 ± 0.48	0.17 ± 0.38	Kruskall Wallis p-valor menor a 0.001							
			Grupo 2: Más de 5 años de exposición					0.94 ± 0.58												
Attia 2014	Egipto	Corte transversal	Grupo expuestos	Trabajadores de una empresa de cosméticos	40	20	25.78 +/- 11.54	34.05 +/- 10.2	-	-	20%	15%		Formato en orina	53.40 +/- 15.01	12.70 +/- 4.57	Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05			
			Grupo control															MDA plasmático	9.73 +/- 2.72	3.59 +/- 0.83
															P53 plasmático			13.34 +/- 4.67	2.78 +/- 0.48	Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05
Aydin 2013	Alemania	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Fábrica de fibra de vidrio	46	46	33.4 ± 0.9 (22-52)	38.4 ± 1.2 (24-53)	NIOSH 3500	0.2 ppm	50%	39,10%	Ensayo cometa	Intensidad de la cola: 4.25 ± 0.29 Momento de la cola: 0.624 ± 0.003 Migración de la cola: 1.68 ± 0.005	Intensidad de la cola: 5.28 ± 0.22 Momento de la cola: 0.816 ± 0.002 Migración de la cola: 2.16 ± 0.007	ANOVA TEST p-valor = 0.04				
Barbosa 2019	Brasil	Corte transversal	A: FA < 0.01 ppm	Trabajadores de salones de belleza	8	-	31.25 ± 11.09	-	OSHA	FA < 0.01 ppm	25%	-	Ácido fórmico (mediana, rango RIQ)	21.49 (13.38-24.49)	-	ANOVA p valor 0.725				
			B: 0.03 ppm < FA < 0.06 ppm		15	-	33.87 ± 10.79	-		0.03 ppm < FA < 0.06 ppm	13,30%	-		20.70 (9.42-33.40)	-					
			C: 0.08 ppm < FA < 0.24 ppm		26	-	29.35 ± 10.13	-		0.08 ppm < FA < 0.24 ppm	38,46%	-		22.44 (14.51-31.25)	-					

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
			A: FA < 0.01 ppm B: 0.03 ppm < FA < 0.06 ppm C: 0.08 ppm < FA < 0.24 ppm		8 15 26	- - -	31.25 ± 11.09 33.87 ± 10.79 29.35 ± 10.13	- - -	OSHA	FA < 0.01 ppm 0.03 ppm < FA < 0.06 ppm 0.08 ppm < FA < 0.24 ppm	25% 13,30% 38,46%	- - -	Diferencia entre el ácido fórmico final e inicial (mediana, rango RIQ)	-3.13 (- 15.47-4.79) - 2.08 (- 16.41-8.60) 2.97 (- 0.0895-12.26)	- - -	ANOVA p valor 0.194
Bouraroui 2012	Túnez	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores de laboratorio de patología	31	31	42.16 ± 8.95	43 ± 9.28	-	3.4 ppm	12,90%	9,70%	Test de micronucleos en linfocitos perifericos Centromeric micronuclei	25.35 ± 6.28 18.38 ± 5.94	7.08 ± 4.62 5.03 ± 3.64	t-test p=0.05
Bono 2006	Italia	Corte transversal	Fábrica 1 Fábrica 2	Trabajadores de fábricas de paneles de madera o de laminados	8 13	30	37.2 +/- 8.9 36.9 +/- 5.9	33.8 +/- 9.3	-	-	50%	50%	N-Metilvalina	1.25 +/- 0.95	1,17	Prueba de rangos de wilcoxon p mayor a 0.05
Bono 2012	Italia	Corte transversal	Patólogos Trabajadores de laminados plásticos	Patólogos y trabajadores de laminados plásticos	19 51	103	38 40,9	39,1	NIOSH	-	46,15%	30,37%	N-Metilvalina Cotinina	377.9 +/- 362.7 342.8 +/- 259.2 409.1 +/- 706.0	144.8 +/- 204.8 129.6 +/- 307.4	Anova p-valor menor a 0.0001 Anova p-valor menor a 0.001
Costa 2008	Portugal	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Patólogos hospitalarios	30	30	38 ± 8	37 ± 10	NIOSH	0.44ppm (0.04-1.58 ppm)	23%	27%	Micronucleos Intercambio de cromátides hermanas Longitud de las colas	5.47 ± 0.76 6.13 ± 0.29 60.00 ± 2.31	3.27 ± 0.69 4.49 ± 0.16 41.85 ± 1.97	Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05 Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05 Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05
Costa 2011	Portugal	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Patólogos hospitalarios	48	50	40.3 ± 9.9	37.4 ± 10.3	NIOSH 3500	0.43 ± 0.06 ppm	14%	21%	Micronucleos Porcentaje medio DNA que migra Longitud de las colas	6.19 ± 0.62 11.76 ± 0.74 54.55 ± 2.02	3.66 ± 0.51 8.01 ± 0.64 42 ± 1.6	Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05 Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05 Kruskall Wallis p-valor menor a 0.05
Costa 2013	Portugal	Corte transversal	Grupo Expuestos Grupo Control	Trabajadores de patología anatómica	35	35	41.2 ± 8.7	39.8 ± 10.0	NIOSH 3500	0.36 ± 0.03 ppm	20%	20%	Test de micronucleos SCE	Coefficiente: 2.1 Coefficiente: 1.245	Coefficiente: 1 Coefficiente: 1	Modelo de regresión p-valor: 0.001
Costa 2015	Portugal	Corte transversal	Grupo Expuestos Grupo Control	Laboratorio y Hospitale de anatomía y patología	84	87	39.8 ± 9.5	38.9 ± 11.0	NIOSH 3500	0.38 ± 0.03	25%	25%	CAs test	Aberraciones cromosomicas: 3.96 +/- 0.34 Gaps: 5.7 +/- 0.31	Aberraciones cromosomicas: 2.09 +/- 0.25 Gaps: 3.49 +/- 0.32	Kruskal-Wallis p < 0.005

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
														Aneuploidias: 3.49 +/- 0.19	Aneuploidias: 2.13 +/- 0.19	
														Celulas aberrantes: 3.18 +/- 0.28	Celulas aberrantes: 1.9 +/- 0.19	
													Ensayo cometa	%TDNA: 11.67 +/- 0.72	%TDNA: 7.5 +/- 0.47	
Costa 2019	Portugal	Corte transversal		Laboratorio de Patología	84	87			NIOSH 3500	0.38 ± 0.03 ppm			Test de micronucleos en Linfocitos	1.55 (IC 95% 1.2 - 1.99)	1 Razon de promedios	Mann-Whitney U < 0.01
													Test de micronucleos en mucosa oral	4.08 [2.12-7.87]	1 Razon de promedios	
													Test de cromatides hermanas	1.27 [1.10-1.46]	1 Razon de promedios	
													Ensayo de Mutación del receptor de Celulas T	1.03 [0.74-1.43]	1 Razon de promedios	
													CD3 = 0.98 [0.94-1.03], CD4 = 1.02 [0.96-1.09], CD8 = 1.47 [1.29-1.68], B CELLS CD 19 = 0.51 [0.44-0.59], NK CELLS CD16 = 1.30 [1.02-1.64].		1 Razon de promedios	
													Evaluación de subpoblación de linfocitos	0.69 [0.59-0.82]	1 Razon de promedios	
													Analisis de genotipo			
Hosgood 2012	China	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores de fábricas de resinas de formaldehído-melamina	43	51	31 +/- 6	30 +/- 7	-	1.28 ppm	45%	42%	CD4 naive	261 +/- 140	301 +/- 131	Modelo de regresión p-valor = 0.14
													CD4 de memoria central	208 +/- 74	198 +/- 80	Modelo de regresión p-valor = 0.88
													CD4 de memoria efectora	212 +/- 105	229 +/- 82	Modelo de regresión p-valor = 0.09
													Subset de CD4 regulatorio (CD4+, CD25+)	72 +/- 33	82 +/- 38	Modelo de regresión p-valor = 0.16
													Subset de CD4 regulatorio (CD4+, FoxP3+)	41 +/- 18	50 +/- 22	Modelo de regresión p-valor = 0.04
													Subset de CD4 regulatorio (CD25+, FoxP3+)	42 +/- 19	53 +/- 23	Modelo de regresión p-valor = 0.008

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
													CD8 NAIVE	185 +/- 102	227 +/- 122	Modelo de regresión p-valor = 0.15
													CD8 de memoria central	13 +/- 8	12 +/- 9	Modelo de regresión p-valor = 0.74
													CD8 de memoria efectora	135 +/- 64	169 +/- 76	Modelo de regresión p-valor = 0.018
Jia 2014	China		Grupo de alta exposición	Trabajadores de fábricas de madrea contraparchada	48	79	36.04 +/- 1.17	36.84 +/- 1.01	NIOSH 3500	Niveles altos: 0.63 ppm (0.36-1.53ppm) Niveles bajos: 0.15 ppm (0.007-0.19)	32,91%	25%	Nivel de ácido fórmico	-	-	P menor a 0.001
			Grupo de baja exposición		70		35.8 +/- 0.91				35,71%		Nivel de ácido fórmico			
			Grupo de alta exposición										Distribución de linfocitos			No reporta
			Grupo de baja exposición										Distribución de linfocitos			
			Grupo de alta exposición										Niveles de citoquinas			P menor a 0.001
			Grupo de baja exposición										Niveles de citoquinas			
Jiang 2010	China	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores de industrias de madera contraparchada	151	112	27.40 ± 7.80	28.67 ± 8.69	-	0.83 ppm (Rango: 0.08 - 6.3ppm)	42,86%	52,32%	Olive tail moment Micronúcleo de bloqueo de citocinesis	3.54 (IC 95%: 3.19–3.93)	0.93 (IC 95%: 0.78–1.10)	ANOVA p-valor menor a 0.05
														5.51 ± 3.37	2.67 ± 1.32	ANOVA p-valor menor a 0.05
Ladeira 2011	Portugal		Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores de laboratorios de histopatología hospitalarios	56	85	39.45 ± 11.5	32.42 ± 8.1	NIOSH/Detección por fotoionización	0.43 ± 0.06 ppm (TLV TWA)	29,40%	19,60%	Micronucleos en linfocitos	3.96 ± 0.525	0.81 ± 0.172	Kruskall-wallis p-valor <0.001

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
													Puentes nucleoplasmáticos	3.04 ± 0.523	0.18 ± 0.056	Kruskall-wallis p-valor <0.001
													Brotos nucleares Micronucleos en celulas epiteliales bucales	0.98 ± 0.273	0.07 ± 0.028	Kruskall-wallis p-valor <0.001
														0.96 ± 0.277	0.16 ± 0.058	Kruskall-wallis p-valor = 0.002
Ladeira 2013	Portugal	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores laboratorios hospitalarios de histopatología	54	83	39.80± 11.56	32.79± 8.03	NIOSH 2541	0,21ppm (0.20 - 0.22ppm) TLV TWA 0.52 ppm (0.003 - 1.04 ppm) Ceiling	30,50%	20,40%	Test de micronucleos en linfocitos perifericos	Media y desviación estandar:4.00 ± 0.52 (0-14)	Media y desviación estandar: 0.83 ± 0.18 (0-7)	Test de micronucleos en Linfocitos perifericos: Mann-Whitney Test:p<0.001 Nuclear Buds:Mann-Whitney Test p<0.001 Micronucleos: Mann-Whitney Test p=0.006
													Test de micronucleos en celulas bucales	Nuclear Buds:0.79 ± 0.3 (0-5) Micronucleos: 1.0 ± 0.267 (0-9)	Nuclear Buds:0.07± 0.03 (0-1) Micronucleos: 0.17 ± 0.06 (0-2)	
Ladeira 2016	Portugal	Corte transversal	Grupo control	Trabajadores hospitalarios	55	80	39.64 ± 11.5	32.34 ± 8.1	-	1.14 ppm	25%	18%	Micronucleos en linfocitos Test de Micronucleos en mucosa oral	Micronucleos: 4.02 ± 0.53 Brotos nucleares:0.37 ± 0.12 Puentes nucleoplásmicos:0.70 ± 0.19	Micronucleos: 0.85 ± 0.18 Brotos nucleares:0.06 ± 0.03 Puentes nucleoplásmicos:0.28 ± 0.10	MN (linfocitos): p < 0.05, Mann-Whitney test MN(celulas bucales): p = 0.391 Frecuencia genotípica: Fisher's exact test p > 0.01
													Niveles vitaminicos	Vitamina A: 2.21 ± 0.51 Vitamina D: 66.18 ± 4.05 Vitamina E: 21.83 ± 8.56 MN (lymphocytes) 0.266 /0.124 /0.029 (Vitamin A/ Vitamin D /Vitamin E) NPB 0.557**/ -0.048 /0.039 (Vitamin A/Vitamin D/ Vitamin E) NBUD -0.076 -0.106 -0.297*(Vitamin A/ Vitamin D/Vitamin E) MN (buccal cells) 0.121/ 0.018/ 0.191(Vitamin A/ Vitamin D/ Vitamin E)	Vitamina A: 1.79 ± 0.29 Vitamina D: 80.56 ± 4.99 Vitamina E: 20.04 ± 6.88 MN (lymphocytes) -0.110/ 0.044/ 0.035(Vitamin A/ Vitamin D /Vitamin E) NPB -0.082/ -0.107/ -0.170(Vitamin A/Vitamin D/ Vitamin E) NBUD -0.157 /0.069 /-0.109(Vitamin A/ Vitamin D/Vitamin E) MN (buccal cells) -0.042/ 0.008/ -0.109(Vitamin A/ Vitamin D/ Vitamin E)	
													Correlación de micronucleos con vitaminas	Spearman correlation: * p < 0.05; ** p < 0.01.		
													Frecuencia genotípica y alélica	TT:3 CT:25 CC:27 T:31 C:79	TT:0 CT:60 CC:20 T:60 C:100	

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
														VDR: TT+CT / CC MN(linfocitos): 5.11 ± 0.83 / 2.89 ± 0.59 (TT+CT/ CC) NPB: 0.93 ± 0.29 / 0.48 ± 0.25 (TT+CT/ CC) NBUD: 0.37 ± 0.12 / 0.37 ± 0.21 (TT+CT/ CC) MN(celulas bucales): 0.07 ± 0.07 / 0.26 ± 0.13 (TT+CT/ CC)	VDR: CT / CC MN(linfocitos): 0.75 ± 0.19 / 1.15 ± 0.44 (CT/ CC) NPB: 0.23 ± 0.11 / 0.40 ± 0.24 (CT/ CC) NBUD: 0.07 ± 0.04 / 0.05 ± 0.05 (CT/ CC) MN(celulas bucales): 0.65 ± 0.25 / 0.60 ± 0.47 (CT/ CC)	
Lan 2014	China	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores ocupacionalmente expuestos	29	23	30.6 +/- 5.1	30 +/- 5.3	-	1.38 (Rango: 0.78, 2.61) ppm	47,80%	44,80%	Monosomía del cromosoma 1 Monosomía del cromosoma 5 Monosmía del cromosoma 7 Trisomía 5 Aberración cromosómica 5	- - - - -	- - - - -	IRR: 2.31. P-valor = 6.05E-6 IRR: 2.24. P-valor = 9.01E-6 IRR: 2.17. P-valor = 1.57E-5 IRR: 3.4. P-valor = 1.98E-5 IRR: 4.15. P-valor = 0.024
Lin 2013	China		Grupo de alta exposición Grupo de baja exposición Grupo de alta exposición Grupo de baja exposición Grupo de alta exposición Grupo de baja exposición	Trabajadores ocupacionalmente expuestos. Fabrica de madera	38	82	32.87 ± 7.80	30.54 ± 10.03	NIOSH 3500	1.48 mg/m3	40,24%	31,58	Frecuencia de micronucleos Frecuencia de micronucleos Olive tail moment Olive tail moment Entrecruzamiento DNA-Proteína Entrecruzamiento DNA-Proteína	2.90 ± 1.96 2.25 ± 1.56 0.99 ± 0.52 0.73 ± 0.59 25.06 ± 20.57 22.10 ± 20.98	1.02 ± 1.10 1.02 ± 1.10 0.76 ± 0.56 - 19.34 ± 20.77 -	P-valor = 0.001 - P-valor = 0.059 - P-valor = 0.376 -
Pala 2008	Italia	Corte transversal	Alta exposición (>= 26 mg/m3) / Baja exposición (<26 mg/m3)	Trabajadores de un instituto de cancerología	9	27	41.6 (Rango: 30 a 51)	39.7 (Rango: 27 a 52)	RADIELLO	-	18,50%	11,10%	Micronucleos Aberración cromosómica Intercambio de cromátides hermanas	0.31 +/- 0.17 2.22 +/- 1.27 5.06 +/- 0.76	0.26 +/- 0.24 2.95 +/- 1.79 6.57 +/- 1.38	Razón de promedios: 1.43 (IC95% 0.26-7.81) Razón de promedios: 0.83 (IC95% 0.42-1.64) Razón de promedios: 0.81 (IC95% 0.56-1.18)
Pettef etti 2015	Brazil	Corte transversal	A	Trabajadores de salones de belleza	6	0	35.67±10.93 (M±SD)	-	Lectura DirectaUmex-100	0.07ppm	-	0%	Test de micronucleos en mucosa oral	Grupo A Micronucleos: 0 (0-0.15)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0.26 (0.00-0.68)-MD (Q1-Q3) Celulas binucleares: 3.19 (2.09-4.93)-MD (Q1-Q3) Carriorexix: 1.67 (1.06-2.67)-MD (Q1-Q3)	- - - -	Micronucleos: Kruskal-Wallis p< 0.538 Brotos nucleares: Kruskal-Wallis p<0.257 Celulas binucleares:Kruskal-Wallis p<0.117 Carriorexix: Kruskal-Wallis p<0.001 Indice de daño: Kruskal-Wallis p<0.000 Frecuencia de daño: Kruskal-Wallis p<0.000

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
			B		12	0	34.33±9.68 (M±SD)	-		0.14 ppm		8,33%		Grupo B Micronucleos:0 (0-0.44)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0.47 (0.00-1.22)-MD (Q1-Q3) Celulas binucleares:3.20 (1.64-4.44) -MD (Q1-Q3) Carriorexis: 0.24 (0-1.99)-MD (Q1-Q3)		
			C		6	0	31.83±6.11 (M±SD)	-		0.16ppm		16,67%		Grupo C Micronucleos:0 (0-0)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0 (0-0.13)-MD (Q1-Q3) Celulas binucleares:2.42 (1.11-3.23) -MD (Q1-Q3) Carriorexis:0.74 (0.00-1.50)-MD (Q1-Q3)		
			D		14	0	31.78±14.45 (M±SD)	-		0.04ppm		21,43%		Grupo D Micronucleos:0 (0-0)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0 (0-0.52)-MD (Q1-Q3) Celulas binucleares:1.51 (1.03-2.61) -MD (Q1-Q3) Carriorexis:3.46 (1.03-5.18)-MD (Q1-Q3)		
			E		5	0	30.60±11.78 (M±SD)	-		0.02ppm		0%		Grupo E Micronucleos:0 (0-0.98)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0.50 (0.24-2.70)-MD (Q1-Q3) Celulas binucleares:2.00 (1.24-4.40) -MD (Q1-Q3) Carriorexis:5.40 (2.20-8.72)-MD (Q1-Q3)		
			F		7	0	34.50 + 9.68 (M±SD)	-		0.14ppm		0%		Grupo F Micronucleos:0 (0-0.50)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0.50 (0-1)-MD (Q1-Q3) Celulas binucleares:3.49 (2-6) -MD (Q1-Q3) Carriorexis:4.23 (3.49-6.48)-MD (Q1-Q3)		
													Ensayo cometa	Grupo A Indice de daño:1.50 (0.75-3.50)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:1.50 (0.75-3.25)-MD (Q1-Q3)		
														Grupo B Indice de daño:146.50 (124.25-167.75)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:84 (74.50-90.50)-MD (Q1-Q3)		
														Grupo C Indice de daño:7 (4.50-12.50)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:7 (4.25-10)-MD (Q1-Q3)		
														Grupo D Indice de daño:3 (1.50-6.25)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:3 (0.75-5.25)-MD (Q1-Q3)		
														Grupo E Indice de daño:0 (0-6)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:0 (0-4.00)-MD (Q1-Q3)		
														Grupo F Indice de daño:14 (11-23)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:13 (11-23)-MD (Q1-Q3)		

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
Pettefi 2015	Brasil	Corte transversal	Grupo Expuestos	Fabrica de manufactura de muebles	46	45	34.5 + 9.68 (M±SD)	35.42 + 13.29(M±SD)	UMEx 100 Passive Sampler	0.03 ppm to 0.09 ppm	13,33%	10,87%	Test de Micronucleos en mucosa oral	Micronucleos:0.00 (0.00-0.00)-MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0.24(0.00-0.63) -MD (Q1-Q3) Celulas binucleadas:1.34 (0.64-2.38) -MD (Q1-Q3)	Micronucleos:0.00(0.00-0.00) -MD (Q1-Q3) Brotos nucleares: 0.00(0.00-0.50) -MD (Q1-Q3) Celulas binucleadas:0.50(0.00-1.38) -MD (Q1-Q3)	Micronucleos: Mann-Whitney p= 0.08 Brotos nucleares: Mann-Whitney p=0.126 Celulas binucleares:Mann-Whitney p=0.003 Carriorexix: Mann-Whitney p=0.372 Indice de daño: Mann-Whitney p=0.007 Frecuencia de daño: Mann-Whitney p=0.0003
			Grupo Expuestos										Ensayo cometa	Carriorexix:1.31 (0.58-2.49)-MD (Q1-Q3) Indice de daño:6.5(1.00-12.50)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:6.00(1.00-12.50)- (%)	Carriorexix:1.00(0.49-2.04)-MD (Q1-Q3) Indice de daño:2.00(0-4.00)-MD (Q1-Q3) Frecuencia de daño:2.00(0-4.00)- (%)	
			Grupo Expuestos										Plasma p53	13.34 + 4.67	2.78 + 0.48	Kruskal-Wallis p < 0.005
Roma nozzi 2013	Italia		Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores de fábricas de laminados	51	54	41±10	39±10	-	210±104 ug/m3	13,30%	22,90%	Cotina	693±905	639±1843	No reporta
													15-F2t IsoP	2.5±1.4	1.4±0.7	No reporta
Seow 2015	China		Grupo expuestos Grupo control	Trabajadores de fábrica de resinas y melamina	43	51	31.3±5.9	29.6±7.0	-	1.28 (RIQ: 1.1) ppm	45,10%	41,90%	CXCL11	36.2 (27.9)	48.4 (39.9)	Modelo de regresión p-valor = 0.0008
													TARC (CCL17)	52.7 (39.6)	75.0 (41.9)	Modelo de regresión p-valor = 0.0028
													CRP	840617.6 (1398687.4)	3269100.0 (6632240.9)	Modelo de regresión p-valor = 0.015
													TRAIL	12.0 (11.9)	22.1 (14.5)	Modelo de regresión p-valor = 0.021
Shaham 2003	Israel	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Patólogos hospitalarios	186	213	45.8 ±9.9	42.1 ±10.7	-	0.4 ppm (rango 0.004-0.7ppm) 2.24 ppm (rango 0.72-5.6 ppm)	44,60%	36,60%	Aductos de entrecruzamiento ADN proteina	0.21 S.E.: 0.006	0.14 S.E.: 0.006	Mann-Whitney U p-valor: 0.01
													p53 pantropico >150 pg/ml	-	-	OR: 1.6 (IC95%: 0.8 to 3.1)
Souza 2014	India	Corte transversal	Grupo Expuestos Grupo Control	Universidades medicas involucradas con la conservacion de especimenes	30	30	39.9±1.49	37.8 ± 1.06	-	-	33%	50%	Micronucleos	Media y desviación estandar: 9.5 ± 3.23	Media y desviación estandar:3.73 ± 1.43	Two way ANOVA p<0.001

Autor (AÑO)	País	Tipo de estudio	Grupo	Población	Número de expuestos	Número de controles	EDAD expuestos	EDAD NO EXPUESTOS	Método de medición de formaldehído en aire	Niveles de FA en ambiente	Fumador del grupo no expuesto	Fumador del grupo expuesto	Biomarcador (efecto, susceptibilidad y exposición)	RESULTADO EN EXPUESTOS	RESULTADO NO EXPUESTOS	RESULTADO ESTADÍSTICO
T.Orsiere 2006	Francia	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Patólogos hospitalarios	59	37	44.7 ± 7.9	44.0 ± 8.7	-	2.0ppm (rango < 0.1–20.4 ppm) TLV TWA	24%	20%	tasa de células micronucleadas binucleadas Número de micronucleos que contienen solo un centrómero	Coefficiente de regresión lineal: 0.315	-	Valor de p del coeficiente de regresión lineal: 0.003
										0.1 ppm (rango < 0.1-0.7ppm) TLV STEL				Coefficiente de regresión lineal: 0.626	-	Valor de p del coeficiente de regresión lineal: 0.001
Viegas 2010	Portugal	Corte transversal	Grupo expuestos Grupo control	Patólogos hospitalarios/Trabajadores con resinas	80	85	35.74 +/- 9.47	33.87 +/- 8.262	NIOSH 2541/Detección por Fotoionización	0,21ppm (0.20 - 0.22ppm) TLV TWA	30,60%	31,30%	Micronucleos en sangre periférica Micronucleos en células epiteliales bucales	2.97 ± 3.42	1.17 ± 1.95	t-test p-valor menor a 0.01
										0.52 ppm (0.003 - 1.04 ppm)celling				0.88 ± 1.69	0.13 ± 0.48	t-test p-valor menor a 0.01
Zendehdel 2018	Iran	Corte transversal		Industria manufacturera de melamina	53	34	30.6 +/- 9	27 +/- 6.8	NIOSH 3500	Mediana 0.08 (Rango 0.032 ppm-0.14 ppm)	26,47%	18,80%	Ensayo cometa	23,10%	0,064	Mann-Whitney U p < 0.001

Bibliografía

1. Ohmichi K, Komiyama M, Matsuno Y, Takanashi Y, Miyamoto H, Kadota T, et al. Formaldehyde exposure in a gross anatomy laboratory--personal exposure level is higher than indoor concentration. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Apr 29];13(2):120–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612901>
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans* [Internet]. 2006 [cited 2018 Nov 22];88:1–478. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366697>
3. Ministerio del Trabajo, Instituto Nacional de Cancerología. Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer Ocupacional en Colombia -SIVECAO [Internet]. [cited 2018 Apr 26]. Available from: <http://fondoriesgoslaborales.gov.co/documents/publicaciones/guias/SIVECAO.pdf>
4. Ministerio del Trabajo. Decreto Número 1477 de 2014 [Internet]. [cited 2018 Nov 21]. Available from: http://www.mintrabajo.gov.co/documents/20147/36482/decreto_1477_del_5_de_agosto_de_2014.pdf/b526be63-28ee-8a0d-9014-8b5d7b299500
5. Arias A, Suárez O, Hoyos M, Cortés C. Perfil Nacional de Sustancias Químicas en Colombia [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 5]. Available from: http://www.minambiente.gov.co/images/AsuntosambientalesySectorialyUrbana/pdf/sustancias_químicas_y_residuos_peligrosos/Perfil_Nacional_de_Sustancias_Químicas_en_Colombia_2012.pdf
6. Villadiego Molinares M, Ramírez Martínez J, Rodríguez Pulido A. Formaldehído en ambientes laborales: revisión de la literatura y propuesta de vigilancia ocupacional.

- Rev la Fac Med ISSN 0120-0011, ISSN-e 2357-3848, Vol 68, N° 3, 2020, págs 425-437 [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 28];68(3):425–37. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7774465&info=resumen&idioma=ENG>
7. Maneli MH, Smith P, Khumalo NP. Elevated formaldehyde concentration in “Brazilian keratin type” hair-straightening products: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Apr 26];70(2):276–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332313>
 8. Peteffi GP, Antunes MV, Carrer C, Valandro ET, Santos S, Glaeser J, et al. Environmental and biological monitoring of occupational formaldehyde exposure resulting from the use of products for hair straightening. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2015 Jan 9 [cited 2018 May 15];23(1):908–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-015-5343-4>
 9. Salthammer T. The formaldehyde dilemma [Internet]. Vol. 218, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015 [cited 2018 Apr 26]. p. 433–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772784>
 10. Air Quality Guidelines for Europe Second Edition. [cited 2018 Apr 26]; Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
 11. Casanova-Schmitz, T B Starr HDH. Differentiation between Metabolic Incorporation and Covalent Binding in the Labeling of Macromolecules in the Rat Nasal Mucosa and Bone Marrow by Inhaled [¹⁴C]-and [³H]Formaldehyde Differentiation between Metabolic Incorporation and Covalent Binding in th. *TOXICOLOGYANDAPPLIEDPHARMACOLOGY*. 1984;76:26–44.
 12. Disease A for TS and. Toxicological Profile for Formaldehyde U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 8]; Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf>
 13. He RQ, Lu J, Miao JY. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*. 2010;53(12):1399–404.
 14. Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ TT. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* [Internet]. 1985

- Jan 1 [cited 2022 Jan 8];46(1):1–3. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4025145/>
15. Environmental Protection Agency (EPA). Review of the environmental protection agency's draft IRIS assessment of formaldehyde. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde. National Academies Press; 2011. 1–190 p.
 16. Chiarella P, Tranfo G, Pignini D, Carbonari D. Is it possible to use biomonitoring for the quantitative assessment of formaldehyde occupational exposure? *Biomark Med* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Apr 26];10(12):1287–303. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27924628>
 17. Conaway CC, Whysner J, Verna LK, Williams GM. Formaldehyde mechanistic data and risk assessment: Endogenous protection from DNA adduct formation. *Pharmacol Ther*. 1996;71(1–2):29–55.
 18. McGhee JD, Von Hippel PH. Formaldehyde as a probe of DNA structure. I. Reaction with exocyclic amino groups of DNA bases. *Biochemistry* [Internet]. 1975 Mar 1 [cited 2022 Jan 9];14(6):1281–96. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/235285/>
 19. Lu K, Moeller B, Doyle-Eisele M, McDonald J, Swenberg JA. Molecular dosimetry of N2-hydroxymethyl-dG DNA adducts in rats exposed to formaldehyde. *Chem Res Toxicol*. 2011 Feb;24(2):159–61.
 20. Kautiainen A, Törnqvist M, Svensson K O-GS. Adducts of malonaldehyde and a few other aldehydes to hemoglobin. *Carcinogenesis* [Internet]. 1989 Nov [cited 2021 Aug 30];10(11):2123–30. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2805232/>
 21. Yu R, Lai Y, Hartwell HJ, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, et al. Formation, accumulation, and hydrolysis of endogenous and exogenous formaldehyde-induced DNA damage. *Toxicol Sci*. 2015;146(1):170–82.
 22. Chang JCF, Gross EA, Swenberg JA, Barrow CS. Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1983 [cited 2022 Jan 9];68(2):161–76. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6857658/>
 23. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Toxicological Review of

- Formaldehyde-Inhalation assessment. *Rev Lit Arts Am* [Internet]. 2010;39(110):759–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050403>
24. Nohmi T, Fukushima S. Thresholds of genotoxic carcinogens : from mechanisms to regulation.
 25. Lu K, Moeller B, Doyle-Eisele M, McDonald J, Swenberg JA. Molecular dosimetry of N2-hydroxymethyl-dG DNA adducts in rats exposed to formaldehyde. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2011 Feb 18 [cited 2019 Mar 10];24(2):159–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155545>
 26. Casanova M, Heck H d. A. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1987 Jun 15 [cited 2022 Jan 25];89(1):105–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2438809/>
 27. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice after Long-Term Inhalation Exposure [Internet]. Vol. 43, *CANCER RESEARCH*. 1983 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/4934/80a0265146138a95a750507619aedf276d0f.pdf>
 28. Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, et al. Correlation of Regional and Nonlinear Formaldehyde-induced Nasal Cancer with Proliferating Populations of Cells. *Cancer Res*. 1996;56(5).
 29. Thompson CM, Gentry R, Fitch S, Lu K, Clewell HJ. An updated mode of action and human relevance framework evaluation for Formaldehyde-Related nasal tumors. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2020;50(10):919–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1854679>
 30. Andersen ME, Clewell HJ, Bermudez E, Dodd DE, Willson GA, Campbell JL, et al. Formaldehyde: Integrating dosimetry, cytotoxicity, and genomics to understand dose-dependent transitions for an endogenous compound. *Toxicol Sci* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 Apr 26];118(2):716–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884683>
 31. Molina Aragonés J, Bausà Peris R, Carreras Valls R, Carrillo Castillo A, Fiblà

- Nicolau F, Gaynés Palou E, et al. Toxicidad del formaldehído en trabajadores profesionalmente expuestos. Revisión bibliográfica. Arch Prev Riesgos Labor [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 30];21(3):128–57. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1578-25492018000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
32. Thrasher JD, Wojdani A, Cheung G, Heuser G. Evidence for formaldehyde antibodies and altered cellular immunity in subjects exposed to formaldehyde in mobile homes. Arch Environ Health [Internet]. 1987 Dec [cited 2018 Apr 29];42(6):347–50. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00039896.1987.9934357>
33. Thrasher JD, Broughton A, Micevich P. Antibodies and immune profiles of individuals occupationally exposed to formaldehyde: six case reports. Am J Ind Med [Internet]. 1988 [cited 2018 Apr 29];14(4):479–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2973232>
34. Im H, Oh E, Mun J, Khim J-Y, Lee E, Kang H-S, et al. Evaluation of Toxicological Monitoring Markers Using Proteomic Analysis in Rats Exposed to Formaldehyde. J Proteome Res [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Sep 5];5(6):1354–66. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr050437b>
35. National Toxicology Program(NTP). Formaldehyde. 14th Rep Carcinog [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 29];155(2000):82. Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/formaldehyde.pdf>
36. Kitaeva L V, Kitaev EM, Pimenova MN. The cytopathic and cytogenetic sequelae of chronic inhalational exposure to formaldehyde on female germ cells and bone marrow cells in rats. Tsitologija [Internet]. 1990 [cited 2018 Sep 24];32(12):1212–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2103083>
37. Kitaeva L V, Mikheeva EA, Shelomova LF, Shvartsman PI. Genotoxic effect of formaldehyde in somatic human cells in vivo. Genetika [Internet]. 1996 Sep [cited 2018 Sep 24];32(9):1287–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9026467>
38. Zhang L, Beane Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith MT, et al. Formaldehyde and leukemia: Epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2010.
39. Zhang L, Tang X, Rothman N, Vermeulen R, Ji Z, Shen M, et al. Occupational

- Exposure to Formaldehyde, Hematotoxicity, and Leukemia-Specific Chromosome Changes in Cultured Myeloid Progenitor Cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 Apr 26];19(1):80–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056626>
40. 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* [Internet]. 2010 Aug 20 [cited 2018 Apr 26];5(1):25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727169>
 41. 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* [Internet]. 2009 Dec 16 [cited 2018 Sep 5];101(24):1696–708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933446>
 42. Gentry R, Thompson CM, Franzen A, Salley J, Albertini R, Lu K, et al. Using mechanistic information to support evidence integration and synthesis: a case study with inhaled formaldehyde and leukemia. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2020;50(10):885–918. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1854678>
 43. Mcgregor D, Bolt H, Cogliano V, Richter-Reichhelm H-B. Formaldehyde and Glutaraldehyde and Nasal Cytotoxicity: Case Study Within the Context of the 2006 IPCS Human Framework for the Analysis of a Cancer Mode of Action for Humans For personal use only. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36:821–35.
 44. Kim K-H, Jahan SA, Lee J-T. Exposure to Formaldehyde and Its Potential Human Health Hazards. *J Environ Sci Heal Part C* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Apr 26];29(4):277–99. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10590501.2011.629972>
 45. Bateman DN, Good AM, Laing WJ, Kelly CA. TOXBASE: poisons information on the internet. *Emerg Med J* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jan 9];19(1):31–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777868/>
 46. Kulle TJ. Acute Odor and Irritation Response in Healthy Nonsmokers with Formaldehyde Exposure. <http://dx.doi.org/103109/08958379308998389> [Internet].

- 2008 [cited 2022 Jan 9];5(3):323–32. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08958379308998389>
47. Schwensen JF, Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Johansen JD. Contact allergy to preservatives in patients with occupational contact dermatitis and exposure analysis of preservatives in registered chemical products for occupational use. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017;90(4):319–33.
48. Rajaeifard A, Neghab M. Ventilatory disorder induced by formaldehyde exposure. *Toxicol Lett* [Internet]. 2006 Sep 20 [cited 2018 Apr 26];164:S122. Available from:
<https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unal.edu.co/science/article/pii/S0378427406004516>
49. Ministerio de la Protección Social. Guía de Atención integral de Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Asma Ocupacional. 2008 [cited 2022 Jan 9];1–158. Available from:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/gatiso-asma.pdf>
50. Lino-dos-Santos-Franco A, Correa-Costa M, dos Santos Durão ACC, Ligeiro de Oliveira AP, Breithaupt-Faloppa AC, Bertoni J de A, et al. Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue. *Toxicol Lett* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Apr 29];207(3):278–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427411015542>
51. Vandenplas O, Fievez P, Delwiche JP, Boulanger J, Thimpont J. Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy* [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Jan 9];59(1):115–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14674947/>
52. Yao Y, Liang W, Zhu L, Duan Y, Jin Y, He L. Relationship between the concentration of formaldehyde in the air and asthma in children: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2022 Jan 9];8(6):8358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011115/>
53. Orduz CE GJ. Asma Ocupacional por Formaldehído. *Rev Neumol* [Internet]. 2018; Available from: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/neumologia/vn-153/neum15303trabajos4/>
54. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from Solid Cancers among Workers in Formaldehyde Industries. *Am J Epidemiol* [Internet].

-
- 2004 Jun 15 [cited 2018 Sep 5];159(12):1117–30. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191929>
55. Tulpule K, Dringen R. Formaldehyde in brain: an overlooked player in neurodegeneration? *J Neurochem* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Jan 9];127(1):7–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800365/>
 56. Kilburn KH. Neurobehavioral Impairment and Seizures from Formaldehyde. *Arch Environ Heal An Int J* [Internet]. 1994 Feb [cited 2018 Nov 22];49(1):37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8117145>
 57. Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res Mutat Res* [Internet]. 2009 Mar [cited 2018 Apr 26];681(2–3):150–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674636>
 58. Chiarella P, Tranfo G, Pignini D, Carbonari D. Is it possible to use biomonitoring for the quantitative assessment of formaldehyde occupational exposure? *Biomark Med* [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2018 May 15];10(12):1287–303. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2016-0146>
 59. Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003 Nov 5 [cited 2018 Sep 5];95(21):1608–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600093>
 60. EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA. DIRECTIVA 2004/37/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO [Internet]. [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:158:0050:0076:ES:PDF>
 61. United States Department of Health, Education, and Welfare PH, Service, Center for Disease Control NI for OS, and Health. Criteria for a Recommended Standard, Occupational Exposure to Formldehyde, DHEW (NIOSH) Publication 77-126. [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/pdfs/77-126a.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB77126>
 62. Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat Res* [Internet]. 1977 [cited 2018 Sep 24];39(3–4):317–61. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/331091>
63. Obe G, Beek B. Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. [cited 2018 Sep 24];4(1–2):91–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/574448>
 64. Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ, Pavkov KL. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* [Internet]. 1980 Sep [cited 2018 Nov 19];40(9):3398–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7427950>
 65. Environmental Protection Agency. Report to Congress on Indoor Air Quality, Volume II: Assessment and Control of Indoor Air Pollution, 1989. 1989.
 66. 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* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2018 Nov 21];25(10):1343–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-014-0440-0>
 67. 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* [Internet]. 2009 May 20 [cited 2018 Sep 5];101(10):751–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436030>
 68. Marsh GM, Youk AO. Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2018 Sep 24];42(3):275–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978711>
 69. ACGIH. TLVs and BEIs Threshold Limit Values, for chemical substances and Physical Agents. *Biological Exposure Indices*. 2022. 1–280 p.
 70. Ministerio de trabajo y asuntos sociales. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España 2021 [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 8]. Available from: <http://cpage.mpr.gob.es>
 71. Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. *Arch Toxicol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Apr 26];87(1):73–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179754>

-
72. Thavarajah R, Mudimbaimannar VK, Elizabeth J, Rao UK, Ranganathan K. Chemical and physical basics of routine formaldehyde fixation. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Nov 22];16(3):400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248474>
 73. Piva Peteffi ab G, Basso da Silva Luciano, Zilles Hahn Roberta, Venzon Antunes M, Rhoden Liliane, Elias Anschau M, et al. Simple and fast headspace-gas chromatographic determination of formic acid in urine: application to the assessment of occupational exposure to formaldehyde. *Appl Res Toxicol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 26];11:40–5. Available from: http://www.appliedrestoxicology.com/Artigos/Vol1Num1/Art_06.pdf
 74. Farmer EE DC. Reactive electrophile species. *J Curr Opin Plant Biol* 10(4) [Internet]. 2007 [cited 2021 Aug 26];10(4):380–386. Available from: www.sciencedirect.com
 75. Chang JR XD. Effects of formaldehyde on the activity of superoxide dismutases and glutathione peroxidase and the concentration of malondialdehyde. *J Hyg Res* [Internet]. 2006 [cited 2021 Aug 26];35(5):653–655. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17086726/>
 76. Basu AK. Molecular Sciences DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. [cited 2022 Jan 6]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
 77. Barker S, Weinfeld M, Murray D. DNA–protein crosslinks: their induction, repair, and biological consequences. *Mutat Res Mutat Res*. 2005 Mar 1;589(2):111–35.
 78. Ridpath JR, Nakamura A, Tano K, Luke AM, Sonoda E, Arakawa H, et al. Cells deficient in the FANC/BRCA pathway are hypersensitive to plasma levels of formaldehyde. *Cancer Res* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Jan 6];67(23):11117–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056434/>
 79. Cohen Hubal EA, Schlosser PM, Conolly RB, Kimbell JS. Comparison of Inhaled Formaldehyde Dosimetry Predictions with DNA–Protein Cross-Link Measurements in the Rat Nasal Passages. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997 Mar 1;143(1):47–55.
 80. Schmid O, Speit G. Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and implications for the interpretation of biomonitoring studies. *Mutagenesis* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Jan 6];22(1):69–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158519/>

81. Merk O, Speit G. Significance of Formaldehyde-Induced DNA-Protein Crosslinks for Mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 1998;32:260–8.
82. Bono R, Vincenti M, Schiliro T, Scursatone E, Pignata C, Gilli G. N -Methylvaline in a group of subjects occupationally exposed to formaldehyde &. 2006;161:10–7.
83. Arango V S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 23];30(1):75–82. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>
84. Albertini R, Bird M, Doerrer N, Needham L, Robison S, Sheldon L, et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessments. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 May 20];114(11):1755–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17107864>
85. Olive PL, Banáth JP. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nat Protoc* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Nov 6];1(1):23–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17406208>
86. Costa S., Costa C., Valdiglesias V., Coelho P., Silva S., Silva Santos L., Porto B., Laffon B. TJP. Abstracts of the 12th International Comet Assay Workshop held at the University of Navarra, Pamplona, Spain, 29–31 August 2017 (<https://icaw.vito.be/>). *Mutagenesis* [Internet]. 2017 Dec 31 [cited 2018 May 15];32(6):e1–28. Available from: <https://academic.oup.com/mutage/article/32/6/e1/4844756>
87. Tonina, E., Garcete, T., Samaniego, M.J., Aveiro, R., Aranda, A.G., Ortiz, J., Benítez, C., Widjaja, P., Castiglioni, D.M., Segovia, J.L., & Diana DF. TEST DEL COMETA EN SANGRE PERIFÉRICA DE ESTUDIANTES FUMADORES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD, UNIVERSIDAD CATÓLICA NUESTRA SEÑORA DE LA ASUNCIÓN. *Cienc e Investig Med Estud Latinoam*. 2017 Apr 3;22(1).
88. Mozaffarieh M, Schoetzau A, Sauter M, Grieshaber M, Orgül S, Golubnitschaja O, et al. Comet assay analysis of single–stranded DNA breaks in circulating leukocytes of glaucoma patients. *Mol Vis* [Internet]. 2008 Aug 29 [cited 2022 May 3];14:1584. Available from: </pmc/articles/PMC2526097/>
89. Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norppa H, Creus A, et al. Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*.

- 1999 Apr 26;441(1):115–27.
90. Fenech M. The micronucleus assay determination of chromosomal level DNA damage. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2008 [cited 2018 May 16];410:185–216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18642602>
 91. Ruíz-Bernés S, Flores-García A, Luisa Ramos-Ibarra M, Raquel Moya-García M, Aguíar-García P, Sánchez-Gutiérrez R, et al. Micronúcleos en células de mucosa bucal como biomarcador de riesgo para cáncer. *Rev Fuente nueva época Año* [Internet]. [cited 2018 Nov 6];4(13). Available from: [http://dspace.uan.mx:8080/jspui/bitstream/123456789/930/1/13-5 Micronucleos.pdf](http://dspace.uan.mx:8080/jspui/bitstream/123456789/930/1/13-5%20Micronucleos.pdf)
 92. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1991 Oct 15 [cited 2018 Nov 23];134(8):840–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951279>
 93. Torres-Bugarín O, Guadalupe Zavala-Cerna M, Macriz-Romero N, Flores-García A, Luisa Ramos-Ibarra M, en Olivia Torres-Bugarín DC. Procedimientos básicos de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral. [cited 2018 Nov 6]; Available from: www.medigraphic.org.mx
 94. Costa S, García-Lestón J, Coelho M, Coelho P, Costa C, Silva S, et al. Cytogenetic and Immunological Effects Associated with Occupational Formaldehyde Exposure. *J Toxicol Environ Heal Part A* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2018 Apr 26];76(4–5):217–29. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2013.757212>
 95. Decordier I, Mateuca R, Kirsch-Volders M. Micronucleus assay and labeling of centromeres with FISH technique. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 24];691:115–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972750/>
 96. Natarajan AT. Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutat Res*. 2002;504:3–16.
 97. Tucker JD, Preston RJ. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. *Mutat Res*. 1996;365:147–59.
 98. Institute NHGR. Anomalías Cromosómicas [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.genome.gov/node/14706>
 99. Sunada S, Haskins JS, Kato TA. Sister chromatid exchange as a genotoxic stress

- marker. In: *Methods in Molecular Biology* [Internet]. Humana Press Inc.; 2019 [cited 2020 Sep 19]. p. 61–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267420/>
100. Wilson DM, Thompson LH. Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2007 Mar 1;616(1–2):11–23.
101. Mortelmans K, Zeiger E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2000 Nov 20;455(1–2):29–60.
102. Roberts LJ, Milne GL. Isoprostanes. 2009 [cited 2021 Aug 25]; Available from: <http://www.jlr.org>
103. Vianed D, Suárez M, Lázaro L, Del Valle Pérez O, Gabriela L, Domínguez D, et al. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas Methodology and applications of flow cytometry for immunophenotyping of acute leukemias. *Rev Cuba Hematol, Inmunol y Hemoter* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 6];31(3):242–53. Available from: <http://scielo.sld.cu>
104. Hosgood 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(2):252–7.
105. Zhang FF, Cardarelli R, Carroll J, Zhang S, Fulda KG, Gonzalez K, et al. Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population. *Epigenetics*. 2011;6(3):293–9.
106. Rodríguez Dorantes Mauricio, Téllez Ascencio Nelly, Cerbón Marco A., López Marisol CA. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev invest clín* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 3];56(1):56–1. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100010
107. Lutz W, Nowakowska-Świrta E. Gene p53 mutations, protein p53, and anti-p53 antibodies as biomarkers of cancer process. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 3];15(3):209–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12462448/>
108. Torrens M. Interpretación Clínica del Hemograma. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Oct 4];26(6):713–25. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-interpretaciyn-clynica-del-hemograma-S0716864015001480>
109. Kim CW, Song JS, Ahn YS, Park SH, Park JW NJ, CS H. Asma por formaldehído.

- Update en Alergia [Internet]. 2007 [cited 2020 Oct 4];1(4):440–5. Available from: www.jarpyo.es
110. Califf RM. Minireview Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243:213–21.
 111. Julian PT Higgins, Sally Green. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. 5.1.0. 2011 [cited 2020 Oct 4]. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
 112. Urrutia G, Bonfill X. Revisiones sistemáticas: una herramienta clave para la toma de decisiones clínicas y sanitarias. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 19];88(1):1–3. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272014000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 113. Mombaque dos Santos W, Regina Secoli S, Alves de Araújo Püschel V. El enfoque del Joanna Briggs Institute para revisiones sistemáticas. 2018 [cited 2021 Aug 19]; Available from: www.eerp.usp.br/rlae
 114. Site Home Page | Joanna Briggs Institute [Internet]. [cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://jbi.global/>
 115. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K MP-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Man Evid Synth*. 2020;
 116. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. *Minist Salud y Protección Soc República Colomb*. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
 117. Hopf NB, Bolognesi C, Danuser B, Wild P. Biological monitoring of workers exposed to carcinogens using the buccal micronucleus approach: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 781, *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2020 Sep 10]. p. 11–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416572/>
 118. Regazzoni LG, Grigoryan H, Ji Z, Chen X, Daniels SI, Huang D, et al. Using lysine adducts of human serum albumin to investigate the disposition of exogenous formaldehyde in human blood. *Toxicol Lett* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2022 Jan 23];268:26–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104429/>

119. Zendehtdel R, Fazli Z, Mazinani M. Neurotoxicity effect of formaldehyde on occupational exposure and influence of individual susceptibility to some metabolism parameters. *Environ Monit Assess*. 2016 Nov 1;188(11).
120. Chappell G, Pogribny IP, Guyton KZ, Rusyn I. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review. *Mutat Res Rev Mutat Res* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Jan 23];768:27–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234561/>
121. Fornander L, Graff P, Wåhlén K, Ydreborg K, Flodin U, Leanderson P, et al. Airway Symptoms and Biological Markers in Nasal Lavage Fluid in Subjects Exposed to Metalworking Fluids. Stewart JP, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 31 [cited 2018 Apr 26];8(12):e83089. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0083089>
122. Guo YJ, Lin DF, Yi JH, Kuang D, Deng HX, Li XH, Zhang ZH WT. The increase of micronuclei frequencies of peripheral blood lymphocyte in plywood workers exposed accumulatively to formaldehyde. *Chinese J Ind Hyg Occup Dis* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 23];17–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730682/>
123. Speit G, Ladeira C, Linsenmeyer R, Schütz P, Högel J. Re-evaluation of a reported increased micronucleus frequency in lymphocytes of workers occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res* [Internet]. 2012 May 15 [cited 2022 Jan 23];744(2):161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405975/>
124. Goldstein BD. Hematological and toxicological evaluation of formaldehyde as a potential cause of human leukemia. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Jan 23];30(7):725–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729258/>
125. Wieslander G, Norbäck D. Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Jan 23];83(7):733–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20549228/>
126. Jakab MG, Klupp T, Besenyeyi K, Biró A, Major J, Tompa A. Formaldehyde-induced chromosomal aberrations and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of personnel working in pathology departments. *Mutat Res* [Internet]. 2010 Apr 30

- [cited 2022 Jan 23];698(1–2):11–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193773/>
127. Neuss S, Speit G. Further characterization of the genotoxicity of formaldehyde in vitro by the sister chromatid exchange test and co-cultivation experiments. *Mutagenesis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Jan 23];23(5):355–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477654/>
 128. Iarmarcovai G, Bonassi S, Sari-Minodier I, Baciuchka-Palmaro M, Botta A, Orsière T. Exposure to genotoxic agents, host factors, and lifestyle influence the number of centromeric signals in micronuclei: a pooled re-analysis. *Mutat Res* [Internet]. 2007 Feb 3 [cited 2022 Jan 23];615(1–2):18–27. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17198715/>
 129. Soogarun S, Suwansaksri J W V. High sister chromatid exchange among a sample of traffic policemen in Bangkok, Thailand - PubMed. *Southeast Asian J Trop Med Public Heal* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 23]; Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120983/>
 130. Kleber M, Föllmann W, Blaszkewicz M. Assessing the genotoxicity of industrial cutting fluids under conditions of use. *Toxicol Lett* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2022 Jan 23];1(151):211–7. Available from:
<https://www.infona.pl//resource/bwmeta1.element.elsevier-d113fbee-b10b-3625-8390-1b7905da3cec>
 131. Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, Stewart P, Herrick R, Douthit D FM. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1993 [cited 2022 Jan 23];2:453–60. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/14979372_Cytogenetic_effects_of_formaldehyde_exposure_in_students_of_mortuary_science
 132. Kirsch-Volders M, Fenech M, Bolognesi C. Validity of the Lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay (L-CBMN) as biomarker for human exposure to chemicals with different modes of action: A synthesis of systematic reviews. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jan 23];836(Pt A):47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30389162/>
 133. Mai W, Liu X, Su G, Zhou W, Wen Z, Lu D. Elevation of Circulating Th17/Th22

- Cells Exposed to Low-Level Formaldehyde and Its Relevance to Formaldehyde-Induced Occupational Allergic Contact Dermatitis. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 23];59(9):817–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697061/>
134. Bassig BA, Zhang L, Vermeulen R, Tang X, Li G, Hu W, et al. Comparison of hematological alterations and markers of B-cell activation in workers exposed to benzene, formaldehyde and trichloroethylene. *Carcinogenesis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jan 23];37(7):692–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207665/>
135. Aglan MA, Mansour GN. Hair straightening products and the risk of occupational formaldehyde exposure in hairstylists. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 2020;43(5):488–95. Available from: <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1508215>
136. Barbosa E, Laura A, Peteffi GP, Schneider A, Müller D, Rovaris D, et al. Increase of global DNA methylation patterns in beauty salon workers exposed to low levels of formaldehyde. 2019;1304–14.
137. Aydın S, Canpınar H, Ündeğer Ü, Güç D, Çolakoğlu M, Kars A, et al. Assessment of immunotoxicity and genotoxicity in workers exposed to low concentrations of formaldehyde. *Arch Toxicol* [Internet]. 2013 Jan 26 [cited 2018 Nov 21];87(1):145–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-012-0961-9>
138. Pala M, Ugolini D, Ceppi M, Rizzo F, Maiorana L, Bolognesi C, et al. Occupational exposure to formaldehyde and biological monitoring of Research Institute workers. *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Apr 26];32(2):121–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639989>
139. Bono, R., Romanazzi, V., Munnia, A., Piro, S., Allione, A., Ricceri, F., Guarrera, S., Pignata, C., Matullo, G., Wang, P., Giese, R. W., & Peluso M. Malondialdehyde-deoxyguanosine adduct formation in workers of pathology wards: the role of air formaldehyde exposure. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2012 Aug 16 [cited 2021 Aug 25];23(8):1342–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20707408/>
140. Attia D, Mansour N, Taha F, Seif El Dein A. Assessment of lipid peroxidation and p53 as a biomarker of carcinogenesis among workers exposed to formaldehyde in the cosmetic industry. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 2016 Jun 5 [cited 2018 Nov 21];32(6):1097–105. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193344>
141. Souza AD, Devi R. Cytokinesis blocked micronucleus assay of peripheral lymphocytes revealing the genotoxic effect of formaldehyde exposure. *Clin Anat* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 May 15];27(3):308–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23893659>
 142. Orsière, T., Sari-Minodier, I., Iarmarcovai, G, Botta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. 2006;605:30–41.
 143. Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, et al. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology* [Internet]. 2008 Oct 30 [cited 2022 Jan 14];252(1–3):40–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721846/>
 144. Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, et al. Occupational Exposure to Formaldehyde: Genotoxic Risk Evaluation By Comet Assay And Micronucleus Test Using Human Peripheral Lymphocytes. *Toxicology*. 2011;252(1–3):40–8.
 145. Costa S, García-Lestón J, Coelho M, Coelho P, Costa C, Silva S, et al. Cytogenetic and Immunological Effects Associated with Occupational Formaldehyde Exposure. *J Toxicol Environ Heal Part A* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2018 May 15];76(4–5):217–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514064>
 146. Costa S, Costa C, Madureira J, Valdiglesias V, Teixeira-Gomes A, Guedes de Pinho P, et al. Occupational exposure to formaldehyde and early biomarkers of cancer risk, immunotoxicity and susceptibility. *Environ Res* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Sep 10];179:108740. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935119305377>
 147. Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Prista J, Gomes MC, Brito M. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde—The case of histopathology laboratories. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2011 Mar 18 [cited 2018 Apr 26];721(1):15–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256246>
 148. Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Gomes MC, Brito M. The influence of genetic

- polymorphisms in XRCC3 and ADH5 genes on the frequency of genotoxicity biomarkers in workers exposed to formaldehyde. *Environ Mol Mutagen* [Internet]. 2013 Apr;54(3):213–21. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=23355119&lang=es&site=ehost-live>
149. Ladeira C, Pádua M, Veiga L, Viegas S, Carolino E, Gomes MC, et al. Influence of serum levels of Vitamins A, D, and E as well as Vitamin D receptor polymorphisms on micronucleus frequencies and other biomarkers of genotoxicity in workers exposed to formaldehyde. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;8(4–6):205–14.
150. Jiang S, Yu L, Cheng J, Leng S, Dai Y, Zhang Y, et al. Genomic damages in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms of three glutathione S-transferases in workers exposed to formaldehyde. 2010;695:9–15.
151. Bouraoui 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* [Internet]. 2012 Feb;64(2):337–44. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=23132144&lang=es&site=ehost-live>
152. Lin D, Guo Y, Yi J, Kuang D, Li X, Deng H, et al. Occupational exposure to formaldehyde and genetic damage in the peripheral blood lymphocytes of plywood workers. *J Occup Health* [Internet]. 2013;55(4):284–91. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh/55/4/55_12-0288-OA/_pdf/-char/en
153. Peteffi GP, Da Silva LB, Antunes MV, Wilhelm C, Valandro ET, Glaeser J, et al. Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 2015 Oct 9 [cited 2018 Apr 26];32(10):1763–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971585>
154. Aydın S, Canpınar H, Ündeğer Ü, Güç D, Çolakoğlu M, Kars A, et al. Assessment of immunotoxicity and genotoxicity in workers exposed to low concentrations of formaldehyde. *Arch Toxicol* [Internet]. 2013 Jan 26 [cited 2018 Nov 21];87(1):145–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100157>
155. Costa S, Carvalho S, Costa C, Coelho P, Silva S, Santos LS, et al. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers

- exposed to formaldehyde. *Mutagenesis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2018 May 15];30(4):463–73. Available from: <https://academic.oup.com/mutage/article-lookup/doi/10.1093/mutage/gev002>
156. Zendejdel R, Vahabi M, Sedghi R. Estimation of formaldehyde occupational exposure limit based on genetic damage in some Iranian exposed workers using benchmark dose method. 2018;
 157. 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*. 2014;36(1):160–7.
 158. Costa S, Teixeira JP. Formaldehyde: Human exposure, metabolism and potential health effects. *Formaldehyde: Synthesis, Applications and Potential Health Effects*. 2015.
 159. Savage JRK. Classification and relationships of induced chromosomal structural changes. *Annot J Med Genet*. 1975;12:103–22.
 160. Jia X, Jia Q, Zhang Z, Gao W, Zhang X, Niu Y, et al. Effects of Formaldehyde on Lymphocyte Subsets and Cytokines in the Peripheral Blood of Exposed Workers. Fugmann SD, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 26 [cited 2018 Nov 21];9(8):e104069. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0104069>
 161. Shaham J, Bomstein Y, Gurvich R, Rashkovsky M, Kaufman Z. DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occup Environ Med*. 2003;60(6):403–9.
 162. Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Prista J, Gomes MC, Brito M. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde-The case of histopathology laboratories. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2011 [cited 2018 May 15];721(1):15–20. Available from: https://ac-els-cdn-com.ezproxy.unal.edu.co/S1383571811000155/1-s2.0-S1383571811000155-main.pdf?_tid=e50fc88b-150a-46d4-9c58-a7aa624f3874&acdnat=1526429303_f90144a4f78f755b5b3569c6229edca1
 163. WHO. *Air Quality Guidelines for Europe Second Edition*. 2010;1–287.
 164. Kautiainen A, Törnqvist M, Anderstam B, Vaca CE. In vivo hemoglobin dosimetry of malonaldehyde and ethene in mice after induction of lipid peroxidation. effects of membrane lipid fatty acid composition. *Carcinogenesis*. 1991 Jun;12(6):1097–102.

165. Carraro E, Gasparini S, Gilli G. Identification of a chemical marker of environmental exposure to formaldehyde. *Environ Res* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 14];80(2 Pt 1):132–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10092405/>
166. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Jan 14];28(3):625–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973674/>
167. Dafeng Lin¹, Yaojing Guo¹, Jihu Yi², Dan Kuang¹, Xiaohai Li¹, Huaxin Deng¹, et al. Occupational Exposure to Formaldehyde and Genetic Damage in the Peripheral Blood Lymphocytes of Plywood Workers. *J Occup Heal* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 15];55. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh/55/4/55_12-0288-OA/_pdf/-char/en
168. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Jan 14];659(1–2):93–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514568/>
169. IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF THE CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO HUMANS. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 88 - Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol [Internet]. 2006 [cited 2018 Sep 5]. Available from: <http://monographs>.
170. Szende B, Tyihák E. Effect of formaldehyde on cell proliferation and death. 2010;34:1273–82.
171. Bollati V, Baccarelli A, Hou L, Bonzini M, Fustinoni S, Cavallo D, et al. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *Cancer Res* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Feb 10];67(3):876–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283117/>
172. Aydın S, Canpınar H, Ündeğer Ü, Güç D, Çolakoğlu M, Kars A, et al. Assessment of immunotoxicity and genotoxicity in workers exposed to low concentrations of formaldehyde. *Arch Toxicol*. 2013;87(1):145–53.
173. 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* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Nov 21];36(8):852–7. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgv055>
174. Gallart MT. Interleuquinas y su papel en las respuestas inmunes. [cited 2022 Jan 19]; Available from: <https://www.esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136632.pdf>
175. Romanazzi V, Pirro V, Bellisario V, Mengozzi G, Peluso M, Pazzi M, et al. Science of the Total Environment 15-F 2t isoprostane as biomarker of oxidative stress induced by tobacco smoke and occupational exposure to formaldehyde in workers of plastic laminates. *Sci Total Environ* [Internet]. 2013;442:20–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.057>
176. Annesi-Maesano I, Dab W. Air pollution and the lung: Epidemiological approach. *Medecine/Sciences*. 2006;22(6–7):589–94.
177. Jones KH, York TP, Juusola J, Ferreira-Gonzalez A, Maes HH, Jackson-Cook C. Genetic and environmental influences on spontaneous micronuclei frequencies in children and adults: a twin study. *Mutagenesis* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Jan 19];26(6):745. Available from: </pmc/articles/PMC3198889/>
178. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol Lett* [Internet]. 2000 Mar 15 [cited 2022 Jan 20];112–113:357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720752/>
179. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006 Mar 10;160(1):1–40.
180. Dringen R, Brandmann M, Hohnholt MC, Blumrich EM. Glutathione-Dependent Detoxification Processes in Astrocytes. *Neurochem Res* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Jan 20];40(12):2570–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428182/>
181. Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie Award Lecture. Cyp2e1. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jan 21];35(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17020953/>
182. Ji Y, Tulin A V. The roles of PARP1 in gene control and cell differentiation. *Curr Opin Genet Dev*. 2010 Oct 1;20(5):512–8.

183. Dokal I. Fanconi's anaemia and related bone marrow failure syndromes. *Br Med Bull* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Jan 21];77–78(1):37–53. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/77-78/1/37/324287>
184. Hess CJ, Ameziane N, Schuurhuis GJ, Errami A, Denkers F, Kaspers GJL, et al. Hypermethylation of the FANCC and FANCL promoter regions in sporadic acute leukaemia. *Cell Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 21];30(4):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607065/>
185. Kottemann M, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*, 493(7432), 356–363 | 10.1038/nature11863. *Nature* [Internet]. 2013 Jan 17 [cited 2022 Jan 21];493(356). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325218/>
186. Brenneman MA, Weiss AE, Nickoloff JA, Chen DJ. XRCC3 is required for efficient repair of chromosome breaks by homologous recombination. *Mutat Res Repair*. 2000 Mar 20;459(2):89–97.
187. Just W, Zeller J, Riegert C, Speit G. Genetic polymorphisms in the formaldehyde dehydrogenase gene and their biological significance. *Toxicol Lett* [Internet]. 2011 Nov 30 [cited 2022 Jan 20];207(2):121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920416/>
188. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 20];30(7):1170–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403841/>