

Situaciones inseguras y riesgosas en el laboratorio de histopatología

por

René J. Buesa

Supervisor/Administrador de Histología
(Retirado)

Exposición máxima durante 8 horas consecutivas

Nivel tóxico	Substancia química
0,01 ppb	Nitrato de plata (plata metálica en polvo o vapores)
0,02 ppb	Tetróxido de osmio
0,025 ppb	Hidróxido de litio
0,05 ppb	Cloruro mercúrico, dicromato de potasio y nitrato de uranio
0,1 ppb	Yodo, ácido pícrico (explosivo cuando seco)
0,2 ppb	Permanganato de potasio
0,5 ppb	Ácido crómico (trióxido de cromo), nicotina
1 ppb	Cloruro férrico, y ácidos oxálico, fosfotúngstico y sulfúrico
2 ppb	Hidroquinona, humo de parafina, hidróxido de sodio
3,5 ppb	Polvo de carbón
10 ppb	Hidróxido de aluminio, glicerina nebulizada
0,1 ppm	Bromo, ioduro de potasio, barbital sódico, hidracinas
0,2 ppm	Glutaraldehido (agente mutágeno)
0,5 ppm	Cloro
0,75 ppm	Formol, para-formaldehído (cancerígenos ambos)
1 ppm	Peróxido de hidrógeno, nitrobenzeno, ácido fosfórico
2 ppm	Anilina y homólogos, ácido nítrico, hidróxido de sodio, cloroformo
5 ppm	Ácidos fórmico y clorhídrico, fenol, fenilhidracina
10 ppm	Ácido acético, benceno
20 ppm	Tetracloruro de carbono
25 ppm	Dioxanos, hidróxido de amonio
35 ppm	Monóxido de carbono
100 ppm	Xilol, nafta
200 ppm	Metanol, toluol
400 ppm	Éter etílico, 2-propanol
750 ppm	Acetona
1.000 ppm	Etanol

ppb = partes por billón (mg / m^3) ppm = partes por millón ($\mu\text{g} / \text{m}^3$; 1 ppm = 1.000 ppb)

1 - FORMOL

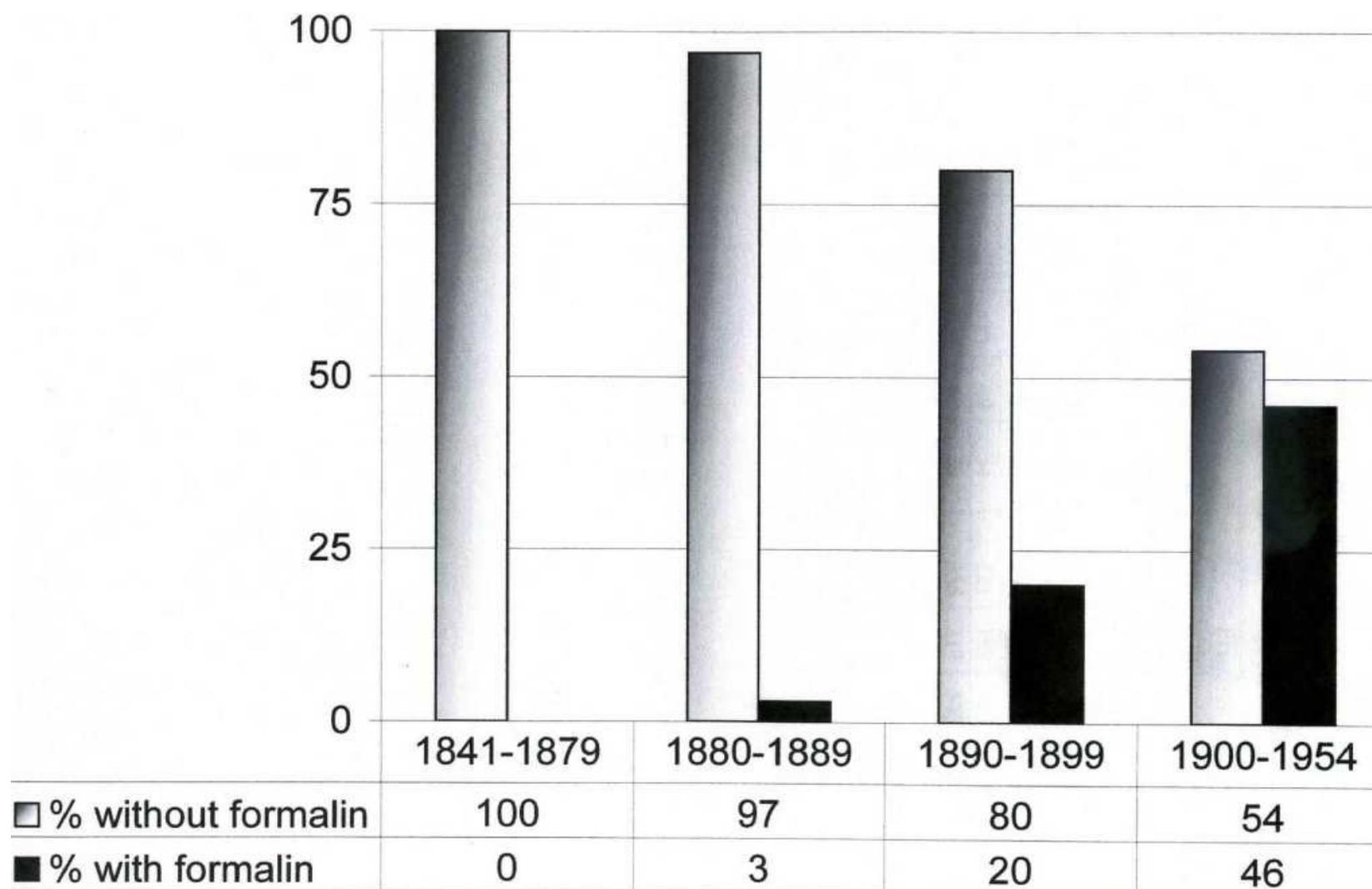
El personal de histología está expuesto al formol durante las tareas siguientes:

- Llenando y vaciando los frascos para muestras.
- Describiendo los especímenes.
- Haciendo autopsias.
- Caseteando.
- Cambiándolo en los procesadores de tejidos.
- Colectando el formol usado para su eliminación.

Historia del uso del formol

- Su uso se inició durante la última década del siglo XIX
- Primero como antiséptico al 10% v/v de concentración de formaldehído.
- Ninguna fórmula de fijadores publicadas entre 1841-1879 contenía formol.
- Entre 1880-1899 aparece en 25 de 159 fórmulas de fijadores publicadas.
- Entre 1900-1954 el formol forma parte de 193 de 413 fórmulas de fijadores publicadas.
- En total entre 1841-1954 se publicaron 585 fórmulas de fijadores y el formol aparece en 217 de ellas.

Evolución de la prevalencia relativa del formol como fijador



- El formol, neutralizado con fosfatos o con otras sales, como las de zinc, se usa en el **81%** de los laboratorios en EEUU,
- en casi todos los laboratorios de España, Hispano América, el Reino Unido y Rusia, y
- es el fijador de preferencia en cerca del **67%** en el resto de los países.
- En EEUU más de **1,6** millones de trabajadores de **60** tipos de industrias están expuestos al formol.
- De ellos alrededor del **4%** están expuestos durante **4** ó más horas diariamente.
- Un **tercio** trabaja en servicios de la salud y médicos.
- Otro **tercio** en las industrias químicas, de impresiones y publicaciones, industrias del papel, maquinarias, funerarias y construcciones.

- Está en el aire como resultado de la combustión incompleta de incendios y combustibles de vehículos.
- La cantidad en la atmósfera varía entre **2 - 14** $\mu\text{g} / \text{m}^3$ ó ppb (partes por billón).
- Existe evidencia estadísticamente significativa de asociación entre **neoplasmas respiratorios** y la **exposición al formol** o a productos que contienen formol.
- Existen estudios controlados que relacionan cánceres de la faringe y las fosas nasales con individuos que han vivido durante **10** ó más años en **casas móviles** donde el aire contiene **4** veces más formaldehído que en las casas convencionales, y con
- trabajadores involucrados en la fabricación de resinas, la industria de las confecciones y en general individuos expuestos al formol durante años.
- Otros estudios no han sido concluyentes de esa asociación.

- Trabajadores en las confecciones con niveles de exposición de sólo **0,15** ppm (mg/kg ó partes por millón) han sufrido de una mayor mortalidad a causa de leucemia mieloide.
- Esta asociación determinó que la Organización Mundial de Estándares (Ginebra, Suiza) emitiera las normas **ISO14184-1** y **ISO14184-2** relacionadas con la industria textil.
- Los peligros del formol determinaron la creación de un nivel de exposición de **0,75** ppm para un período de **8** horas consecutivas en EEUU.
- Este nivel “aceptable máximo” equivale a **0,92** mg/m³
- El nivel que señala la necesidad de “tomar acción” contra la exposición comienza con **0,50** ppm equivalente a **0,62** mg/m³
- Estos niveles hacen al FORMOL **133** veces más tóxico que el XILOL.

Límites de exposición cada 8 horas en varios países

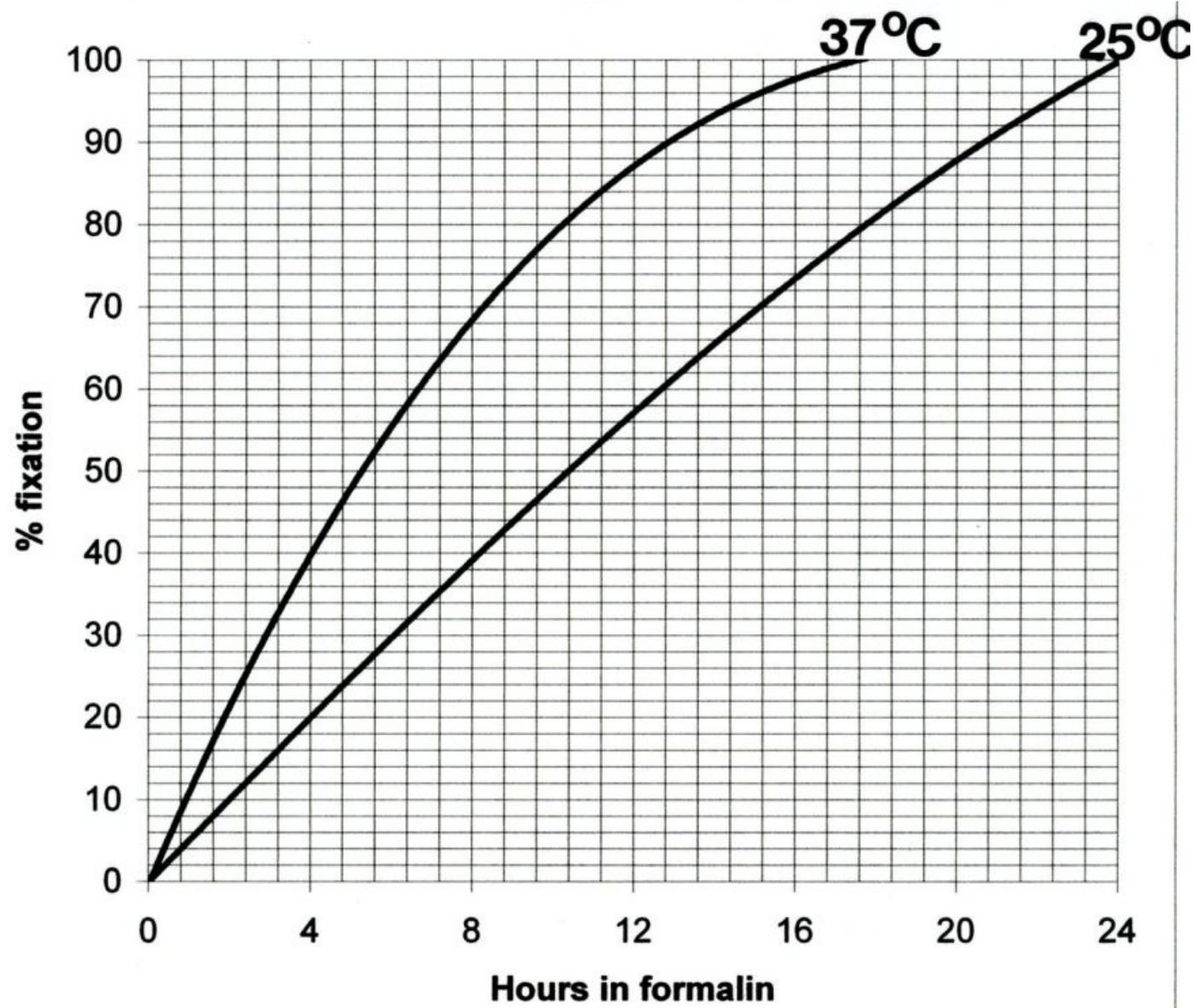
- **0,2** ppm: Austria (2005).
- **0,3** ppm: Alemania, Canadá (norma federal), Islandia y Japón.
- **0,3 - 0,5** ppm: Comunidad Europea (2005).
- **0,3 - 1,0** ppm: en provincias del Canadá.
- **0,4** ppm: Brasil, “Checoslovaquia” (1985) y Rusia.
- **0,5** ppm: Suecia.
- **0,75** ppm: EEUU.
- **0,8** ppm: Hungría y “Yugoslavia” (1985).
- **1,0** ppm: Australia, España, Italia (1985), Nueva Zelanda y Suiza.
- **1,2** ppm: Bélgica (1989) y Holanda (1987).
- **1,6** ppm: Polonia (1985) y Reino Unido (2002).

“Ventajas” del formol

1. El formol es quizá el único fijador cuyo mecanismo es conocido en detalle.
2. Tiene un solo componente (formaldehído) y por ello la fijación única.
3. En los fijadores compuestos cada uno penetra y fija a una tasa diferente y los tejidos son fijados primero por los que penetran más rápido y después por los más lentos.
4. La imagen microscópica que produce es el “estándar de oro”, reconocida por todos los patólogos.
5. La mayoría de los métodos de tinción se crearon para tejidos fijados con formol.
6. Es muy barato y abundante.

Coeficientes de penetración (k)

Producto químico	"k"
Dicromato de potasio	1,33
Acido acético	1,20
Etanol	1,00
Cloruro mercúrico	0,81
Trióxido de cromo	0,78
Formaldehído	0,66
Acido pícrico	0,50
Tetróxido de osmio	0,44
Glutaraldehído	0,30



Desventajas del formol

1. El cancerígeno con un nivel de toxicidad muy alto.
2. La fijación con formol es un proceso muy lento y en tres etapas: **penetración** (muy rápida) que detiene la autólisis,
3. la **unión covalente** que es **12** veces más lenta que la penetración, y
4. el **cruzamiento** o “cross-linking” que es **4** veces más lento que la formación de la unión covalente.
5. El cruzamiento (“cross-linking”) completo requiere un mínimo de 48 horas de fijación afectando el tiempo de finalización (TAT).
6. Afecta la recuperación del ADN, mRNA y la eficacia de las pruebas moleculares y genéticas.
7. La neutralización siempre es incompleta.
8. El reciclaje aumenta la exposición.

2 - XILOL

1. Alrededor del **12%** de los labs en EEUU procesan manualmente (**10%** algunos los tejidos y **2%** todos).
2. En México y Rusia alrededor del **80%** de los labs procesan manualmente.
3. En EEUU el xilol es el aclarante en **59%** de los labs.
4. Cerca del **100%** de los labs en Canadá, Hispano América, Arabia Saudita, África del Sur, España, Emiratos Árabes Unidos y el Reino Unido usan xilol para aclarar.

- Entre **1869** y **1909** los aceites esenciales (terpenos) eran prevalentes como aclarante en procesos manuales.
- Los usos respondían a las preferencias personales.
- En **1909** Arendt inventó el primer procesador automático de tejidos.
- Era un sistema abierto (transferencia de los tejidos) entre **8** estaciones, la primera con formol y la última con parafina fundida.
- En **1943** el Auto-Technicón comenzó a fabricar una modificación del procesador de Arendt bajo el mismo principio con **12** estaciones. Variaciones de este modelo aún se fabrican.
- En **1960** Miles introdujo el primer procesador de tipo cerrado con retorta y transferencia de reactivos (Tissue-Tek).

- En **1965** Sakura desarrolló el procesador de tejidos VIP (con retorta) aún en producción.

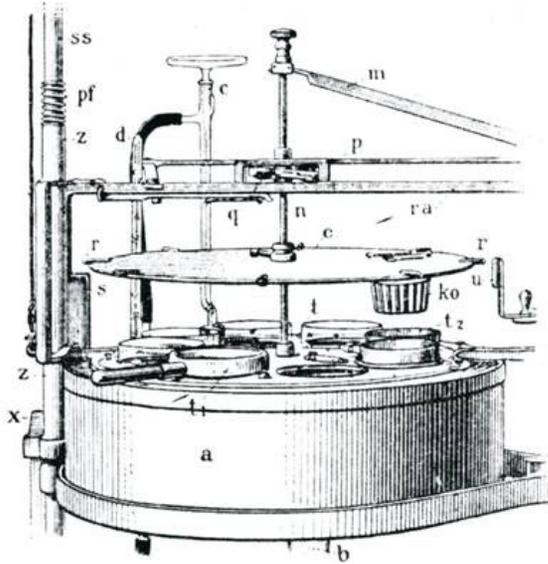
Todos estos procesadores recomendaban usar un protocolo de:

Etanol → xilol → parafina

y así fue cómo el **xilol** se hizo prevalente en los laboratorios de histopatología a partir de **1943**

- A partir de 1980 comenzaron a aparecer procesadores usando la tecnología de micro ondas.
- En **2005** apareció el procesador “**Xpress 100**” con tecnología mixta (resistencia ómnica y micro ondas).
- En **2011** aparece el “Logos” con tecnología mixta también.

**Arendt (1909) → Auto-Technicón (1943)
TP-120 (1950-2011) → VIP (1965-2011)**



Procesadores de tecnología mixta Xpress 100 (2005-2011) → Logos (2011)



Ventajas y desventajas del Xilol

Además de ser el ante-medio recomendado por los fabricantes de procesadores de tejidos, el xilol tiene algunas características que aseguraron su uso difundido:

“Ventajas”:

1. Muy buen disolvente de la parafina.
2. Más barato que cualquier aceite esencial.
3. Reciclable.

Desventajas:

1. Muy tóxico y peligroso para la salud.
2. No se mezcla con alcoholes de baja concentración (Weigert, 1866).
3. Encoje y endurece los tejidos (Heidenhain, 1886).

Toxicidad del XILOL

- Penetra por las vías respiratorias y se acumula en las grasas.
- Vida media de **1** a **6** días.
- Puede causar daños al corazón y los riñones, algunas con deshabilitación permanente.
- Puede causar toxicidad permanente en la médula ósea.
- Casos de envenenamiento después de **1,5** a **18** años de exposición.
- Keratopatías por salpicaduras o por los vapores.
- Pérdida de la audición.
- Eritemas, resequedad y escamaduras en la piel.

- Desde **0,08** ppm se puede oler.
- A **200** ppm durante **3-5** minutos irrita la mucosa de la nariz y la garganta.
- Desde **201** a **400** ppm produce conjuntivitis y aumento del pestañeo.
- A **900** ppm es peligroso a la supervivencia.
- A **10.000** ppm produce descoordinación, pérdida del conocimiento, fallo respiratorio y renal, seguido por la muerte.
- En Austria **NO** monitorean el xilol en el ambiente, sino la cantidad en sangre de su mayor metabolito, el ácido metil-hipúrico (AMH) con un límite superior de **1,11** g AMH/g de creatinina.

- Empleadas gestantes expuestas a solventes aromáticos (el xilol incluido) fueron **13** veces más propensas a desarrollar fetos con malformaciones.
- Aún en 2007 el **31%** de los labs en EEUU no aislaban del xilol a las empleadas gestantes.
- El límite de exposición **ambiental** “aceptable” al xilol cada 8 horas en EEUU, Canadá, España, Japón, Rusia y el Reino Unido es de **100** ppm
- El estándar ocupacional en EEUU es de **50** ppm
- Otros países tienen estándares más estrictos:
 - 80** ppm en Australia
 - 35** ppm en Dinamarca
 - 25** ppm en Noruega

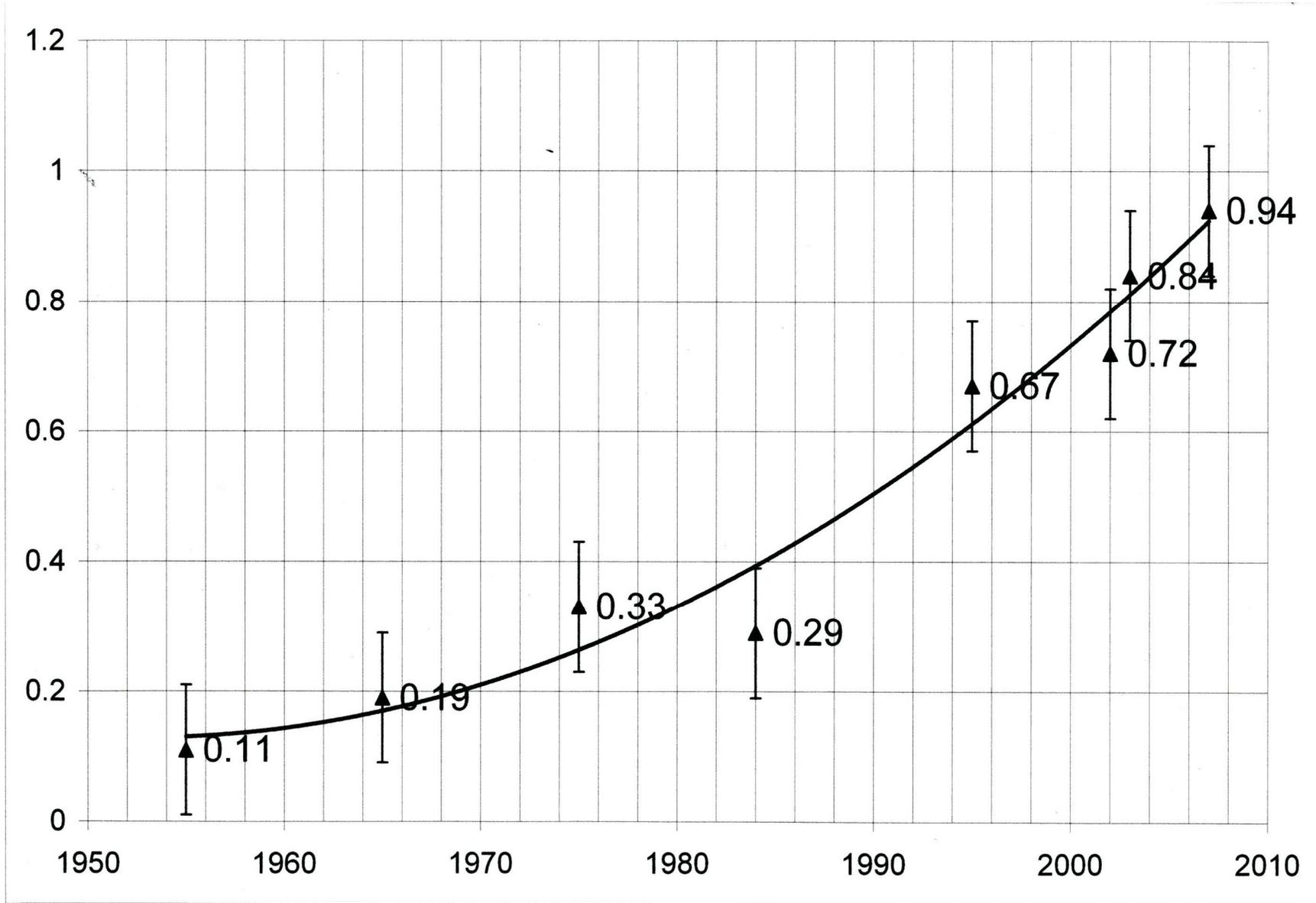
Exposición al XILOL en los EEUU

- Un total de **2,1** millones en **42** sectores de la economía.
- Unos **11.000** trabajadores de la salud (**69%** mujeres).
- Unos **30.000** técnicos de histología (ca.**80%** mujeres).
- En la industria textil y de confecciones el **76%** son mujeres.
- En la industria de computadoras y equipos electrónicos el **47%** son mujeres.
- El xilol está presente también en muchos solventes, limpiadores y pulidores usados en el hogar

Durante la charla siguiente se
presentarán las opciones de

¿qué hacer con el **FORMOL**
y con el **XILOL**?

Evolución de aspecto de seguridad en EEUU	% de los laboratorios	
	1955 a 1983	2007
Procesamiento es manual	46	12
H & E manual	100	21
Cubrir láminas manualmente	100	38
Soluciones de coloración preparadas en el laboratorio	100	41
Histoquímica manual	100	87
Formol es el fijador usado	100	81
Xilol es el antemedio usado	100	59
El flujo del aire no se monitorea	82	13
No hay programas de monitoreo de formol y xilol	91	15
El personal no se monitorea para efectos de exposición	91	41
La descripción se hace en áreas poco ventiladas	64	5
Se casetea fuera de una campana para gases	73	6
Se usan navajas de acero para cortar	100	6
Se usan cuchillas desechables para cortar	0	97
Todos los micrótomos son manuales	100	44
Los termómetros con mercurio son prevalentes	100	16
Las estaciones de trabajo no tienen un diseño ergonómico	91	51
No hay superficies anti-resbalantes	91	30
Se fuma, bebe y come en el laboratorio	45	10
No hay gabinetes para reactivos explosivos	64	5
No se decontaminan diariamente las estaciones de trabajo	91	38
Los reactivos se desechan en el vertedero	82	16
Índice de seguridad medio	0.11 a 0.26	0.71



RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE SEGURIDAD DE HOSPITALES ANDALUCES

Fuente de riesgo químico	% laboratorios en el área		
	EEUU	otros	Esp.
Histoquímica e inmuno-histoquímica manual	87	90	19
Formol es el fijador usado	81	67	91
Xilol es el aclarante usado	60	43	91
Xilol y sustitutos se reciclan	53	29	0
Soluciones colorantes preparadas en el laboratorio	42	86	18
Cubrir manualmente	39	43	36
Se usan algunos carcinógenos aún	35	67	73
Se usan reactivos y soluciones conteniendo mercurio	23	71	45
Tinción de rutina (H & E) manual	19	24	18
Cubrir (manual) con ventilación deficiente	18	19	9
No se han adoptado protocolos de trabajo más seguros	16	10	45
Formol se recicla	15	0	36
Algunos tejidos se procesan manualmente	10	14	9
No hay neutralizantes para derrames ácidos o alcalinos	10	19	73
No hay neutralizantes para derrames de formol	6	19	55
Se casetea con ventilación deficiente	6	14	27
Se describe con ventilación deficiente	5	10	9

ERROR: stackunderflow
OFFENDING COMMAND: ~

STACK: