APUNTS TÈCNICS DE L'INVASSAT
AT-240101

ANÀLISI DE LA SUBSTITUCIÓ DEL FORMALDEHID EN LES TASQUES D'ANATOMIA PATOLÓGICA

Vicente Barrachina Ibáñez

GENERALITAT VALENCIANA

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

APUNTS TÈCNICS DE L'INVASSAT

AT-240101

2024

ANÀLISI DE LA SUBSTITUCIÓ DEL FORMALDEHID EN LES TASQUES D'ANATOMIA PATOLÒGICA

Vicente Barrachina Ibáñez

GENERALITAT VALENCIANA

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

Títol: *Anàlisi de la substitució del formaldehid en les tasques d'anatomia patològica*

Autoria: Vicente Barrachina Ibáñez
Edició: octubre 2024
Sèrie: Apunts tècnics de l'INVASSAT
Identificador: AT-240101

Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball (INVASSAT)
C/ València, 32. 46100 Burjassot
https://invassat.gva.es

GENERALITAT VALENCIANA
INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

Per a citar este document:
Barrachina Ibáñez, Vicente. *Anàlisi de la substitució del formaldehid en les tasques d'anatomia patològica* [en línia]. Burjassot: INVASSAT, 2024. XX p. [Consulta: dd.mm.aaaa]. Disponible en XXXX. (AT-240101)

Contingut

Objecte d'este apunt **3**

L'ús del formaldehid i els seus riscos **3**

Anàlisi comparativa dels estudis duts a terme en la substitució del formaldehid **8**

Glioxal com a alternativa 8

Conclusions **12**

Referències normatives i tècniques **13**

Referències normatives 13

Referències tècniques 14

Resum

La reclassificació, quant a la consideració reglamentària com a cancerigen del formaldehid utilitzat fins a la data de manera quasi universal en anatomia patològica, suposa uns requisits més estrictes que han de complir-se per al treball amb este. La substitució d'un agent químic cancerigen o mutagen com el formaldehid és la mesura preventiva de major prioritat "sempre que siga tècnicament possible", seguint els criteris de l'article 15 de la Llei 31/95 i de l'article 4 del Reial decret 665/1997. El present apunt tècnic analitza les experiències que s'han efectuat per a la substitució del producte, en què s'han confrontat les possibilitats i els resultats obtinguts.

Objecte d'este apunt

L'INVASSAT, en compliment de les seues funcions d'elaborar, promoure i desenrotllar programes d'investigació, desenrotllament i innovació sobre mètodes i tècniques de prevenció de riscos laborals (Llei 2/2004, de 28 de maig, de la Generalitat, de creació de l'Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball), aborda en el present informe la possibilitat de substituir el formaldehid en tasques d'anatomia patològica.

El formaldehid és un gas volàtil que s'utilitza en múltiples aplicacions i processos industrials. Pur, a pressió i temperatura ambient, és un gas incolor d'olor forta i irritant. A temperatures per davall de −20 °C és un líquid transparent i incolor. En anatomia patològica s'ha estat emprant com a fixador tissular quasi de manera universal, en este cas directament en solució aquosa (coneguda com a formol). El seu preu, relativament barat, ha influït en el seu ús estés, però les seues característiques (Carc. 1B; Muta. 2; Acute Tox. 3; Skin Corr. 1B; Skin Sens. 1) (Agencia Europea de los Productos Químicos, 2024) exigixen l'adopció de mesures preventives, i la inicial i més efectiva és la substitució del formaldehid per un element innocu.

Per tant, l'objectiu del document és presentar els principals substituts del formol i analitzar les experiències amb estes substàncies en els departaments d'anatomia patològica d'hospitals espanyols, per a valorar-ne l'eficàcia i els avantatges i inconvenients que presenten estos substituts.

L'ús del formaldehid i els seus riscos

Com a element quasi universal en la fixació de teixits, s'ha estat utilitzant el formaldehid en anatomia patològica. La tasca de fixació de teixits consistix, bàsicament, a detindre els processos de degradació dels teixits que seguixen amb immediatesa a la mort cel·lular. Esta detenció es fa de manera que l'arquitectura i composició del teixit es mantinguen amb les mateixes característiques que tenien en l'organisme viu.

L'estudi anatomopatològic (Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (España), s.f.) de les peces de biòpsia i quirúrgiques en els laboratoris d'anatomia patològica comença amb la descripció macroscòpica i la selecció de les àrees sobre les quals es farà l'estudi microscòpic,

procés conegut com a *talla*. Es fa en una taula de talla, que consistix en una superfície condicionada per a evacuar els fluids despresos durant el procés.

Les operacions que es faran són les següents:

1. Extracció de la mostra —immersa en la dissolució de conservació i fixació— de l'envàs.
2. Neteja amb aigua de la peça per a retirar l'excés de dissolució.
3. Realització de talls i incisions.
4. Selecció de les parts que s'examinaran al microscopi.

Com a activitats connexes es considera la recepció de les mostres, els transvasaments de contingut, les dosificacions i la preparació de noves dissolucions, el pesatge de peces, la col·locació de mostres en les cassets portamostres, ompliment d'envasos de dissolució de fixació, decantació a recipient de reciclatge, buidatge de residus o l'emmagatzematge de mostres.

Per a la conservació i la fixació s'utilitzen sovint dissolucions fixadores que contenen formol (també anomenat formalina). El formol és una dissolució de formaldehid en aigua en concentracions que varien entre el 25 % i el 50 % i estabilitzada amb metanol, en concentracions entre el 10 % i el 20 %. En l'àmbit sanitari s'utilitzen habitualment dissolucions amb aproximadament un 4 % de formaldehid i entre 0,5 % i 1,5 % de metanol, que sovint es preparen per dilució a partir de productes comercials. La manipulació del formol en les diverses operacions fa que es puga emetre a l'ambient formaldehid que pot ser inhalat i entrar en contacte amb els ulls i la pell del treballador. També es poden produir vessaments i esguitades de formol que poden afectar els ulls i la pell.

D'acord amb el que s'indica en la fitxa de situacions de treballs perillosos 010A de l'INSST, la principal via d'entrada del formaldehid en l'organisme és la via inhalatòria, l'absorció cutània és reduïda i la ingestió accidental és molt poc probable. Els danys a la salut, segons la fitxa d'INFOCARQUIM (Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (España), 2018) poden ser càncer (segons la classificació internacional de malalties (CIE10) són: C10: Neoplàsia maligna d'orofaringe; C11: Neoplàsia maligna de nasofaringe; C12: Neoplàsia maligna de si piriforme; C13: Neoplàsia maligna d'hipofaringe), defectes genètics, pot ocasionar reaccions d'hipersensibilitat, irritació respiratòria, irritació en la pell amb eritema i picor, dermatitis de contacte, irritació en els ulls, irritabilitat, alteracions del son, memòria, equilibri i destreses, fatiga, mareig, nàusees i mal de cap.

Així mateix, tenint present que en la composició del formol intervé metanol, ha d'indicar-se que les vies d'entrada d'este són la inhalatòria i la dèrmica. En relació amb els danys a la salut, els efectes irritatius sobre ulls, pell i tracte respiratori no són significatius respecte dels produïts pel formaldehid. A més, pot afectar el sistema nerviós central, que pot donar lloc a maldecaps i alteracions en la visió.

D'altra banda, ha de tindre's present que el Reglament (UE) 605/2014, de 5 de juny de 2014, que modifica el Reglament (CE) 1272/2008 (CLP) sobre classificació, l'etiquetatge i l'envasament de substàncies i mescles, va modificar la classificació de perillositat del formaldehid, que va passar, a partir de l'1 d'abril de 2015, a ser considerat com a substància cancerígena de categoria 1B i mutàgena de categoria 2. La data d'aplicació indicada va ser ajornada fins a l'1 de gener de 2016 pel Reglament (UE) 2015/491, de 23 de març.

Des d'un punt de vista pràctic, la consideració reglamentària en el nostre país del formaldehid com a cancerigen (a l'efecte de l'aplicació del Reial decret 665/1997) suposa atendre, entre altres, el que es disposa en els articles 4 i 5 d'este:

> Article 4. Substitució d'agents cancerígens o mutàgens
>
> En la mesura en què siga tècnicament possible, l'empresari evitarà la utilització en el treball d'agents cancerígens o mutàgens, en particular mitjançant la substitució per una substància, una mescla o un procediment que, en condicions normals d'utilització, no siga perillós o ho siga en menor grau per a la salut o la seguretat dels treballadors.
>
> Article 5. Prevenció i reducció de l'exposició
>
> 1. Si els resultats de l'avaluació a la qual es referix l'article 3 del present reial decret posaren de manifest un risc per a la seguretat o la salut dels treballadors per exposició a agents cancerígens, haurà d'evitar-se esta exposició i programar la seua substitució de conformitat amb el que es disposa en l'article 4.
>
> 2. En cas que no siga tècnicament possible substituir l'agent cancerigen o mutagen, l'empresari garantirà que la producció i utilització d'este es duguen a terme en un sistema tancat.
>
> 3. Quan l'aplicació d'un sistema tancat no siga tècnicament possible, l'empresari garantirà que el nivell d'exposició dels treballadors es reduïsca a un valor tan baix com siga tècnicament possible.
>
> 4. L'exposició no superarà el valor límit dels agents cancerígens establit en l'annex III del present reial decret.
>
> En tot cas, la no superació del valor límit no eximirà del compliment del que es disposa en l'apartat anterior.
>
> 5. Sempre que s'utilitze un agent cancerigen, l'empresari aplicarà totes les mesures necessàries següents:
>
> a) Limitar les quantitats de l'agent cancerigen o mutagen en el lloc de treball.

b) Dissenyar els processos de treball i les mesures tècniques a fi d'evitar o reduir al mínim la formació d'agents cancerígens.

c) Limitar al menor nombre possible els treballadors exposats o que puguen estar-ho.

d) Evacuar els agents cancerígens en origen, mitjançant extracció localitzada o, quan això no siga tècnicament possible, per ventilació general, en condicions que no suposen un risc per a la salut pública i el medi ambient.

e) Utilitzar els mètodes de mesurament més adequats, en particular per a una detecció immediata d'exposicions anormals degudes a imprevistos o accidents.

f) Aplicar els procediments i mètodes de treball més adequats.

g) Adoptar mesures de protecció col·lectiva o, quan l'exposició no puga evitar-se per altres mitjans, mesures individuals de protecció.

h) Adoptar mesures higièniques, en particular la neteja regular de sòls, parets i altres superfícies.

i) Delimitar les zones de risc, amb una senyalització de seguretat i salut adequada, que incloga la prohibició de fumar en estes zones, i permetre l'accés només al personal que haja d'operar en estes, excloent els treballadors especialment sensibles a estos riscos.

j) Vetlar perquè tots els recipients, els envasos i les instal·lacions que continguen agents cancerígens estiguen etiquetats de manera clara i llegible i col·locar senyals de perill clarament visibles, de conformitat tot això amb la normativa vigent en la matèria.

k) Instal·lar dispositius d'alerta per als casos d'emergència que puguen ocasionar exposicions anormalment altes.

l) Disposar de mitjans que permeten l'emmagatzematge, la manipulació i el transport segurs dels agents cancerígens, així com per a l'arreplega, l'emmagatzematge i l'eliminació de residus, en particular mitjançant la utilització de recipients hermètics etiquetats de manera clara, inequívoca i llegible, i col·locar senyals de perill clarament visibles, de conformitat tot això amb la normativa vigent en la matèria.

A més de complir el que s'establix en relació amb les mesures d'higiene personal i de protecció individual, vigilància de la salut, documentació, informació a les autoritats i formació, informació i consulta als treballadors.

L'agent mencionat està inclòs en l'annex III del citat Reial decret 665/1997, i disposa, per tant, de valor límit reglamentari:

ANEXO III

Valores límite de exposición profesional

Nombre del agente	N.º CE (1)	N.º CAS (2)	Valores límite						Observaciones	Medidas transitorias
			De exposición diaria (3)			De corta duración (4)				
			mg/m^3 (5)	ppm (6)	f/ml (7)	mg/m^3 (5)	ppm (6)	f/ml (7)		
Formaldehído.	200-001-8	50-00-0	0,37	0,3		0,74	0,6		Sensibilización cutánea (13).	

D'acord amb el que es disposa en l'apartat 4 de l'article 5 del Reial decret 665/1997, en què s'insta que, independentment que no se supere el valor límit, si no es pot, per impossibilitat tècnica, treballar en un sistema tancat, ha de garantir-se que el nivell d'exposició es reduïsca a un valor tan baix com siga tècnicament possible. Conseqüentment, és preceptiu procedir a eliminar-ne l'ús (article 4), quan això siga possible, o bé a reduir l'exposició al màxim, amb les mesures de correcció corresponents (article 5).

També el Reial decret 374/2001 establix l'eliminació del risc per substitució com la primera i més important mesura per a adoptar enfront dels agents químics perillosos, sempre que la naturalesa de l'activitat ho permeta (art. 5.2). Així doncs, la substitució de l'agent és la mesura prioritària per a la prevenció del risc químic; cosa que resulta encara més evident per a aquelles substàncies els efectes de les quals tenen un caràcter especialment greu, com els agents cancerígens o mutàgens.

En este sentit, cal tindre en compte que l'article 10.1 del Reial decret 665/1997 establix que l'empresari ha de subministrar a les autoritats laborals i sanitàries, quan estes ho sol·liciten, la informació adequada sobre, entre altres aspectes: "f) Els criteris i resultats del procés de substitució d'agents cancerígens o mutàgens a què es referix l'article 4 del present reial decret."

La situació exposada en els paràgrafs anteriors fa necessari l'estudi de la viabilitat de la substitució del formaldehid (Foment del Treball, 2011), amb la finalitat d'eliminar el risc per complet o, en cas contrari, actuar en conseqüència amb el que disposa el reglament de desenrotllament de cancerígens.

Així doncs, el present informe és una anàlisi de les diferents experiències que hi ha hagut en la substitució del formaldehid.

Anàlisi comparativa dels estudis duts a terme en la substitució del formaldehid

El Servici de Patologia de l'Hospital Carmen y Severo Ochoa va ser seleccionat, junt amb altres cinc hospitals espanyols, per a formar part del Grup de Treball de la Societat Espanyola d'Anatomia Patològica (SEAP) sobre Substituts del Formol.

Alternatives com a fixador de peces i teixits anatòmics en les preparacions histopatològiques:

- Com a substitut de les solucions de formalina al 5 %, es poden utilitzar diverses mescles:
    - *Glioxal* (etan-1,2-diona) + etanol.
    - *Glioxal* (etan-1,2-diona) + etanol + àcid acètic.
    - *Finefix* (alcohol polivinílic, propilenglicol, sorbitol, aigua).
- Altres substituts com ara alcohol etílic o l'acetona en els casos relativament més comuns, el glutaraldehid en la microscòpia electrònica i altres menys coneguts com el tetròxid d'osmi i el metanol.

D'estes alternatives, consultades també les experiències dutes a terme en altres hospitals com el de La Corunya o el General de Barcelona i revisats els estudis d'altres casos, s'opta per les dos alternatives més comunes, el *Glioxal* i el *Finefix*.

Glioxal com a alternativa

El Glioxal (etan-1,2-diona) en dilució alcohòlica presenta alguns inconvenients:

- No fixa correctament eosinòfils i hematies.
- A causa de l'alt contingut en etanol, presenta el perill (físic) de la inflamabilitat.

A més, un estudi de l'Hospital General de Barcelona, presentat en la Jornada FormalCat6, en la mateixa Barcelona, el 5 de novembre de 2015, (Carrasco, 2015) no considera el Glyoxal un substitut al 100 % del formol, pels problemes detectats amb este.

FineFIX com a alternativa

L'alternativa més fiable és el Finefix (marca comercial).

La fitxa tècnica d'este, proporcionada pel seu distribuïdor a Espanya, assenyala que es tracta d'una mescla de glicols i glúcids, amb la composició següent:

Denominació	Número EINECS
Alcohol polivinílic	209-183-3
Propilenglicol	200-338-0
Sorbitol	200-061-5
Aigua	231-791-2

Per a preparar la solució de treball han d'afegir-se 720 ml d'**etanol** absolut/desnaturalitzat a 280 ml de concentrat FineFIX (per a cada litre de fixador). Complix la directiva 98/79/CE relativa a productes IVD. Producte **lliure de làtex**. Producte **no** estèril.

Estudi	Resultats
Suárez Aguirre, Isaza, i Polo, 2019	Conclusions molt favorables respecte de l'ús com a alternativa del Fine-Fix: • Qualitat superior en la coloració Hematoxilina-Eosina en els teixits d'Os, Pàncrees, Gangli, Fetge, Cor, Úter, Pulmó i Ovari, Teixits blans, Testicle, Suprarenal i Tiroide i inferior en Pell, Llengua, Mama, Esòfag, Estómac, Intestí gros i prim, Renyó, Trompa, Tim, Melsa, Paratiroide. • Preservació de mostres completament durant la fixació, sense desintegrar els teixits. • Sense necessitat de canvis en el protocol, sense generació d'artefactes de contracció i desgranulació • Produïx una qualitat de tinció en HEMATOXILINA-EOSINA, PAS, MASSON, ELÀSTICA, comparable i alta. • MASSON: nuclis de tonalitat blau fosc, múscul, citoplasma i matèria extracelul·lar d'una tonalitat roja, fibres col·lagenes tipus I i II que tinyen d'una tonalitat blava. • HEMATOXILINA VERHOEFF (ELÀSTICA): fibres elàstiques i nuclis de tonalitat negra, fibres col·lagenes de tonalitat roja i finalment citoplasma de tonalitat groga. • PAS: membrana basal present en els teixits, glàndula mucosecretora de tonalitat rosa, mucopolisacàrids neutres i finalment mucoproteïnes de tonalitat roja o magenta. • Excel·lent per a preservar els detalls nuclears (hipercromàtics) i citoplasmàtics. • El personal dels laboratoris de patologia i de morgues que no estaran exposats als gasos tòxics del formaldehid. • FINE-FIX no endurix els teixits com el formol. • Resultats obtinguts de bona conservació i fixació de les diferents mostres de patologia. • El reemplaçament del formol amb FINE-FIX enfortiria l'ús de marcadors tumorals.

	• Es va demostrar que FINE-FIX era efectiu i viable al moment de la fixació i excel·lents resultats de coloració Hematoxilina-Eosina i especials (PAS, Tricròmic de MASSON, ELÀSTICA). • Qualitat superior en la coloració Hematoxilina-Eosina en els teixits d'Os, Pàncrees, Gangli, Fetge, Cor, Úter, Pulmó i Ovari, Teixits blans, Testicle, Suprarenal i Tiroide. • Qualitat inferior en la coloració Hematoxilina-Eosina en els teixits de Pell, Llengua, Mama, Esòfag, Estómac, Intestí gros i prim, Renyó, Trompa, Tim, Melsa. Desfavorable: • Va provocar lisi de glòbuls rojos
Arrieta, Izaguirre, i Morentin, 2017	Conclouen respecte de l'ús com a alternativa del Fine-Fix, després d'un estudi amb 31 autòpsies: • Amb FineFix les mostres estan més pàl·lides i elàstiques. • Tinció clarament més eosinòfila (modificada canviant els temps de tinció). • Les mostres d'artèries coronàries, miocardi i glàndules renals es fixaven pràcticament de la mateixa manera que amb formaldehid. • En el cervell apareixen imatges basòfiles, encara que no impedixen el diagnòstic. • La valoració de la qualitat de les mostres fixades va ser molt diferent entre patòlegs forenses i anatomopatòlegs. • Continua havent-hi metges del mateix servici que utilitzen FineFix amb resultats òptims.
Gillespie, i altres, 2002	Conclouen: • FINE-FIX va provocar la desintegració parcial del teixit durant la fixació. • FINE-FIX no va requerir canvis importants en el protocol, però va causar artefactes de contracció, desgranulació i lisi de glòbuls rojos.
Stanta, Mucelli, Petrera, Bonin, i Bussolati, 2006	Conclouen: • Van produir una qualitat de tinció H & E comparable i bona. • FINE-FIX excel·lent per a preservar els detalls nuclears i citoplasmàtics • Per a l'anàlisi de teixits de reaccions tissulars complexes, com l'estroma desmoplàstic o les anomalies vasculars, tots els teixits fixats mitjançant processos diferents eren igualment adequats. • Poden detectar-se de manera més eficient mitjançant immunohistoquímica i transferència quan les mostres es van fixar en FINE-FIX.
Societat Espanyola d'Anatomia Patològica, 2016	Conclusions: 1. "El formaldehid és un producte tòxic considerat carcinogènic (1B) i mutagènic (2) que s'utilitza de manera rutinària com a fixador en els servicis d'Anatomia Patològica. Amb l'entrada en vigor de la nova normativa l'1 de gener del 2016, les institucions sanitàries en general, i els servicis d'Anatomia Patològica en particular, han d'adaptar-se a esta nova situació mitjançant dos estratègies: minimitzar els riscos de l'ús de formaldehid mitjançant l'adopció de mesures preventives i protectores, estructurals i individuals, o bé treballar amb fixadors alternatius i dispositius que faciliten el transport de les mostres en les millors condicions al laboratori d'Anatomia Patològica. Evidentment pot haver-hi situacions intermèdies o de transició. 2. Recomanem l'estudi dels circuits de biòpsies en cada centre per part d'un grup multidisciplinari, liderat per Anatomia Patològica, que implique les Direccions, Gerències, Direccions de Servicis Generals i Infraestructures, Direccions d'Infermeria, Unitats de Prevenció de Riscos Laborals i de Gestió de Residus, i altres servicis clínics. És important

	detectar deficiències de protecció i analitzar rigorosament les mesures aplicades en cada centre pels Servicis de Prevenció de Riscos Laborals. 3. S'han de fer estudis de validació dels assajos d'immunohistoquímica, de citogenètica i de biologia molecular per a assegurar que els resultats obtinguts amb estos nous fixadors són fiables, reproduïbles i aptes per al diagnòstic clínic. Es recomana per tant la substitució progressiva de la fixació formòlica per fixadors alternatius, mantenint l'ús del formaldehid per a biòpsies i peces quirúrgiques amb patologia tumoral, fins que s'obtinguen nous estàndards internacionalment reconeguts, i siga possible la validació de les diferents tècniques especials, immunohistoquímiques, citogenètiques i moleculars, afavorida pels grups de treball de les societats científiques, en el nostre cas els del Programa de control de qualitat de la SEAP-IAP. 4. A més, és convenient anar substituint altres productes tòxics a més del formaldehid, per uns altres de menys nocius. És el cas del Xilé, que pot substituir-se per l'Isopropanolol. És necessari insistir en els aspectes relacionats amb la formació obligatòria i acreditada als professionals que fan la seua labor en contacte amb el formol o en la disponibilitat de documents informatius (pla d'acolliment); també en les mesures de prevenció, de senyalització i de manteniment d'infraestructures. És igualment important recomanar que cada laboratori tinga procediments normalitzats de treball i instruccions tècniques de cada procés per al funcionament correcte d'este. 5. Este nou escenari suposa un canvi en l'organització funcional i estructural dels servicis d'Anatomia Patològica, que hauran d'adaptar-se en un curt període de temps."
Experiència de l'Hospital de Cangas	Personal responsable d'anatomia patològica manifesta que les reticències que solen manifestar-se en relació amb l'ús de Finefix es referixen al fet que la fixació aconseguida amb este producte és més breu. Tanmateix, això no s'ajusta a la seua experiència, segons la qual teixits tractats amb el producte continuen conservant-se perfectament anys després del tractament
Informació del fabricant	El fixador ideal ha de presentar un nivell baix de toxicitat, produir una òptima H&E, IHC i tinció histoquímica i permeten la recuperació d'ADN, ARN i proteïnes per a anàlisi molecular. FineFIX és un concentrat patentat a base d'aigua, sense formalina. Quan es diluïx amb etanol, la seua formulació és de baixa toxicitat. Els additius superen els inconvenients comunament associats amb l'ús d'Etanol pur o fixadors a base d'etanol, per exemple, contracció significativa del teixit, vacuolització i nuclis picnòtics. FineFIX també proporciona una conservació òptima d'antígens tissulars, morfologia nuclear i citoplasmàtica i lisi reduïda de glòbuls rojos amb preservació de les membranes citoplasmàtiques. La solució de treball es prepara mesclant una part de FineFIX concentrat amb tres parts d'etanol (99 %). La concentració d'etanol en la solució de treball de FineFIX és aproximadament del 70 %. Es va trobar que esta concentració produïx bona histologia i per a permetre una recuperació òptima d'ADN/ARN i proteïnes, suficient per a diversos processos moleculars posteriors anàlisis Avantatges de FineFIX en la sala d'estudi macroscòpic Fixació, deshidratació i extracció de greix simultànies de la mostra mentres estan submergides en FineFIX. La macrofermesa de les mostres permet als patòlegs palpar, disseccionar i tallar fàcilment blocs representatius més prims. Eliminació de la sensació viscosa i consistència de les mostres grasses per a una neteja ràpida i fàcil. Un color més "real" en comparació amb l'aparença "grisenca" de les mostres fixades amb formalina.

	Fàcil detecció de ganglis limfàtics: contrast fàcil de color blanc grisenc després de la fixació FineFIX.

Conclusions

Considerem que actualment es comercialitzen productes alternatius al formaldehid per a aplicacions d'anatomia patològica, que permeten dur a terme la seua substitució a fi d'eliminar o minimitzar el risc per a la seguretat i salut de les persones exposades.

Per això, aconsellem que es faça un esforç per prioritzar esta substitució en tots els servicis o departaments d'anatomia patològica, i que es duguen a terme les proves necessàries amb FineFIX o altres productes anàlegs que permeten seleccionar un substitut viable.

Els avantatges que es desprenen d'esta selecció són evidents:

1. A escala de seguretat i salut laboral, es permet el treball sense les mesures de prevenció pròpies del treball amb agents cancerígens, mutàgens o reportòxics.
2. No són necessaris sistemes d'extracció sofisticats, cosa que suposa menys gasto energètic i de manteniment de les instal·lacions.
3. La gestió de residus se simplifica i economitza.
4. Permet el compliment de les obligacions preventives arreplegades en el Reial decret 665/1997, especialment la referida a l'eliminació del risc per substitució.
5. Afavorix el compliment dels principis de l'acció preventiva establits en l'article 15 de la Llei 31/1995, de prevenció de riscos laborals, en particular quant a evitar els riscos (1.*a*) i a substituir el que és perillós pel que comporte poc o cap perill (1.*f*).

Si s'optara per continuar utilitzant el formaldehid en anatomia patològica, hauran de justificar-se adequadament les raons tècniques que n'impedixen la substitució.

Referències normatives i tècniques

Referències normatives

Comunitat Valenciana. (2004). Llei 2/2004, de 28 de maig, de Creació de l'Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball. *Diari Oficial de la Generalitat Valenciana, 01.06.2004(núm. 4765)*. Recuperat el 26 de març de 2024, de https://dogv.gva.es/va/eli/es-vc/l/2004/05/28/2/con/

Espanya. (1995). Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales. *Boletín Oficial del Estado, 10.11.1995(núm. 269)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.boe.es/eli/es/l/1995/11/08/31/con

Espanya. Ministeri de la Presidència. (1997). Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos, mutágenos o reprotóxicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado, 24.05.1997(núm. 124)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.boe.es/eli/es/rd/1997/05/12/665/con

Espanya. Ministeri de la Presidència. (2001). Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado, 01.05.2001(núm. 104)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.boe.es/eli/es/rd/2001/04/06/374/con

Espanya. Ministeri de Treball i Assumptes Socials. (1997). Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención. *Boletín Oficial del Estado, 31.01.1997(núm. 27)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.boe.es/eli/es/rd/1997/01/17/39/con

Unió Europea. (2006). Reglamento (CE) n 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006 , relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea... *Diario Oficial de la Unión Europea, 30.12.2006(L 396)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj

Unió Europea. (2008). Reglamento (CE) n o 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008 , sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE... *Diario Oficial de la Unión Europea, 31.12.2008(L 353)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj

Unió Europea. (2014). Reglamento (UE) n °605/2014 de la Comisión, de 5 de junio de 2014 , que modifica, a efectos de la inclusión de indicaciones de peligro y consejos de prudencia en lengua croata y su adaptación al progreso técnico y científico... *Diario Oficial de la Unión Europea, 06.06.2014(L 167)*. Recuperat el 25 de març de 2024, de http://data.europa.eu/eli/reg/2014/605/oj

Referències tècniques

Agencia Europea de los Productos Químicos. (13 de març de 2024). *Formaldehyde*. Recuperat el 25 de març de 2024, de ECHA : European Chemicals Agency: https://echa.europa.eu/es/brief-profile/-/briefprofile/100.000.002

Arrieta, J., Izaguirre, A., & Morentin, B. (2017). Experiencia en el Servicio de Patología forense de Bizcaia con los sustitutos del formol. *Boletín Galego de Medicina Legal e Forense, 23*, 69-79. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.agmf.es/boletines/boletin23.pdf

Carrasco, M. (2015). Alternativas al uso de formaldehído. *Jornada FormalCat. Barcelona 05.11.2015.* Barcelona. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://treball.gencat.cat/web/.content/09_-_seguretat_i_salut_laboral/documents/05_-_promocio_i_campanyes/Jornades/Arxius/FormalCat/06_Alternativas-al-uso-de-formaldehído.pdf

Foment del Treball. (2011). *Guía práctica para sustitución de agentes químicos por otros menos peligrosos, en la industria.* Barcelona: Foment del Treball. Recuperat el 25 de març de 2022, de https://prl.foment.com/admin/uploads/docs/20130417123341.pdf

Gillespie, J., Best, C., Bichsel, V., Cole, K., Greenhut, S., Hewitt, S.,... Emmert-Buck, M. (2002). Evaluation of Non-Formalin Tissue Fixation for Molecular Profiling Studies. *The American Journal of Pathology, 160*(2), 449-457. doi:10.1016/S0002-9440(10)64864-X

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (Espanya). (2018). *010A. Tallado de muestras en anatomía patológica: exposición a formaldehído (Actualizada en 2018)*. (INSST, Editor) Recuperat el 25 de març de 2024, de Situaciones de Trabajo Peligrosas : BASEQUIM: https://www.insst.es/stp/basequim/010a-tallado-de-muestras-en-anatomia-patologica-exposicion-a-formaldehído-actualizada-en-2018

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (Espanya). (2022). *Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos*

en el trabajo. Madrid: INSST. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.insst.es/documents/94886/2927460/Gu%C3%ADa%20t%C3%A9cnica%20para%20la%20evaluaci%C3%B3n%20y%20prevenci%C3%B3n%20de%20los%20riesgos%20relacionados%20con%20la%20exposici%C3%B3n%20a%20agentes%20cancer%C3%ADgenos%20o%20mut%C3%A1genos%20en%20el%20t

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (Espanya). (2022). *Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo.* Madrid: INSST. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.insst.es/documents/94886/2927460/Gu%C3%ADa%20t%C3%A9cnica%20para%20la%20evaluaci%C3%B3n%20y%20prevenci%C3%B3n%20de%20los%20riesgos%20relacionados%20con%20agentes%20qu%C3%ADmicos%202022.pdf

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (Espanya). (s.f.). *Formaldehído*. (INSST, Editor) Recuperat el 25 de març de 2024, de Sustancias cancerígenas, mutagénicas y reprotóxicas : procedimientos carcinógenos : INFOCARQUIM: https://www.insst.es/agentes-quimicos-infocarquim/sustancias/formaldehído

Sociedad Española de Anatomía Patológica. (2016). *Documento de recomendaciones de la Sociedad Española de Anatomía Patológica-IAP referente a las medidas de seguridad aconsejadas en el manejo del formaldehído y al uso de fijadores alternativos.* Madrid: SEAP-IAP. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://www.seap.es/documents/10157/2016/formaldehído.pdf

Stanta, G., Mucelli, S., Petrera, F., Bonin, S., & Bussolati, G. (2006). A novel fixative improves opportunities of nucleic acids and proteomic analysis in human archive's tissues. *Diagnostic Molecular Pathology, 15*(2), 115-123.

Suárez Aguirre, N., Isaza, M., & Polo, J. (2019). *Comparación del Fine Fix con el formol en las técnicas de fijación y coloración hematoxilina-eosina y especiales [Trabajo de grado].* Bogotá: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Recuperat el 25 de març de 2024, de https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/1826

INVASSAT

Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

www.invassat.gva.es

secretaria.invassat@gva.es

GENERALITAT VALENCIANA

Conselleria d'Educació, Cultura, Universitats i Ocupació