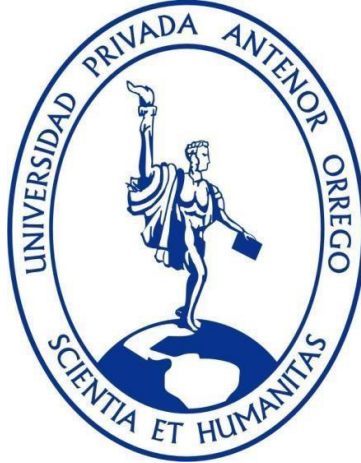


**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**ESCUELA POSGRADO**



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON  
MENCION EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE**

---

**Exposición ocupacional al formaldehído y riesgo de cáncer de pulmón:  
revisión sistemática y meta-análisis**

---

**Área de Investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**AUTOR:**

**Br. Plasencia del Aguila, Willy Gianfranco**

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Bardales Zuta, Victor Hugo

**Secretaria:** Espinoza Salcedo, María Victoria

**Vocal:** Anticona Carranza, Noé Christian Valeri

**ASESOR:**

**Dr. José Antonio, Caballero Alvarado**

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2023**

**Fecha de sustentación: 2023/09/14**

# EXPOSICIÓN OCUPACIONAL AL FORMALDEHÍDO Y RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	7%
2	<a href="http://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	5%
3	<a href="http://www.carm.es">www.carm.es</a> Fuente de Internet	4%
4	<a href="http://researchonline.lshtm.ac.uk">researchonline.lshtm.ac.uk</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://www.dguv.de">www.dguv.de</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://ruidera.uclm.es">ruidera.uclm.es</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="http://www.cancer.gov">www.cancer.gov</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="http://www.proteccioncivil.gob.mx">www.proteccioncivil.gob.mx</a> Fuente de Internet	1%
9	<a href="http://biblat.unam.mx">biblat.unam.mx</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo  
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

### **Declaración de originalidad**

Yo, *José Antonio Caballero Alvarado*, docente del Programa de Estudio de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Exposición ocupacional al formaldehído y riesgo de cáncer de pulmón: Revisión sistemática y meta-análisis", autor : *Willy Gianfranco Plasencia del Aguila*, fecha de sustentación : 14 de Septiembre del 2023, dejo constancia de lo siguiente:

- *El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 19 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 14 de septiembre del 2023.*
- *He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.*
- *Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.*

*Trujillo 18 de septiembre del 2023*

*Apellidos y nombres del asesor  
José Antonio Caballero Alvarado*

*DNI: 18886226  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>  
FIRMA*

*Dr. Caballero Alvarado, José  
Docente*



*Apellidos y nombres del autor  
Willy Gianfranco Plasencia del aguila  
DNI: 72843311  
FIRMA:*



## Índice

I. Introducción .....	1
II. Planteamiento de la Investigación	
2.1 Planteamiento del problema .....	2
2.2 Justificación .....	3
2.3 Objetivos.....	3
III. Metodología	
3.1 Diseño del estudio .....	4
3.2 Población .....	4
3.3 Operacionalización de Variables .....	5
3.5 Procedimientos y Técnicas.....	8
3.6 Plan de análisis de datos .....	8
3.7 Consideraciones éticas.....	9
IV. Resultados .....	10
V. Discusión .....	13
VI. Conclusiones .....	15
VII. Recomendaciones.....	15
VIII. Referencias Bibliográficas.....	16

## **Resumen**

**Objetivo:** Describir la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón mediante la síntesis de evidencia en la revisión sistemática y metaanálisis.

**Métodos:** Se realizó de una revisión sistemática. Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE son las bases de datos bibliográficas en las que se realizó la búsqueda. Se incluyeron todos aquellos trabajos que cumplieron con los siguientes criterios: 1) Estudios observacionales (cohorte o caso control); 2) Estudios que evaluaron la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón. Al inicio se obtuvo 336 estudios en diferentes bases de datos. Se aplicó una estrategia de búsqueda con palabras clave ("lung cancer") AND ("occupational exposure") AND (formaldehyde). La herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS) fue utilizada para la evaluación de riesgo de sesgo.

**Resultados:** Diez estudios se incluyeron en la revisión sistemática. Se encontró que el formaldehído aumenta la posibilidad de cáncer de pulmón comparado con el control (OR 2.95; IC95% 2.33-3.74;  $p=0.0001$ ).

**Conclusión:** Se encontró una fuerte asociación entre la exposición ocupacional al formaldehído y el riesgo de cáncer de pulmón.

**Palabras clave:** Formalheido, Cáncer de pulmón, Revisión sistemática, Meta-análisis

## Abstract

**Objective:** To describe the association of occupational exposure to formaldehyde on lung cancer risk by synthesizing evidence in systematic review and meta-analysis.

**Methods:** This is a systematic review. Pubmed, Scopus, Web of Science and EMBASE are the bibliographic databases in which the search was performed. All those studies that met the following criteria were included: 1) Observational studies (cohort or case control); 2) Studies that evaluated the association of occupational exposure to formaldehyde on the risk of lung cancer. At the beginning, 336 studies were obtained in different databases. A search strategy was applied with keywords ("lung cancer") AND ("occupational exposure") AND (formaldehyde). The NewcastleOttawa Scale (NOS) tool was used for risk of bias assessment.

**Results:** Ten studies were included in the systematic review. Formaldehyde was found to increase the likelihood of lung cancer compared to control (OR 2.95; 95%CI 2.33-3.74;  $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** A strong association was found between occupational exposure to formaldehyde and lung cancer risk.

**Keywords:** Formaldehyde, Lung cancer, Systematic review, Meta-analysis.

## 1. Introducción:

El subproducto del metabolismo oxidativo, el formaldehído (AF) es una sustancia química que se encuentra de forma natural en la atmósfera, en algunos alimentos y en los seres mamíferos (1). Como tal, se considera un contaminante omnipresente. Junto a estas fuentes, el AF también puede entrar en el medio ambiente como resultado de procesos de combustión o de la descomposición de ciertos hidrocarburos, como el metano (2).

Además, el AF es ampliamente utilizado en diversos procesos productivos debido a sus propiedades químico-físicas, entre ellos los de la industria alimentaria, la industria de materiales de construcción, la industria química (resinas, pinturas, etc.), la industria del mueble y del tratamiento de la madera, los laboratorios biomédicos, las salas de anatomía gruesa, la industria artesanal, etc. (3).

Por lo tanto, una variedad de actividades relacionadas con el trabajo afecta a la exposición al AF. Driscoll et al. examinaron la prevalencia y los patrones de exposición a 38 carcinógenos conocidos o sospechosos, entre los que se encuentra el AF, entre la población trabajadora australiana, utilizando datos del Estudio de Exposiciones en el Lugar de Trabajo de Australia (4).

Por lo tanto, es probable que el 2,5% de los trabajadores hayan estado expuestos al AF. Sus trabajos principales consistían en procesar paneles de aglomerado o de madera contrachapada para la construcción, el mantenimiento de edificios y el lijado de superficies antes de pintar, todo lo cual les exponía a esta sustancia química (5). Los bomberos, el personal médico y las esteticistas fueron los otros grupos de profesionales más expuestos (6).

También se ha encontrado FA en copisterías, jardines, clínicas veterinarias, laboratorios de embalsamamiento, lavanderías industriales, etc. El AF también se ha encontrado en los restaurantes al asar comidas y añadir salsas. Además, el AF suele estar presente en los entornos de los edificios, lo que supone un riesgo de exposición para todos los empleados que trabajan en interiores (7).

El AF se inhala principalmente durante la exposición, pero también puede absorberse a través de la piel o consumirse. Al reclasificar el AF del Grupo 2A (posiblemente cancerígeno para el ser humano) al Grupo 1 en 2004, el Centro

Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) consideró que había pruebas suficientes de su carcinogenicidad para las personas (cancerígeno para el ser humano) (8).

El CIIC confirmó que había pruebas epidemiológicas sustanciales de que el AF induce tumores nasofaríngeos, pruebas epidemiológicas insuficientes de una conexión causal con la leucemia y pruebas epidemiológicas limitadas para el cáncer de seno nasal en la monografía subsiguiente n.º 100 de 2012 (9). Sobre la base de pruebas suficientes tanto en seres humanos como en animales de laboratorio, el Reglamento 2015/491 de la UE exigió la reclasificación del AF de presunto carcinógeno a carcinógeno para los seres humanos en la categoría 1B (es decir, puede causar cáncer) (10).

Sin embargo, todos los datos científicos que apoyaban estas clasificaciones se descubrieron antes de 2005. Además, la mayoría de las investigaciones sobre la conexión entre el AF y el cáncer utilizaron pruebas in vitro para mostrar el impacto en las células cultivadas (11). Los investigadores han descubierto numerosas anomalías celulares, como cambios en el ADN y el ARN, la aparición de enlaces cruzados ADN-proteína, variaciones en la expresión de la proteína p53 y modificaciones de las histonas. Sin embargo, la investigación epidemiológica no ha podido respaldar este vínculo. Además, varios estudios anteriores analizaron la asociación entre la exposición al AF en el trabajo y el desarrollo de determinados tumores malignos, llegando a menudo a conclusiones contradictorias (4).

Sin embargo, aparte de un estudio que se publicó hace 15 años y que no encontró un exceso de riesgo apreciable para los cánceres de la cavidad oral y la faringe, los senos paranasales y la cavidad nasal, la nasofaringe y el pulmón, no ha habido ninguna revisión sistemática reciente que haya examinado la conexión entre la exposición laboral al AF y la aparición de cáncer (12).

Según los estudios epidemiológicos de la IARC publicados después de 1995, existen pruebas contradictorias sobre la carcinogenicidad de la exposición profesional al polvo de madera (13). El patrón contradictorio de dosis-respuesta (fuerte relación entre el cáncer de nasofaringe con baja intensidad y una exposición de corta duración) y la evidencia poco común en el cáncer de pulmón son algunos hallazgos paradójicos que han proporcionado oportunidades para



que nuevos estudios recapitulen la carcinogenicidad plausible con pruebas más sólidas.

Los componentes químicos naturales, como los conservantes de la madera, los barnices, los posibles efectos compuestos causados por una exposición complicada al formaldehído y otros factores de confusión están presentes en la madera (14). Es natural suponer que los resultados anteriores pueden haber sido sobreestimados porque ha habido una deficiencia significativa en la falta de datos relativos a la evaluación cuantitativa de la exposición y los casos de cáncer. Estos datos son necesarios para poder detectar adecuadamente los riesgos excesivos.

La mayoría de los seres vivos y el medio ambiente contienen formaldehído como producto natural. Además, tiene una larga historia de uso en soluciones acuosas como conservante y desinfectante (15). Más recientemente, se ha utilizado en una serie de aplicaciones industriales, como la creación de productos químicos y adhesivos y aglutinantes para madera, plástico, textiles y cuero (16).

La exposición a altas cantidades de formaldehído provoca carcinomas de células escamosas de la cavidad nasal en ratas, pero no en ratones o hámsteres, según los estudios realizados en animales de experimentación (12). Además, los estudios en animales demostraron que, dado que el formaldehído es altamente reactivo y se degrada rápidamente a nivel local, es poco probable que otros órganos, además del sistema respiratorio, sean objetivos de un efecto cancerígeno (17).

Numerosos estudios epidemiológicos han examinado la posible relación entre la exposición al formaldehído y un mayor riesgo de desarrollar cáncer en las personas. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) los ha examinado en tres monografías sucesivas, clasificando el formaldehído como "probablemente cancerígeno para los seres humanos" debido a un mayor riesgo de cáncer nasofaríngeo (18). La evaluación más reciente del IARC determinó que hay pruebas de que el formaldehído causa cáncer de nasofaringe y lo clasificó como "carcinógeno para los humanos". El grupo de trabajo también llegó a la conclusión de que las pruebas de leucemia son sólidas pero insuficientes, mientras que las pruebas de malignidad sinonasal son débiles (19).

Sin embargo, dado que el exceso de riesgo de cáncer nasofaríngeo se limitó a un único estudio de cohortes de trabajadores de la industria en una única instalación, una revisión independiente de las pruebas epidemiológicas sobre el formaldehído y el riesgo de cáncer planteó algunas dudas sobre la asociación causal entre el formaldehído y el riesgo de cáncer nasofaríngeo (14). Los estudios sobre patólogos, anatomistas, embalsamadores y otros profesionales expuestos al formaldehído han detectado un cierto aumento del riesgo de leucemia, aunque las pruebas de la relación entre la exposición al formaldehído y la leucemia siguen siendo tenues (15).

## **2. Enunciado del problema:**

¿Cuál es la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón?

## **3. Objetivos:**

### **3.1. Objetivo general:**

Describir la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón mediante la síntesis de evidencia en la revisión sistemática.

### **3.2. Objetivos específicos:**

- Describir las características de los estudios que evaluaron la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios que evaluaron la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón que sean incluidos en la revisión sistemática.

#### 4. Hipótesis:

##### Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>):

- Existe una asociación significativa de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón.

##### Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):

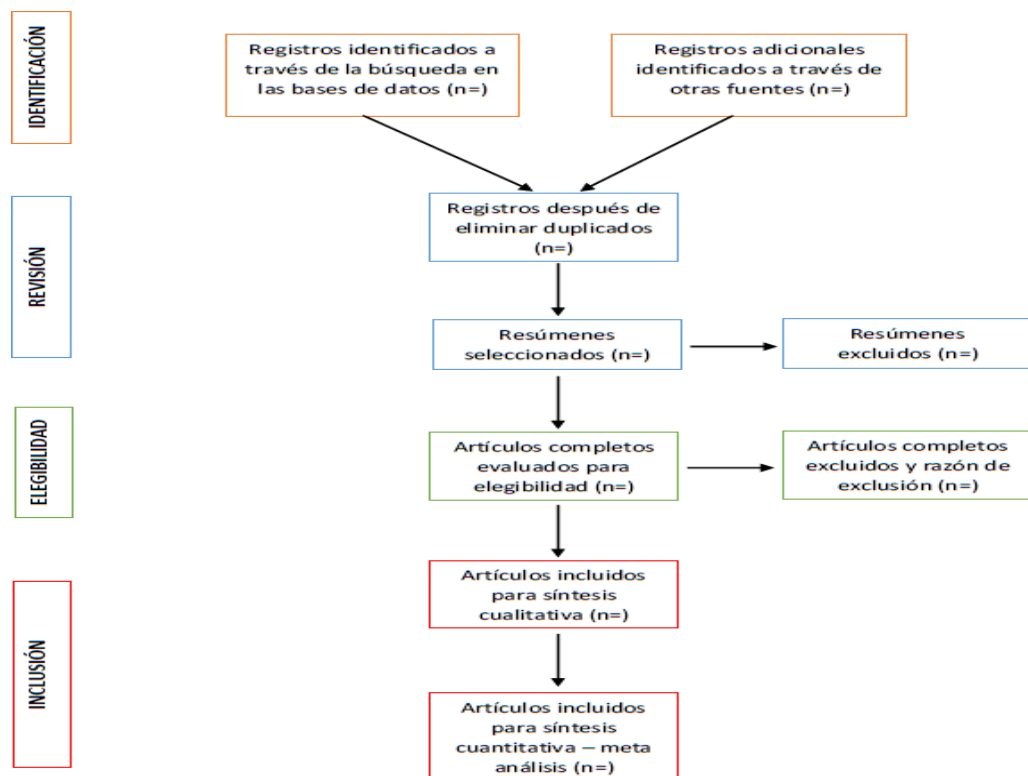
- No existe una asociación significativa de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón.

#### 5. Material y método:

##### 5.1.1. Tipo y Diseño de Investigación:

Se trata de una revisión sistemática, con el objetivo de evaluar la asociación de la exposición ocupacional al formaldehído en el riesgo de cáncer de pulmón. Esta revisión se informó de acuerdo con los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y meta análisis (PRISMA-2020).

##### 5.1.2. Esquema del diseño: Diagrama PRISMA para la selección de estudios.



## **5.2. Población, muestra y muestreo**

### **5.2.1. Fuente de Datos:**

Las bases de datos bibliográficas donde se efectuó la consulta fueron Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE. Se llevó a cabo esta búsqueda hasta el 29 de Marzo de 2023, considerando frases clave, MESH en Pubmed y los tesauros Emtree en Scopus y Embase.

Para cada una de estas bases, se implementó un método específico de búsqueda. Se emplearon combinaciones de palabras clave, tales como ("lung cancer") AND ("occupational exposure") AND (formaldehyde). No se establecieron restricciones relacionadas con el idioma o la fecha de publicación.

Adicionalmente, se efectuaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios relevantes y en los artículos revisados para identificar otros estudios que pudieran ser adecuados. También se recurrió a servicios de preimpresión como "medrxiv" y a Google Scholar para explorar la literatura no convencional.

### **5.2.2. Criterios de elegibilidad:**

En este estudio, se tomaron en cuenta aquellos trabajos que satisficieron las siguientes condiciones: 1) Fueron estudios observacionales (ya sea de cohorte o caso control); 2) Investigaron la relación entre la exposición laboral al formaldehído y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Por otro lado, se excluyeron los estudios que correspondían a: resúmenes presentados en congresos, revisiones sistemáticas, revisiones descriptivas y cartas dirigidas al editor.

### **5.2.3. Selección de estudios:**

Se transfirieron todos los títulos y resúmenes recabados de la búsqueda en línea al software EndNote 20, eliminando los duplicados. Durante la fase inicial de selección, los autores evaluaron los títulos y resúmenes originados de las consultas electrónicas, aplicando los criterios de inclusión y exclusión a cada uno de los resultados. Posteriormente, se accedió a los textos completos de los estudios previamente filtrados y se valoraron siguiendo los criterios de inclusión, detallando las razones para omitir ciertos estudios. Aquellos trabajos que se juzgaron relevantes fueron incorporados en la revisión sistemática y se inició la extracción de datos. En caso de diferencias

o conflictos, se buscaba la orientación del asesor para alcanzar un acuerdo..

#### **5.2.4. Variables de factor y desenlace:**

La variable de factor que se identificó entre los estudios fue la exposición al formaldehído, mientras que la variable de desenlace fue el riesgo de cáncer de pulmón.

#### **5.2.5. Extracción de datos:**

Dos autores, de manera autónoma, recolectaron datos de cada investigación utilizando un formato preestablecido en hojas de cálculo de Excel. Frente a cualquier diferencia de criterio, se buscó la opinión del asesor. De cada estudio se recabó la siguiente información: autores, año de edición, nación de origen, clase de investigación, cantidad de participantes y resultados primarios y secundarios.

#### **5.2.6. Análisis de riesgo y sesgo:**

Dos investigadores (WFPA y WBE) analizaron el riesgo de sesgo de manera autónoma utilizando la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS). Las discrepancias se dirimieron a través del diálogo con un tercer especialista. La clasificación del NOS por dominio y estudio se indicó como bajo o alto.

#### **5.2.7. Meta-análisis:**

Se recurrió a modelos de efectos aleatorios con la corrección de Hartung-Knapp para el modelo de efectos aleatorios y al método de inversión de la varianza para todos los meta-análisis realizados. Las consecuencias de la exposición al formaldehído se presentaron como OR con intervalos de confianza del 95% (95% CIs) para los resultados binarios en las investigaciones observacionales analizadas. La heterogeneidad entre las investigaciones se determinó con la métrica I<sup>2</sup>: 0-30% representaba heterogeneidad baja, 30-60% moderada y >60% alta.

### **5.6. Aspectos éticos**

Dado que esta investigación es de carácter secundario, se prevé obtener la dispensa adecuada del Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, ya que no involucra a una población en situación de vulnerabilidad.

## 6. RESULTADOS

### Selección de los estudios

De los 336 estudios encontrados en las diferentes bases de datos, se eliminaron 132 estudios duplicados. De los 204 artículos restantes, 190 se eliminaron en función del título y resumen, mientras que 14 estudios restantes se evaluaron a texto completo. Finalmente, diez estudios se incluyeron en la revisión sistemática y metaanálisis(Figura 1).

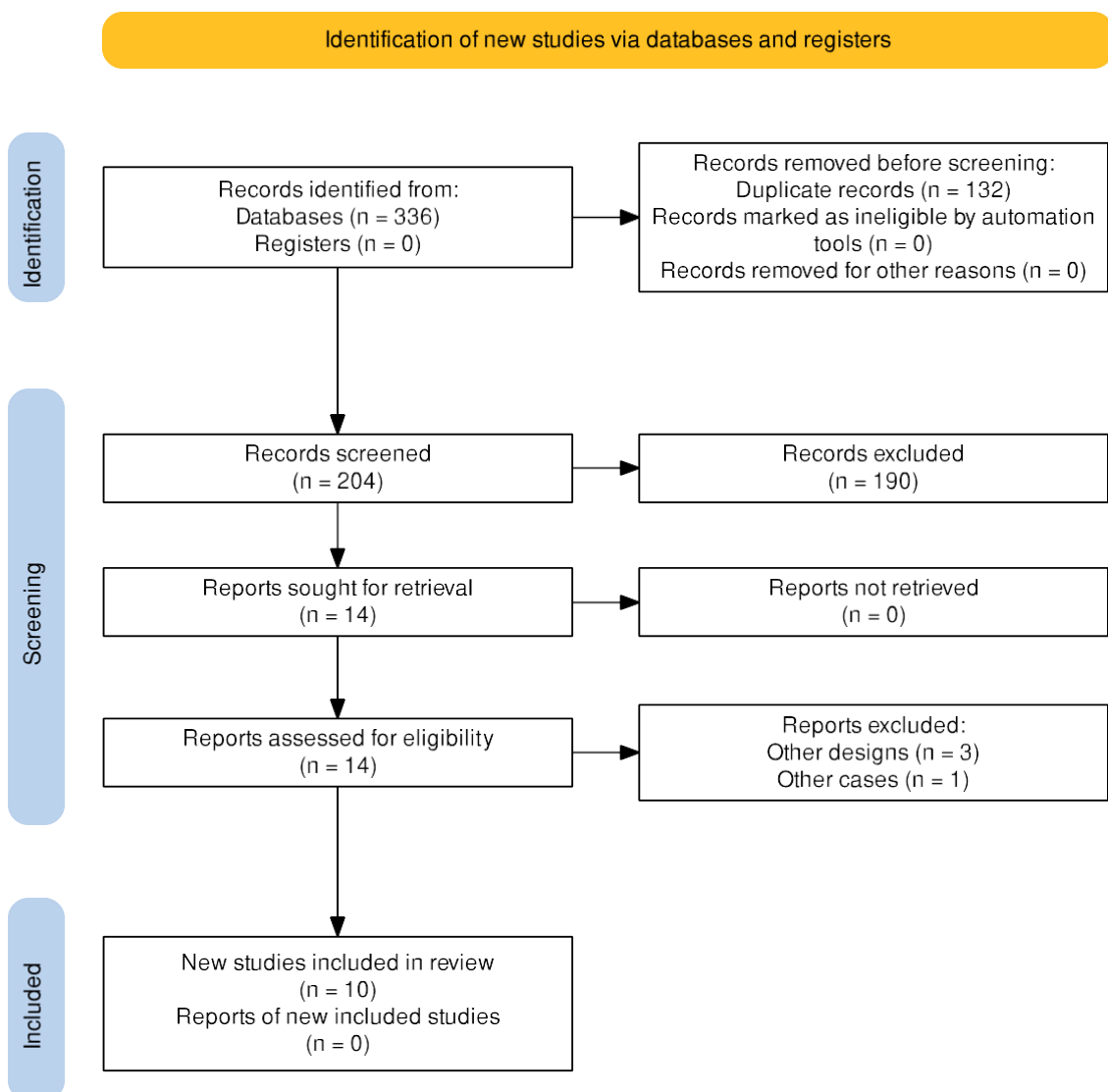


Figura 1. Selección de los estudios

### **Características de los estudios incluidos**

Los diez estudios incluidos fueron caso control. Los estudios fueron publicados entre 1986 hasta el 2014, en países como Reino Unido (Coggon et al,2014), Estados Unidos (Chiazze et al,1993)(Brownson et al,1993)(Bond et al, 1986)(Chiazze et al,1997), Dinamarca (Kjærheim et al,2002), Uruguay (De Stefani et al,2005), Canadá (Mahboubi et al,2013)(Gérin et al, 1989) y Finlandia (Partanen et al,1990). Se reportó un total de 11573 participantes, provenientes de industrias de fibra de vidrio, textil, geológica, química, alimentaria y personal de salud. Todos los estudios evaluaron cáncer de pulmón y de vías respiratorias (Tabla 1).

**Tabla 1. Características de los estudios incluidos**

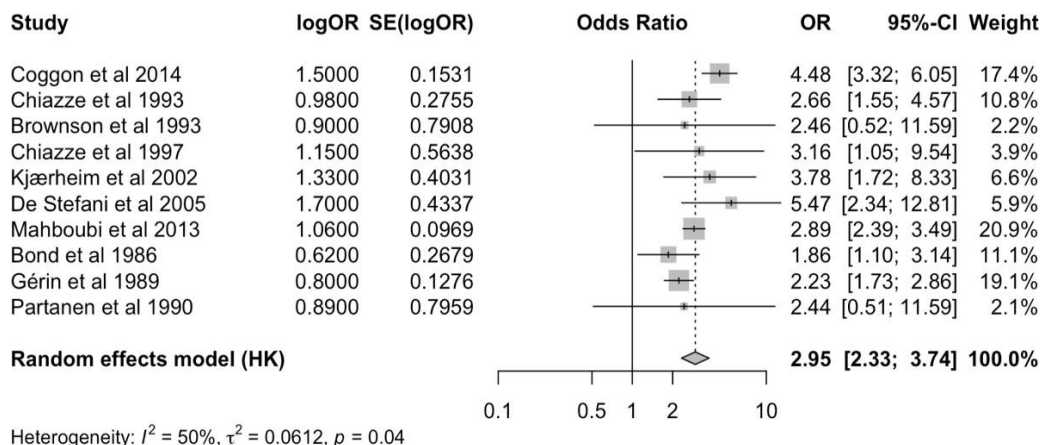
<b>Autor, año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tipo de trabajo</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>#Participantes</b>	<b>Efecto reportado</b>	<b>Tipo de cáncer</b>
Coggon et al, 2014	Reino Unido	Caso control	Personal de salud	1975-1979	768: 296 casos 472 controles	OR 1.5 (1.2-1.8)	Cáncer de pulmón y vías respiratorias altas (C34)
Chiazze et al, 1993	Estados Unidos	Caso control	Industria de fibra de vidrio	1940-1962	525: 162 casos 363 controles	OR 0.98 (0.58-1.66)	Cáncer de pulmón (C34.90)
Brownson et al, 1993	Estados Unidos	Caso control	Diversa	1986-1991	1450: 429 casos 1021 controles	OR 0.9 (0.2-3.3)	Cáncer de pulmón (C34.90)
Chiazze et al, 1997	Estados Unidos	Caso control	Industria de fibra de vidrio	1951-1991	166: 45 casos 121 controles	OR 1.15 (0.49-2.70)	Cáncer de pulmón (C34.90)
Kjærheim et al, 2002	Dinamarca	Caso control	Producción de lana de roca	1971-1996	641: 132 casos 509 controles	OR 1.33 (0.76-2.34)	Cáncer de pulmón (C34.90)
De Stefani et al, 2005	Uruguay	Caso control	Diversa	1994-2000	97: 32 casos 65 controles	OR 1.7 (1.1-2.8)	Cáncer de pulmón (C34.90)
Mahboubi et al, 2013	Canada	Caso control	Textil	1996-2002	2060 casos 2046 controles	OR 1.06 (0.89-1.27)	Cáncer de pulmón (C34.90)



Bond et al, 1986	Estados Unidos	Caso control	Industria química	1944-1980	308 casos 588 controles	OR 0.62 (0.29-1.34)	Cáncer de pulmón (C34.90)
Gérin et al, 1989	Canada	Caso control	Diversa	1979-1985	857 casos 1523 controles	OR 0.8 (0.6-1.1)	Cáncer de pulmón (C34.90)
Partanen et al, 1990	Finlandia	Caso control	Industria alimentaria	1957-1987	136 casos 408 controles	OR 0.89 (0.24-3.36)	Cáncer de pulmón (C34.90)

## Efecto del formaldehído en el cáncer de pulmón

El formaldehído aumenta la posibilidad de cáncer de pulmón comparado con el control (OR 2.95; IC95% 2.33-3.74;  $p=0.0001$ ).



## Evaluación de riesgo de sesgo

De los 10 estudios evaluados, se encontró un estudio con alto riesgo de sesgo enfocado en el proceso de selección, comparabilidad y exposición. Los nueve estudios restantes tuvieron una conclusión de sesgo de bajo riesgo (tabla 2).

Estudios	Selección	Comparabilidad	Exposición	Conclusión
Coggon et al, 2014	★	★	★	Alto riesgo
Chiazze et al, 1993	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Brownson et al, 1993	★★★★	★★	★★★	Bajo riesgo
Chiazze et al, 1997	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Kjærheim et al, 2002	★★★★	★★	★★★	Bajo riesgo
De Stefani et al, 2005	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Mahboubi et al, 2013	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Bond et al, 1986	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Gérin et al, 1989	★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Partanen et al, 1990	★★★★	★★	★★	Bajo riesgo

## 7. DISCUSIÓN:

El vínculo entre la exposición al formaldehído en el ámbito laboral y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón ha sido objeto de debate por años. Nuestro meta-análisis evidencia una fuerte relación entre la exposición ocupacional al formaldehído y un aumento considerable en la propensión a sufrir cáncer de pulmón. Concretamente, un OR de 2.95 indica que los individuos que están en contacto con el formaldehído en su trabajo tienen un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar esta enfermedad en comparación con los que no lo están.

Este descubrimiento respalda y amplía las investigaciones anteriores sobre la conexión entre la exposición al formaldehído y el peligro de cáncer en los pulmones. En 2006, el Grupo de Trabajo de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ya había clasificado al formaldehído como un agente carcinógeno para los humanos (Grupo 1), apoyándose en pruebas sólidas de su potencial para provocar leucemia y cáncer de nasofaringe en humanos [20]. Nuestros resultados reafirman y sostienen esta clasificación, subrayando una relación positiva entre la exposición al formaldehído y el peligro de contraer cáncer pulmonar.

Los diez estudios caso-control incluidos en este meta-análisis fueron publicados entre 1986 y 2014 y procedían de diversas regiones geográficas, lo que sugiere que estos hallazgos son aplicables a nivel mundial. Las muestras de estos estudios provienen de una amplia gama de industrias, incluyendo fibra de vidrio, textil, geológica, química, alimentaria y personal de salud. Este hallazgo concuerda con la evidencia previa que sugiere que los trabajadores en ciertas industrias con alta exposición a formaldehído, como la industria textil y química, tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón [21].

Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados no son definitivos. Existen muchos factores que pueden contribuir al desarrollo del cáncer de pulmón, incluyendo el tabaquismo, la exposición al asbesto, la contaminación del aire y la predisposición genética [22]. Los estudios individuales incluidos en este meta-análisis no siempre ajustaron estos factores de confusión, lo que podría haber influido en los resultados. Por tanto, sería útil que futuras investigaciones se centraran en el ajuste de estos factores para determinar el verdadero impacto del formaldehído en el riesgo de cáncer de

pulmón.

Además, también es posible que exista un sesgo de publicación en este campo de investigación. Es conocido que los estudios con resultados negativos tienen menos probabilidades de ser publicados que aquellos con resultados positivos [23]. Por lo tanto, es posible que el tamaño del efecto encontrado en este meta-análisis esté inflado debido a la ausencia de estudios con resultados no significativos.

Este meta-análisis también se limita a los estudios caso-control, lo que significa que no podemos establecer una relación causal definitiva entre la exposición al formaldehído y el cáncer de pulmón. Los estudios caso-control pueden ser propensos a sesgos retrospectivos y a la confusión por factores de riesgo. Sería útil realizar estudios de cohorte prospectivos para confirmar nuestros hallazgos y establecer una relación causal [24].

Otra limitación que debe ser considerada es la variabilidad en la medición de la exposición al formaldehído en los diferentes estudios. Aunque todos los estudios incluidos evaluaron la exposición al formaldehído, el método de medición de la exposición varió, y la precisión de las medidas de la exposición al formaldehído puede haber variado entre los estudios. Esta heterogeneidad puede influir en los resultados y dificultar la comparación y combinación de los estudios [25]. Para mejorar la calidad de la investigación futura, se necesita una estandarización en la medición de la exposición al formaldehído.

Cabe resaltar que nuestras conclusiones poseen una relevancia considerable para el ámbito de la salud pública. El formaldehído es un compuesto químico ampliamente empleado en diversos sectores industriales, por lo que numerosos trabajadores están potencialmente expuestos a él en sus ambientes laborales. El hecho de reconocer la exposición al formaldehído como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón insinúa la necesidad de establecer medidas de protección para los empleados. Estas acciones podrían comprender la adopción de controles técnicos para minimizar la exposición al formaldehído, la promoción del uso de indumentaria de protección adecuada y la capacitación de los trabajadores acerca de los peligros relacionados con dicha exposición [26].

Asimismo, estas conclusiones podrían influir en las directrices de salud laboral. En la actualidad, la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos (OSHA) determina un límite de exposición al formaldehído de 0.75 partes por millón en un promedio ajustado por un periodo laboral de 8 horas. Debido a la marcada relación entre la exposición al formaldehído y el cáncer de pulmón evidenciada en este meta-análisis, podría ser imperativo reconsiderar dichos parámetros de exposición [27].

### **Implicaciones y recomendaciones para la práctica y la investigación futura:**

Aunque no se ha encontrado una relación significativa entre la exposición laboral al formaldehído y el cáncer de pulmón en los estudios de otras revisiones sistemáticas y meta-análisis, es crucial señalar que no podemos negar totalmente un eventual efecto cancerígeno del formaldehído. Es imperativo continuar con las investigaciones sobre esta relación para lograr un entendimiento más claro sobre los potenciales peligros para la salud.

Dada la prevalencia de la exposición laboral al formaldehído en distintos ámbitos de trabajo, es esencial adoptar estrategias preventivas para disminuir la exposición de los trabajadores a este compuesto químico. Medidas como una correcta ventilación, el uso de equipo de protección adecuado y seguir prácticas higiénicas óptimas pueden contribuir a reducir la exposición al formaldehído y, por consiguiente, los riesgos relacionados.

En relación con futuras investigaciones, sería beneficioso realizar estudios de cohortes prospectivos a largo plazo para determinar con mayor exactitud la correlación entre la exposición laboral al formaldehído y el cáncer pulmonar. Es vital que estos estudios dispongan de una muestra de tamaño adecuado, un seguimiento extenso y una meticulosa evaluación de la exposición al compuesto. De igual forma, se podrían emplear métodos más avanzados, como la evaluación de biomarcadores, para analizar la reacción biológica ante la exposición al formaldehído y su potencial vinculación con el cáncer de pulmón.

## CONCLUSIONES

- Este meta-análisis identificó una correlación contundente entre la exposición laboral al formaldehído y el incremento del riesgo de cáncer pulmonar. Estas conclusiones refuerzan la designación del formaldehído como un carcinógeno para humanos por la IARC y enfatizan la importancia de salvaguardar a los trabajadores de la exposición a esta sustancia.
- No obstante, es esencial continuar con más estudios para ratificar estos descubrimientos y establecer la conexión causal. Además, es crucial considerar otros factores de riesgo relacionados con el cáncer pulmonar en investigaciones futuras y en las estrategias de salud laboral.

## 8. Referencias bibliográficas:

1. Protano C, Buomprisco G, Cammalleri V, Pocino RN, Marotta D, Simonazzi S, et al. The Carcinogenic Effects of Formaldehyde Occupational Exposure: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1). doi:10.3390/cancers14010165
2. Moayedi-Nia S, Pasquet R, Siemiatycki J, Koushik A, Ho V. Occupational Exposures and Lung Cancer Risk - An Analysis of the CARTaGENE Study. *J Occup Environ Med*. 2022;64(4):295-304. doi:10.1097/JOM.0000000000002481.
3. da Silva AMC, Soares MR, Silva NA, Correa MLM, Machado JMH, Pignati WA, et al. Environmental and occupational exposure among cancer patients in Mato Grosso, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2022;25. doi:10.1590/1980-549720220018.supl.1.
4. Carey RN, Reid A, Darcey E, Si S, Fritschi L, Hutchings SJ, et al. The future excess fraction of occupational cancer among those exposed to carcinogens at work in Australia in 2012. *Cancer Epidemiol*. 2017;47:1-6. doi:10.1016/j.canep.2016.12.009
5. Coggon D. Estimating population burdens of occupational disease. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 2022;48(2):83-5. doi:10.5271/sjweh.4007
6. Xu M, Ho V, Siemiatycki J. Role of occupational exposures in lung cancer risk among women. *Occupational and Environmental Medicine*. 2021;78(2):98-104. doi:10.1136/oemed-2020-106470
7. Marant Micallef C, Charvat H, Houot MT, Vignat J, Straif K, Paul A, et al. Estimated number of cancers attributable to occupational exposures in France in 2017: an update using a new method for improved estimates. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2021. doi:10.1038/s41370-021-00353-1
8. Driscoll T, Rushton L, Hutchings SJ, Straif K, Steenland K, Abate D, et al. Global and regional burden of disease and injury in 2016 arising from occupational exposures: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occupational and Environmental Medicine*. 2020;77(3):151-9. doi:10.1136/oemed-2019-106012
9. Hosseini B, Hall AL, Zendehdel K, Kromhout H, Onyije FM, Moradzadeh R, et al. Occupational exposure to carcinogens and occupational epidemiological cancer studies in iran: A review. *Cancers*. 2021;13(14). doi:10.3390/cancers13143581
10. Charbotel B, Fervers B, Droz JP. Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(2):99-134. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.004
11. Li N, Zhai Z, Zheng Y, Lin S, Deng Y, Xiang G, et al. Association of 13 Occupational Carcinogens in Patients With Cancer, Individually and Collectively, 1990-2017. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2037530. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.37530
12. Golden R, Pyatt D, Shields PG. Formaldehyde as a potential human leukemogen: An assessment of biological plausibility. *Critical Reviews in Toxicology*. 2006;36(2):135-53. doi:10.1080/10408440500533208
13. Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf NB, Caldwell JC, Carreón T, et al. Research recommendations for selected IARC-classified agents. *Environ Health Perspect*. 2010;118(10):1355-62. doi:10.1289/ehp.0901828



14. Nielsen GD, Wolkoff P. Cancer effects of formaldehyde: A proposal for an indoor air guideline value. *Archives of Toxicology*. 2010;84(6):423-46. doi:10.1007/s00204-010-0549-1
15. Bosetti C, McLaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La Vecchia C. Formaldehyde and cancer risk: A quantitative review of cohort studies through 2006. *Ann Oncol*. 2008;19(1):29-43. doi:10.1093/annonc/mdm202
16. Davis ME, Blicharz AP, Hart JE, Laden F, Garshick E, Smith TJ. Occupational exposure to volatile organic compounds and aldehydes in the U.S. trucking industry. *Environ Sci Technol*. 2007;41(20):7152-8. doi:10.1021/es071041z
17. El Far M, El Naggat M, Elkhawaga OAY, Yahya R, Allam A, Khalifa A. Carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, and prostate-specific antigen in the sera of industrial workers exposed to phenol, formaldehyde, urea, and mixed vapors. *Inhalation Toxicology*. 2006;18(13):1041-6. doi:10.1080/08958370600904603
18. Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: An update. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004;61(3):193-200. doi:10.1136/oem.2003.007476
19. Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. Upper airway cancer, Myeloid Leukemia, and other cancers in a cohort of British Chemical workers exposed to formaldehyde. *American Journal of Epidemiology*. 2014;179(11):1301-11. doi:10.1093/aje/kwu049
20. International Agency for Research on Cancer (IARC). (2006). Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 88, 39-325
21. Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.B., Blair, A. (2003). Mortality from Solid Cancers among Workers in Formaldehyde Industries. *American Journal of Epidemiology*, 157(12), 1117-1130
22. Field, R.W., Withers, B.L. (2012). Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clinics in Chest Medicine*, 33(4), 681-703
23. Easterbrook, P.J., Gopalan, R., Berlin, J.A., Matthews, D.R. (1991). Publication bias in clinical research. *The Lancet*, 337(8746), 867-872
24. Grimes, D.A., Schulz, K.F. (2002). Bias and causal associations in observational research. *The Lancet*, 359(9302), 248-252
25. Kauppinen, T., Vincent, R., Liukkonen, T., Grzebyk, M., Kauppinen, A., Welling, I., Arezes, P., Black, N., Bochmann, F., Campelo, F., Costa, M., Elsigan, G., Goerens, R., Kikemenis, A., Kromhout, H., Miguel, A.S., Mirabelli, D., McEneaney, R., Pesch, B., Plato, N., Schlünssen, V., Schulze, J., Sonntag, R., Verougstraete, V., De Vicente, M.A., Wolf, J., Zimmermann, M., Husgafvel-Pursiainen, K., Savolainen, K. (2006). Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Annals of Occupational Hygiene*, 50(6), 549-561

26. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). (1992). Occupational exposure to formaldehyde: Final rule. Federal Register, 57(102), 22290-22328

27. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). (2012). Annotated PELs. Occupational Safety and Health Administration. Recuperado el 6 de Junio de 2023, de <https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/tablez-2>.

ANEXO 1:

Estrategia de búsqueda por base de datos

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA	RESULTADOS
	<p>#1= ("Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms, Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm, Lung" OR "Neoplasms, Pulmonary" OR "Neoplasm, Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer, Lung" OR "Cancers, Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer, Pulmonary" OR "Cancers, Pulmonary" OR "PulmonaryCancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung")</p> <p>#2= ("Occupational Exposure" OR "Exposure, Occupational" OR "Exposures, Occupational" OR "Occupational Exposures")</p> <p>#3= (Formaldehyde OR Oxomethane OR Methanal OR Formol OR Formalin)</p>	44
Scopus	<p>#1= TITLE-ABS-KEY("Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms, Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm, Lung" OR "Neoplasms, Pulmonary" OR "Neoplasm, Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer, Lung" OR "Cancers, Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer, Pulmonary" OR "Cancers, Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung")</p> <p>#2= TITLE-ABS-KEY ("Occupational Exposure" OR "Exposure, Occupational" OR "Exposures, Occupational" OR "Occupational Exposures")</p> <p>#3= TITLE-ABS-KEY (Formaldehyde OR Oxomethane OR Methanal OR Formol OR Formalin)</p>	131
Web of Science	<p>#1= ("Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms, Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm, Lung" OR "Neoplasms, Pulmonary" OR</p>	56

	<p>“Neoplasm, Pulmonary” OR  “Pulmonary Neoplasm” OR “Lung  Cancer” OR “Cancer, Lung” OR  “Cancers, Lung” OR “Lung Cancers”  OR “Pulmonary Cancer” OR  “Cancer, Pulmonary” OR “Cancers,  Pulmonary” OR “PulmonaryCancers”  OR “Cancer of the Lung” OR “Cancer  of Lung”)</p> <p>#2= (“Occupational Exposure” OR  “Exposure, Occupational” OR  “Exposures, Occupational” OR  “Occupational Exposures”)</p> <p>#3= (Formaldehyde OR  Oxomethane OR Methanal OR  Formol OR Formalin)</p>	
Embase	<p>#1= 'lung tumor'/exp OR 'lung tumor'</p> <p>#2= 'occupational exposure'</p> <p>#3= 'formaldehyde'</p>	105