

Artículo de Revisión

Exposición ocupacional al formaldehído y sus efectos sobre el sistema nervioso central

Occupational exposure to formaldehyde and its effects on the central nervous system

Sánchez-Zavaleta Viridiana¹, Mateos-Moreno Alejandro¹, Martínez-Díaz Jorge Antonio¹, Aranda-Abreu Gonzalo Emiliano², Herrera-Covarrubias Deissy², Coria-Ávila Genaro Alfonso², Suarez-Medellín Jorge Manuel², Manzo-Denes Jorge², Hernández-Aguilar María Elena^{2*}

¹Doctorado en investigaciones cerebrales. Universidad Veracruzana, Veracruz, México. ²Centro en investigaciones cerebrales. Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Recibido: 04 de julio de 2018

Aceptado: 28 de noviembre de 2018

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2018/22/22.html

Resumen

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) clasifica al formaldehído como un carcinógeno de tipo I. Existe evidencia que indica que, aquellas personas que están expuestas en sus centros de trabajo a grandes concentraciones de este compuesto tienen una mayor probabilidad de padecer cáncer nasofaríngeo y pulmonar, así como leucemia mieloide. También se ha relacionado con efectos neurotóxicos post-exposición a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Los sujetos que se encuentran en contacto con este compuesto podrían no solo estar en constante riesgo de desarrollar cáncer, sino también de presentar daños cognitivos como la pérdida de memoria o desarrollar alguna demencia como el Alzheimer. Dados estos antecedentes, el objetivo principal de esta revisión, es reunir las evidencias que actualmente existen con respecto a la posible relación entre la exposición al formaldehído en el entorno laboral y el daño al SNC.

Palabras clave: Formaldehído, Neurotoxicidad, Memoria.

Abstract

The International Agency for Research on Cancer classifies formaldehyde as a type I carcinogen, people whose work centers are exposed to high concentrations of this compound are more likely to develop nasopharyngeal, lung cancer, and myeloid leukemia. At present, it has also been associated with post-exposure neurotoxic effects therefore those in contact with it are not only at constant risk of developing cancer, but also may develop cognitive impairments such as memory loss and dementia such as Alzheimer's. The main purpose of this review is to gather current evidence regarding the possible relationship between exposure to formaldehyde in the workplace and damage to the central nervous system.

Keywords: Formaldehyde, Neurotoxicity, Memory.

* Correspondencia: Dra. María Elena Hernández Aguilar. Av. Médicos y Odontólogos s/n, Unidad del Bosque, Xalapa, Veracruz, México. C.P. 91010, Tel: 52 (228) 8 418900 ext. 16307. E-mail: elenahernandez@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



1. Introducción

El formaldehído es un compuesto químico altamente volátil y flamable ampliamente utilizado a nivel industrial como auxiliar en el procesamiento de plásticos, ropa, madera, papel y fertilizantes agrícolas, entre otros productos.^{1,2} Debido a que posee la característica de ser un excelente fijador y preservador de tejidos, también es empleado en el campo de la medicina, tanto en laboratorios de anatomía patológica y en la industria farmacéutica, así como en la investigación, en donde se utiliza como un agente conservador.^{3,4}

Diversos organismos de salud, como la IARC, catalogan al formaldehído como un carcinógeno tipo I, debido a que existen evidencias que lo vinculan con el desarrollo de cáncer de pulmón, nasofaríngeo y probablemente de leucemia mieloide.⁵ Por otra parte, diversos estudios han mostrado que este compuesto tiene un efecto neurotóxico que se ha relacionado con el desarrollo de problemas cognitivos. En humanos y en modelos animales que han sido expuestos a este compuesto químico, se ha encontrado que aumenta el riesgo de desarrollar demencias como el Alzheimer.⁶⁻¹⁰ Es por ello, que, en esta revisión, se discuten hallazgos clínicos y experimentales que muestran que la exposición al formaldehído, en el medio laboral, está relacionado con daños al SNC.

2. Características fisicoquímicas del formaldehído y su metabolismo en los seres vivos

El formaldehído o metanal (CH_2O), es un compuesto químico orgánico, volátil, de alta reactividad y de olor fuerte e irritante. Pertenece a la familia de los aldehídos y se encuentra en estado gaseoso a presión y temperatura ambiente; también se presenta en solución acuosa y es conocido como formalina.^{1,11,12} Se puede encontrar de manera natural en algunos alimentos como el café, el bacalao y la carne de aves, así como en el aire contaminado, como resultado de la descomposición de diversos materiales orgánicos.^{13,14} Además de estar presente de forma exógena (medio ambiente), también se produce de manera endógena en los seres vivos, debido a que todas las células lo sintetizan y lo liberan continuamente.^{6,15,16} En condiciones fisiológicas el

formaldehído se localiza en los compartimentos intracelulares, tales como núcleo, citoplasma, mitocondrias, retículo endoplásmico y membrana celular, pues resulta de la desmetilación oxidativa.^{3,6} Esta reacción ocurre cuando el ADN dañado por agentes genotóxicos y citotóxicos, es reparado por las proteínas ABH1, 2 y 3, las cuales sustituyen las bases afectadas por adenina y citosina, oxidando a los grupos metilo y liberando como producto final al formaldehído.^{3,6,15} Cuando este compuesto químico ingresa al organismo de forma exógena, viaja por el sistema circulatorio y llega a las células de diferentes órganos, para posteriormente ser excretado a través de la orina y la respiración como resultado de las vías catalíticas enzimáticas.³ Las enzimas que participan en dicho proceso son la alcohol deshidrogenasa tipo 2 (ALDH2 mitocondrial) y la catalasa, las cuales oxidan al formaldehído para dar lugar al ácido fórmico, mientras que por la vía de la enzima alcohol deshidrogenasa de tipo 3 (ALDH3 citosólica) el formaldehído ya sea exógeno o endógeno, es eliminado del organismo como CO_2 .¹⁷⁻²⁰ En el humano se ha reportado que en condiciones fisiológicas existe una concentración endógena de formaldehído de entre 4.7 y 22 mmol en sangre total y 37 mmol en plasma.^{17,21,22}

3. Uso y exposición al formaldehído en el entorno laboral

Como ya se mencionó, el formaldehído es ampliamente utilizado en la industria de cosméticos, lubricantes, adhesivos y fertilizantes agrícolas, así como en diversas áreas de la medicina e investigación, ya que posee la característica de ser un excelente antiséptico, fijador y conservador de tejidos.^{3,7,22} En las actividades relacionadas con industrias y/o profesiones, los trabajadores diariamente se encuentran en contacto con grandes cantidades de este compuesto químico, al igual que los profesionistas del área de la salud, embalsamadores, personal de laboratorios de anatomía patológica, histología, investigación y farmacéutica.³ La exposición se puede dar por inhalación, la vía de contacto más común, ya que al ser tan volátil se deposita con facilidad en el sistema respiratorio; o bien, por contacto con piel y

mucosas.^{3,23,24} Actualmente, se sabe que tiene efectos perjudiciales para la salud, incluso en bajas concentraciones (1ppm) su inhalación puede llegar a provocar síntomas como entumecimiento, náusea, cefalea, irritación oftálmica y del tracto respiratorio superior.^{1,25} Se ha reportado que en concentraciones mayores a 26.7 mmol/l puede ser letal para los seres humanos, sin embargo, cabe mencionar que el efecto tóxico en respuesta a la exposición con formaldehído depende en gran medida de la susceptibilidad de cada individuo.^{7,26,27}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 19% de los cánceres, a nivel mundial, se relacionan directamente con la actividad laboral, la cual origina alrededor de 1.3 millones de decesos anuales.²⁸ Una de las sustancias químicas que podría estar involucrada como factor desencadenante de cáncer en el ámbito laboral es el formaldehído, ya que de acuerdo con la IARC es un carcinógeno humano. Esta aseveración se apoya en la evidencia que indica un incremento de casos de cáncer nasofaríngeo, así como de su posible relación con la leucemia mieloide en trabajadores expuestos a este compuesto.⁵ Los resultados arrojados a partir de varias encuestas realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) en Estados Unidos, indican que los trabajadores expuestos a formaldehído, como son embalsamadores y anatómo-patólogos, tienen una mayor probabilidad de padecer cáncer de cerebro y leucemia con respecto a la población general.²⁹ Por lo anterior, es imperativo que el personal que utiliza formaldehído tome las medidas necesarias para protegerse de una posible contaminación. De acuerdo con la normatividad vigente en México, los límites permitidos de formaldehído en el aire al interior de los centros de trabajo deben ser de entre 2 ppm (como máximo) para una jornada laboral de ocho horas (NOM-010-STPS-1994).³⁰ Por su parte, la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA por sus siglas en inglés) establece algunas medidas necesarias para el uso de formaldehído en los centros de trabajo.³¹ Indica que antes de

empezar a utilizar este tipo de compuesto, los empleados deben recibir un entrenamiento para hacer un adecuado manejo y almacenamiento del compuesto.³¹ Determina que en el área de trabajo se requieren sistemas de ventilación apropiados que, por ningún motivo, deben ingerirse bebidas y/o alimentos ahí.³¹ También establece de manera obligatoria que cuando se trabaje con soluciones en concentraciones al 1%, o menores, pero por periodos prolongados, se requiere la utilización de prendas impermeables, guantes, mascarillas para protección de vías aéreas, lentes de seguridad y otros aditamentos de apoyo considerados como aptos para evitar en lo posible que el aparato respiratorio, ojos, piel y mucosas tengan contacto con cualquier tipo de solución que contenga formaldehído.³¹

4. Efectos de la exposición al formaldehído sobre el SNC

Como se ha descrito anteriormente, al formaldehído se le considera como un factor desencadenante de cáncer nasofaríngeo y pulmonar, así como de leucemia mieloide, a consecuencia de daños mutagénicos y genotóxicos en el organismo.^{5,7,32,33} Adicionalmente, se ha descrito que tiene efectos neurotóxicos que provocan deterioro cognitivo, pérdida de memoria, así como conductas de ansiedad, fatiga, desórdenes del sueño y disminución del aprendizaje en personas que han sido expuestas a este compuesto en su entorno laboral.^{3,8,22,27,34,35} Recientemente se ha relacionado al formaldehído con la aparición de algunas demencias como la enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo que se distingue por el deterioro progresivo de la función cognitiva y que involucra diversos síntomas neuro-psiquiátricos, principalmente la afectación de la memoria de tipo amnésico, así como deterioro en el lenguaje.^{9,10,36} Estas manifestaciones clínicas se originan por la presencia de placas amiloideas y marañas neurofibrilares que se encuentran distribuidas ampliamente por varias regiones del encéfalo, abarcando la corteza cerebral, el hipocampo,

los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo.^{17,37} En relación a la exposición con formaldehído, en ratones se ha descrito que el contacto constante con mínimas concentraciones de este compuesto (0.01-0.1 %), son suficientes para originar la hiperfosforilación de la proteína tau en el hipocampo, que, junto con la formación de agregados globulares de tipo amiloide, forman complejos altamente citotóxicos que inducen la muerte de las neuronas hipocampales por apoptosis.^{4,23,38} También se ha reportado que en ratones que fueron expuestos a concentraciones de formaldehído similares a las del entorno ocupacional, la inhalación de este compuesto produjo muerte y disminución en el número de neuronas del hipocampo.^{6,8,39} En humanos, las muestras *post-mortem* obtenidas de cerebros de pacientes con Alzheimer que tuvieron contacto con formaldehído en algún momento dentro de su entorno laboral, revelaron la presencia de concentraciones elevadas de este compuesto, por lo que se propone que bajo estas condiciones pudiera existir un desequilibrio entre la síntesis y degradación del formaldehído, originando, de esta manera una sobre-acumulación de este en las neuronas, para culminar en la muerte neuronal.^{17, 21} Este hecho sustenta la hipótesis de su participación en la patogénesis de la enfermedad, pero también de que la exposición previa puede desencadenar el aumento de los niveles endógenos del formaldehído.^{17,21,40} También se ha descrito que el formaldehído podría afectar directamente las concentraciones del neurotransmisor acetilcolina, implicado en los procesos de memoria, ya que los trabajadores expuestos constantemente a vapores de este químico, tienen una elevada actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) (enzima encargada de hidrolizar a este neurotransmisor).⁷ Así, una mayor actividad de esta enzima produce más degradación del neurotransmisor acetilcolina lo que desencadena una falla en la neurotransmisión colinérgica que se refleja en la pérdida de la función cognitiva.^{7,41}

5. Mecanismos implicados en el daño neuronal por exposición al formaldehído

Una de las interrogantes en la que diversos grupos de investigadores están prestando atención hoy en día, gira en torno al proceso mediante el cual la exposición a formaldehído ejerce efectos negativos sobre la memoria.^{6,15,17} Aunque poco se conoce sobre su mecanismo de acción en el sistema nervioso, se sabe que tanto las neuronas y la glía tienen la capacidad de generar y metabolizar este compuesto químico como parte de un proceso fisiológico normal.⁴² Cuando hay exposición a altas concentraciones de formaldehído, que superan los niveles basales del organismo (0.1 - 0.4 mM), éste atraviesa la barrera hematoencefálica e ingresa a las neuronas, posiblemente por un mecanismo de difusión a través de la membrana celular, para posteriormente depositarse de manera excesiva en el soma neuronal.⁴³ Ante el exceso intracelular de este compuesto, la capacidad de oxidación de las enzimas ALDH2 y 3 es rebasada por las concentraciones externas, lo que origina que el formaldehído no pueda ser degradado por completo e induzca un efecto neurotóxico, ocasionando la muerte neuronal por apoptosis o necrosis, resultado de la alteración de procesos metabólicos vitales para la supervivencia neuronal.^{7, 22, 25, 31, 44, 45} Una de las hipótesis que se ha planteado, es que el daño neuronal es un proceso secundario a la exposición del formaldehído y que incluye el estrés oxidativo y mecanismos de neuroinflamación (ver figura 1).^{44, 45, 47} En este sentido, se ha reportado que altos niveles de formaldehído inducen disminución de los niveles del glutatión en las células del cerebro, lo que impacta de manera negativa al microambiente neuronal.^{48, 49} Este efecto es consecuencia de que esta molécula antioxidante actúa como un neuroprotector en la neurona contra las especies reactivas derivadas del oxígeno, ya que neutraliza los radicales libres. Así, su disminución contribuye a la aparición del estrés oxidativo severo en la neurona que finalmente

desencadena la muerte de las mismas, propiciando la aparición de un deterioro cognitivo como respuesta final.[46](#), [47](#), [48](#), [49](#), [50](#)

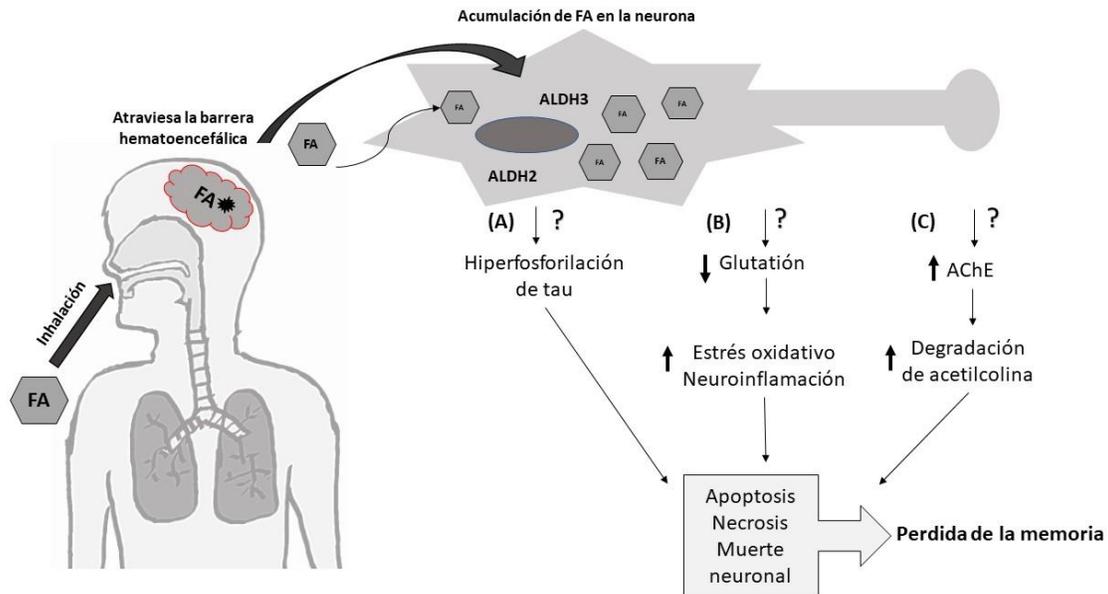


Figura 1. Posible mecanismo de acción del FA en el sistema nervioso. El FA volátil ingresa al organismo por inhalación a través del tracto respiratorio, llega al sistema circulatorio y atraviesa la barrera hemato-encefálica para después alojarse en el soma de las neuronas. Esta acumulación excesiva dentro de la neurona agota la capacidad oxidativa de las enzimas que lo degradan (ALDH 2 y 3), ocasionando que se activen mecanismos aún desconocidos, que inducen: A) hiperfosforilación de la proteína tau; B) disminución del glutatión provocando estrés oxidativo y, C) un aumento en la concentración AChE en el espacio extracelular y por lo tanto un aumento en la degradación de acetilcolina, que finalmente inducen apoptosis, necrosis y muerte neuronal, originando pérdida de memoria. (FA) formaldehído, (ALDH) aldolasa, (AChE) acetilcolinesterasa.

6. Conclusiones

Existen evidencias que vinculan al formaldehído con el desarrollo de cáncer nasofaríngeo y de pulmón en personas que por su condición laboral se encuentran expuestas a altas concentraciones de este compuesto. Por otro lado, también se ha encontrado que provoca neurotoxicidad, situación que origina muerte neuronal hipocámpal y como consecuencia desencadena la pérdida de memoria e incluso aumenta la susceptibilidad de padecer demencias como el Alzheimer. A pesar de que ya está catalogado como un neurotóxico, la información de la que se dispone hasta el momento no es suficiente, ya que se

desconoce cómo actúa en el sistema nervioso, por lo que se necesita más investigación al respecto afin de dilucidar su mecanismo de acción sobre las células del SNC. Es importante recalcar que las personas, que en cuyos centros de trabajo manejan sustancias peligrosas como el formaldehído, deben recibir una correcta capacitación sobre las medidas necesarias para el uso correcto de este compuesto y hacer de su conocimiento los riesgos a los que están expuestos. Dado que, por el momento, la prevención es la única medida con la que se cuenta para evitar los efectos adversos del uso contante del formaldehído, resulta responsable inculcar su uso responsable y promover el cuidado y la

integridad física de todos aquellos que tienen la tarea de manejarlo.

7. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

8. Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México, por el apoyo otorgado (VSZ/595360) a través del Programa de Becas Nacionales. Al Doctorado de Investigaciones Cerebrales (No. 003236) y al cuerpo académico de Neuroquímica (UV-CA 304). A la M. en P. y C. Elizabeth Vázquez Narváez por la revisión del manuscrito.

9. Referencias

1. Chang R. Enlace químico II: geometría molecular e hibridación de orbitales atómicos. En: Química. McGraw-Hill 2002 pp 396.
2. 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* 2012 744: 161–166.
3. Ajalla K, Sandoval C, Nitu M, Sancho A. Revisión de la relación existente entre la exposición ocupacional al formaldehído y leucemia. *Med Seg Trab* 2013 59:230.
4. Velki M, Stepic S, Hackenberger BK. Effects of formalin on some biomarker activities of earth worms pre-exposed to temephos. *Chemosphere* 2013 90: 2690–2696.
5. Agency for Research on Cancer (IARC). Título. Chemical agents and related occupations, A Review of Human Carcinogens; Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F>.
6. Wang J, Su T, Liu Y, Yue Y. Prospective cognitive dysfunction is correlated with urine formaldehyde in elderly noncardiac surgical patients. *Neurochem Res* 2012 37: 2125-2134.
7. Zende del R, Zohreh F, Mazinani M. Neurotoxicity effect of formaldehyde on occupational exposure and influence of individual susceptibility to some metabolism parameters. *Environ Monit Assess* 2016: 188-648.
8. Chi Y, Zhang X, Cai J, Liu F, Xing G, Wan Y. Formaldehyde increases intracellular calcium concentration in primary cultured hippocampal neurons partly through NMDA receptors and T-type calcium channels. *Neurosci Bull* 2012 28:6.
9. Guyton AC, Hall JE. Mecanismos encefálicos del comportamiento y la motivación: el sistema límbico y el hipotálamo. En: Tratado de Fisiología médica. Elsevier 2011 pp 280-281.
10. Tong Z, Wang W, Luo W, Luo W, Lv J, Li H, Luo H, Jianping J, He R. Urine formaldehyde predicts cognitive impairment in post-stroke dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016: 40-51.
11. Tang X, Bai Y, Duong A, Smith M, Li L, Zhang L. Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects. *Environ Int* 2009 35: 1210–1224.
12. Batis J, Hannigan J, Bowen S. Differential effects of inhaled toluene on locomotor activity in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2010 96: 438-448.
13. Dhareshwar S, Stella VJ. Your prodrug releases formaldehyde: should you be

- concerned? *J Pharm Sci* 2008 97: 4184–4193.
14. He L, Yang X, Ren M, Kong X, Liu Y, Lin W. An ultra-fast illuminating fluorescent probe for monitoring formaldehyde in living cells, shiitake mushrooms, and indoors. *Chem Commun (Camb)* 2016 52: 9582-9585.
 15. Li T, Su T, He Y, Lu J, Mo W, Wei Y, He R. Brain Formaldehyde is Related to Water Intake. *Aging Dis* 2016 5: 561-584.
 16. Kleinnijenhuis A, Staal Y, Duistermaat E, Engel R, Woutersen R. The determination of exogenous formaldehyde in blood of rats during and after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 2013 52: 105–112.
 17. Tong Z, Zhang J, Luo W, Wang W, Li F, Li H, Luo H, Lu J, Zhou J, Wan Y, He R. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging* 2011 32: 31-44.
 18. Alnouti Y, Klaassen C. Tissue distribution, ontogeny, and regulation of aldehyde dehydrogenase (Aldh) enzymes mRNA by prototypical microsomal enzyme inducers in mice. *Toxicol Sci* 2008 101: 51–64.
 19. Harris C, Wang S, Lauchu J, Hansen JM. Methanol metabolism and embryotoxicity in rat and mouse conceptuses: comparisons of alcohol dehydrogenase (ADH1), formaldehyde dehydrogenase (ADH3), and catalase. *Reprod Toxicol* 2003 17: 349–357.
 20. Lee ES, Chen H, Hardman C, Simm A, Charlton C. Excessive S-adenosyl-L methionine-dependent methylation increases levels of methanol, formaldehyde and formic acid in rat brain striatal homogenates: possible role in S-adenosyl-Lmethionine-induced Parkinson's disease-like disorders. *Life Sci* 2008 83: 821–827.
 21. Regazzoni L, Grigoryan H, Ji Z, Chen X, Daniels S, Huang D, Sánchez S, Tang N, Fenna CT, Lavarone A, Williams E, Zhang L, Rappaport S. Using lysine adducts of human serum albumin to investigate the disposition of exogenous formaldehyde in human blood. *Toxicol Lett* 2017 268: 26-35.
 22. Tong Z, Han C, Luo W, Wang X, Li H, Luo H, Zhou J, Qi J, He R. Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age (Dordr)* 2013 35: 583–596
 23. de Groot AC, Flyvholm MA, Lensen G, Menne T, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers: Relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis* 2009 61: 63–85.
 24. Yu J, Su T, Zhou T, He Y, Lu J, Li J, He R. Uric formaldehyde levels are negatively correlated with cognitive abilities in healthy older adults. *Neurosci Bull* 2014 30: 172-184.
 25. Mei Y, Chunli D, Li X, Zhao Y, Cao F, Shang S, Ding S, Yue X, Gao G, Yang H, Shen L, Feng X, Jia J, Tong Z, Yang X. Reduction of Endogenous Melatonin Accelerates Cognitive Decline in Mice in a Simulated Occupational Formaldehyde Exposure Environment. *Int J Environ Res Public Health* 2016 3: 258.
 26. Lu K, Ye W, Gold A, Ball LM, Swenberg J M. The formation of S-[1-(N2-deoxyguanosinyl) methyl]glutathione between glutathione and DNA induced by formaldehyde. *J Am Chem Soc* 2009 131: 3414–3415.
 27. Zhang L, Tang X, Rothman N, Vermeulen R, Ji Z, Shen M, Qiu C, Guo W, Liu S, Reiss B, Beane L, Ge Y, Hubbard A, Hua M, Blair A, Galván N, Ruan X, Alter B, Xin K, Li S, Moore L, Kim S, Xie Y, Hayes R, Azuma M,

- Hauptmann N, Xion J, Stewart P, Li L, Rappaport S, Huang H, Fraumeni J, Smith M, Lan Q. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 19: 80–88.
28. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cánceres de origen ambiental y ocupacional. Nota descriptiva No. 350, 201. 2011; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs350/es/>.
29. Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni JF, Blair A, Hayes RB. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2009 24:1696–1708.
30. Secretaría del Trabajo y Prevención Social, México. NOM-010-STPS-1999: Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se manejen, transporten, procesen o almacenen sustancias químicas capaces de generar contaminación en el medio ambiente laboral. Disponible en: <http://www.stps.gob.mx/bp/secciones/dgss/normatividad/normas/Nom-010.pdf>
31. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Occupational Safety and Health Guideline for Formaldehyde, Potential Human Carcinogen. 1988. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/0293.pdf>.
32. Liu Y, Ye Z, Yang H, Zhou L, Fan D, He S, Chui D. Disturbances of soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment proteins in hippocampal synaptosomes contribute to cognitive impairment after repetitive formaldehyde inhalation in male rats. *Neuroscience* 2010 169: 1248–1254.
33. Nie CL, Wei Y, Chen X, Liu YY, Dui W, Liu Y, Davies MC, Tendler S, He R. Formaldehyde at low concentration induces protein tau into globular amyloid-like aggregates *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 2007 2: 629.
34. Kilburn KH, Warshaw RH. Neurobehavioral effects of formaldehyde and solvents on histology technicians: Repeated testing across time. *Environ Res* 1992 58: 134–146.
35. Li Y, Song Z, Ding Y, Xin Y, Wu T, Su T, He R, Tai F, Lian Z. Effects of formaldehyde exposure on anxiety-like and depression-like behavior, cognition, central levels of glucocorticoid receptor and tyrosine hydroxylase in mice. *Chemosphere* 2016 144: 2004–2012.
36. Belkacemi A, Ramassamy C. Time sequence of oxidative stress in the brain from transgenic mouse models of Alzheimer's disease related to the amyloid- β cascade. *Free Radic Biol Med* 2012 52: 593–600.
37. Gurel A, Coskun O, Armutcu F, Kante M, Ozen OA. Vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in frontal cortex and hippocampus: biochemical and histological studies. *J Chem Neuroanat* 2005 29: 173–178.
38. Lu J, Miao J, Su T, Liu Y, He R. Formaldehyde induces hyperphosphorylation and polymerization of Tau protein both *in vitro* and *in vivo*. *Biochim Biophys Acta* 2013: 4102–4116.
39. Saito Y, Nishio K, Yoshida Y, Niki E. Cytotoxic effect of formaldehyde with free radicals via increment of cellular reactive oxygen species. *Toxicology* 2005 210: 235–245.
40. Luo W, Li H, Zhang Y, Ang CY. Determination of formaldehyde in blood

- plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr Biomed Sci Appl* 2001 753: 253-257.
41. Su T, Monte WC, Hu X, He YG, He RQ. Formaldehyde as a trigger for protein aggregation and potential target for mitigation of age-related progressive cognitive impairment. *Curr Top Med Chem* 2016 5: 472-484.
42. Tulpule K, Hohnholt M, Dringen R. Formaldehyde metabolism and formaldehyde-induced stimulation of lactate production and glutathione export in cultured neurons. *J Neurochem* 2013 125: 260-272.
43. Tong Z, Han C, Luo W, Wang X, Li H, Luo H, Zhou J, Qi J. Accumulated hippocampal formaldehyde induces agedependent memory decline. *Age (Dordr)* 2013 35: 583-596.
44. Kilburn K, Seidman B, Warshaw R. Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch Environ Health* 1985 40: 229-233.
45. Songur A, Sarsilmaz M, Ozen O, Sahin S, Koken R, Zararsiz I, Ilhan N. The effects of inhaled formaldehyde on oxidant and antioxidant systems of rat cerebellum during the postnatal development process. *Toxicol Mech Methods* 2008 18: 569-574.
46. Lushchak V. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids* 2012: 736837.
47. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol* 2000: 62(6): 649-671.
48. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2013: 3143-3153.
49. Fernandez S, Almeida A, Bolaños JP. Antioxidant and bioenergetic coupling between neurons and astrocytes. *Biochem J* 2012 443: 3-11.
50. Zhang Y, Liu X, McHale C, Li R, Zhang L, Wu Y, Ye X, Yang X, Ding S. Bone marrow injury induced via oxidative stress in mice by inhalation exposure to formaldehyde. *PloS One* 2013 9: 74-974.