

Efecto ototóxico de n-hexano y etilbenceno en personas con exposición laboral a mezclas de compuestos orgánicos volátiles (COV)

Ototoxic effect of n-hexane and ethylbenzene in persons occupationally exposed to volatile organic compounds mixtures (VOC)

Liliana Karina Ruiz-García*, Sergio Márquez Gamiño*, Mariella Carrieri**, Octavio Jiménez-Garza*

RESUMEN

Algunos compuestos orgánicos volátiles (COV) en exposiciones laborales o experimentales han mostrado potencial ototóxico. El objetivo es evaluar signos preclínicos de ototoxicidad en personas con exposición laboral a mezclas de COV. Se evaluó la función auditiva mediante potenciales evocados auditivos del tallo encefálico. Se midieron también los niveles individuales de exposición a COV y sus metabolitos urinarios en personas expuestas y no expuestas a COV. Se obtuvo como resultado que los tiempos de latencia media de la onda V a 70 decibeles y los intervalos I-V y I-III fueron mayores en personas expuestas ($p < 0.01$; $p = 0.01$ y $p = 0.02$, respectivamente). Se encontró correlación positiva entre niveles de exposición a n-hexano y el intervalo I-III ($r = 0.62$, $p = 0.02$); para los niveles de etilbenceno también se encontró tendencia a la correlación positiva ($r = 0.54$, $p = 0.05$). Estos resultados indican daño central en la vía auditiva, secundario a la exposición a etilbenceno y n-hexano en personas expuestas a mezclas de COV.

ABSTRACT

Some volatile organic compounds (VOCs) have shown ototoxic potential in occupational as well as in experimental exposures. This research evaluated preclinical signs of ototoxicity in people occupationally exposed to a VOCs mixture. The auditory function using auditory evoked potentials of the brain stem was also evaluated, and individual levels of exposure to VOCs and their urinary metabolites were measured in people exposed to VOCs and a control group. It was observed that the mean latency of the wave V and intervals I-III and I-V at 70 dB of stimulation was higher in exposed group ($p < 0.01$; $p = 0.01$ and $p = 0.02$, respectively). Also a positive correlation between levels of exposure to n-hexane and I-III interval was found ($r = 0.62$, $p = 0.02$); for ethylbenzene levels, a strong trend was found for a positive correlation $r = 0.54$, $p = 0.05$). These results show auditory central pathway damage secondary to ethylbenzene and n-hexane exposure in persons exposed to mixtures of VOCs.

Recibido: 31 de enero de 2014
Aceptado: 12 de febrero de 2014

Palabras clave:

Ototoxicidad; exposición laboral; potenciales evocados auditivos; etilbenceno; n-hexano.

Keywords:

Ototoxicity; occupational exposure; auditory brainstem responses; ethylbenzene; n-hexane.

Cómo citar:

Ruiz-García, L. K., Márquez Gamiño, S., Carrieri, M. & Jiménez-Garza, O. (2014). Efecto ototóxico de n-hexano y etilbenceno en personas con exposición laboral a mezclas de compuestos orgánicos volátiles. *Acta Universitaria*, 24(NE-2), 73-77. doi: 10.15174/au.2014.727

INTRODUCCIÓN

El efecto de la exposición a compuestos volátiles orgánicos (COV) sobre diversos sistemas de los seres vivos ha sido generalmente estudiado para compuestos separados en modelos animales (Bönisch *et al.*, 2012; Oshiro, Krantz & Bushnell, 2008) y en personas. Sin embargo, en los diversos escenarios laborales donde se utilizan COV, el trabajador se encuentra expuesto a mezclas de éstos, y no a un solo compuesto (Dennison, Bigelow & Andersen, 2004).

Uno de los compuestos estudiados por su potencial ototóxico en animales es el n-hexano. Este compuesto es utilizado en mezclas de productos de limpieza e insumos de las industrias de imprenta, textil, mueblera y del calzado (*Environmental Protection Agency [EPA]*, 2005). No hay evidencia convincente de ototoxicidad en humanos por exposiciones laborales a n-hexano, aunque se han reportado efectos polineuropáticos crónicos atribuidos a n-hexano en trabajadores de la industria de la imprenta (Chang, 1987). Mientras que en animales de experimentación, se ha podido localizar el daño en la cóclea de rata (Vyskocil, *et al.*, 2008a).

* División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato. Blvd. Puente del Milenio núm. 1001, Fracción del Predio San Carlos, León, Guanajuato, México, C.P. 37670. Correo electrónico: ojimezgarza@ugto.mx

** Laboratorio de Higiene Industrial, Universidad de Padua. Via Giustiniani 2, Padua, Italia, C.P. 35128.

Otro compuesto asociado a ototoxicidad es el etilbenceno, el cual es un subproducto en la refinación de petróleo y es componente de la gasolina común y del combustible para jet (Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], 2007). El deterioro auditivo asociado a la exposición laboral de etilbenceno hasta ahora no se ha considerado ni como efecto independiente ni en combinación con exposición al ruido. En cambio, hay evidencias de daño coclear en modelos animales expuestos a diferentes concentraciones de este compuesto (Vyskocil *et al.*, 2008b). Destacan alteraciones de la respuesta a frecuencias medias y bajas, con pérdida de células pilosas externas en la rata, efecto relacionado con la especie, ya que no se presentó en el cobayo (Cappaert, Klis, Baretta, Muijser & Smoorenburg, 2000; Cappaert *et al.*, 2002).

Para la detección temprana de ototoxicidad se usan los potenciales evocados auditivos del tallo encefálico y las emisiones otoacústicas por productos de distorsión (Cappaert *et al.*, 2000), considerándose por diversos autores la primera como más útil dado que el daño auditivo suele presentarse en las regiones de frecuencia media (Fausti & Frey, 1992).

Los mecanismos ototóxicos del n-hexano y el etilbenceno han sido analizados de forma independiente, por lo que hasta ahora no se cuentan con los elementos necesarios para afirmar o descartar si la exposición simultánea a estos dos compuestos tenga un efecto sinérgico sobre el sistema auditivo. Debido a esto, es necesario evaluar la función auditiva en etapa preclínica en personas que trabajen en centros laborales donde presumiblemente puedan estar presentes estos compuestos.

Objetivo

Identificar signos preclínicos de ototoxicidad a través de pruebas electrofisiológicas en personas con exposición laboral a COV.

MÉTODOS

Se analizaron dos grupos: uno presumiblemente expuesto a mezclas de COV, conformado por 14 trabajadores de una fábrica de calzado de piel (ZP) y 14 despachadores de gasolina (DG), como grupo control 22 trabajadores administrativos universitarios, ambos de la ciudad de León, Guanajuato. A todos los participantes se les: a) midieron niveles individuales de exposición a COV, mediante la colocación de un difusor pasivo de carbono (Supelco, Sigma-Aldrich Co., St. Louis MO), colocado en la solapa durante una jornada laboral de

ocho horas; b) biomonitorizó la exposición a COV, comparando dos muestras de orina de cada participante, una colectada al inicio de su jornada laboral y otra al término de la misma; y c) realizó la prueba de potenciales evocados auditivos (Viking Quest Vyasis Healthcare-Nicolet, Madison, WI). Se les estudió bilateralmente con intensidades de estimulación de 20 dB, 30 dB, 40 dB, 50 dB, 60 dB, 70 dB, 80 dB, 90 dB y 100 dB, en presencia de ruido blanco contralateral de 45 dB. La frecuencia de estímulos fue de 33.1 estímulos por segundo. En el estudio de potenciales evocados auditivos del tallo encefálico se determinaron las latencias de las cinco ondas (en milisegundos, [ms]) para todas las intensidades de estimulación (en decibeles, [dB]), en cada oído y para cada individuo. Con los valores obtenidos se construyeron curvas de intensidad de los estímulos *vs* latencia de las respuestas. En el caso de las diferencias entre grupos, se utilizó la prueba de *t* de Student para muestras independientes, si la distribución de datos fue normal, en caso contrario se utilizó *U* de Mann-Whitney, tomando como distribución normal si se observó una $p < 0.05$ de acuerdo con la prueba de normalidad de Anderson-Darling. Además se realizaron pruebas de regresión lineal simple para buscar posibles correlaciones entre la exposición ambiental a n-hexano y etilbenceno con el daño auditivo y con otras variables como edad y tiempo de exposición acumulado. Las pruebas paramétricas y no paramétricas, así como las regresiones lineales simples, se realizaron con el *software IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) statistics* versión 21.

RESULTADOS

De las 28 personas del grupo expuesto, 21 completaron las tres fases del estudio (10 de la fábrica de calzado y 11 despachadores de gasolina). En tanto, de los 22 participantes del grupo control sólo uno no realizó la prueba auditiva. En consecuencia, se analizaron los resultados de 21 trabajadores por grupo (las características generales de ambos grupos se muestran en la tabla 1).

Los niveles promedio de etilbenceno ($2.17 \text{ mg/m}^3 \pm 4.38 \text{ mg/m}^3$) y n-hexano ($106 \text{ mg/m}^3 \pm 243.83 \text{ mg/m}^3$) encontrados en el grupo expuesto fueron mayores ($p < 0.001$) con respecto al grupo control (tabla 2). Conjuntamente a la determinación de los dos compuestos de interés para el estudio, los difusores fueron analizados para otros seis compuestos: tolueno, acetona, metiletilcetona, xilenos, metilacetato y benceno, los cuatro primeros con niveles mayores en la fábrica de calzado ($p < 0.001$), mientras que el benceno y el metiletilacetato se detectaron a mayores concentraciones en la estación de gasolina ($p < 0.007 / p < 0.001$, respectivamente).

Tabla 1.
 Características generales de la población.

Grupo	Género		Edad (años)			Antigüedad en la empresa (meses)			Tiempo acumulado de exposición laboral (meses)		
	F	M	Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana
DG n = 11	0	11	36	14.97	36	105	128.25	36	149.45	147.81	84
ZP n = 10	2	8	27	8.7	27	48.4	49.84	48	72.1	50.22	60
Control n = 21	19	2	34.09	9.7	33	98.95	81.47	96	NA	NA	NA

Fuente: *Software SPSS* versión 21, después del análisis estadístico respectivo de los datos recolectados.
 DE= Desviación estándar.

Tabla 2.
 Niveles individuales de exposición a n-hexano y etilbenceno en los grupos estudiados (mg/m³).

Compuesto	Grupo expuesto (n = 21)			Grupo no expuesto (n = 21)			Valor de p
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	
n-hexano	106.60	243.83	0.08-1122.36	0.002	0.001	0.000-0.06	<0.001
etilbenceno	2.17	4.38	0.01-17.37	0.001	0.003	0-0.001	<0.001

Fuente: *Software SPSS* versión 21, después del análisis estadístico respectivo de los datos recolectados.
 DE= Desviación estándar.

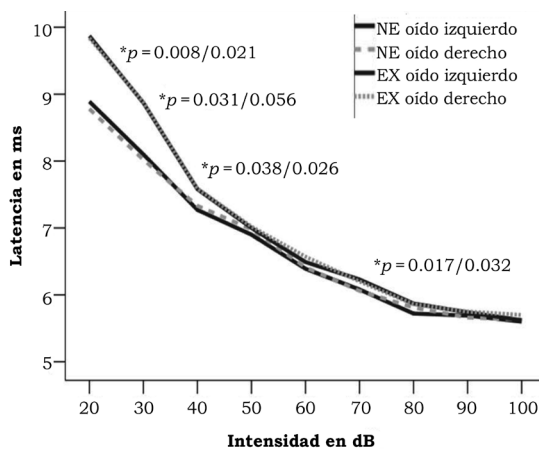


Figura 1. Curva de intensidad estimuladora vs latencia de la onda V. * $p < 0.05$. Diferencia entre el grupo expuesto (EX) y el grupo no expuesto en la vía izquierda/derecha, respectivamente.

* Tomando como valor significativo si se obtuvo una $p < 0.05$.

Fuente: *Software SPSS* versión 21, después del análisis estadístico respectivo de los datos recolectados.

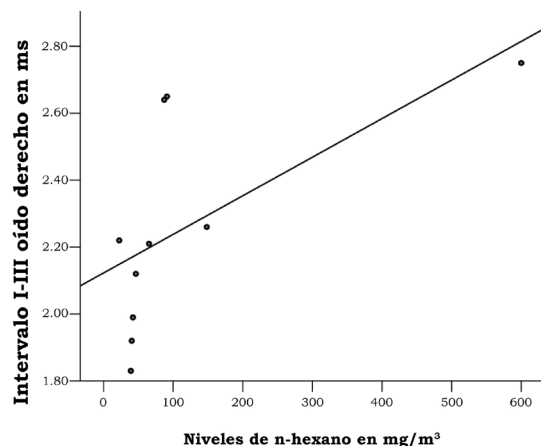


Figura 2. Niveles de exposición a n-hexano e intervalos I-III en trabajadores ZP. Regresión lineal simple entre niveles de exposición (mg/m³) a n-hexano en trabajadores ZP y latencias (ms) del intervalo I-III en la vía de inicio en oído derecho ($n = 10$; $r = 0.62$, $p = 0.02$).

Fuente: *Software SPSS* versión 21, después del análisis estadístico respectivo de los datos recolectados.

Por otro lado, en la biomonitorización de los COV se encontró correlación positiva entre los niveles de exposición para etilbenceno y los niveles de ácido mandélico urinario posturno ($r = 0.478$ $p = 0.024$).

Las curvas de intensidad/latencia de la onda V promedio para expuestos y controles fueron, en su mayoría, significativamente diferentes, a 70 ($p = 0.017/0.032$), 40 ($p = 0.038/0.016$), 30 ($p = 0.31$) y 20 dB ($p = 0.008/0.21$) (vías izquierda/derecha, respectivamente) (figura 1).

Asimismo, los intervalos I-V y I-III presentaron mayores periodos en el grupo expuesto ($p = 0.170/p = 0.019$ y $p = 0.024/p = 0.451$, vía de inicio en oído izquierdo/derecho, respectivamente). Para los subgrupos de exposición se observó que en DG los tiempos de latencia promedio a 40 dB de intensidad de estimulación fueron significativamente mayores en la vía de inicio en el lado derecho ($p = 0.099/p = 0.008$, izquierdo y derecho, respectivamente).

En los trabajadores de ZP se encontró correlación positiva entre los niveles de exposición a n-hexano y el intervalo I-III; a 70 dB de estimulación para la estimulación del oído derecho ($r=0.62$ $p=0.028$) (figura 2). En tanto, para los niveles de exposición a etilbenceno, y el mismo intervalo (I-III), a la misma intensidad de estimulación (70 dB) se encontró tendencia a la correlación positiva ($r=0.546$ $p=0.051$) (figura 3) también la vía de inicio en el lado derecho.

DISCUSIÓN

Las diferencias en la latencia de la onda V a distintas intensidades de estimulación (60 dB y 70 dB) presentadas en este estudio difiere de lo encontrado en Brasil por Da Silva, Tochetto, Amaral-Siqueira & Salgado-Machado, (2012), donde no se reportaron diferencias significativa a ninguna intensidad de estimulación. Sin embargo, para el intervalo I-III, al igual que en el estudio que se presenta, sí hubo diferencia significativa entre el grupo de exposición y sus controles.

En otras poblaciones laboralmente expuestas a COV, por ejemplo en trabajadores de fábrica de pinturas expuestos a n-hexano, Chang (1987) reportó alteraciones auditivas similares a lo que aquí se reporta: latencias prolongadas de la onda V y prolongación de los intervalos I-III y I-V.

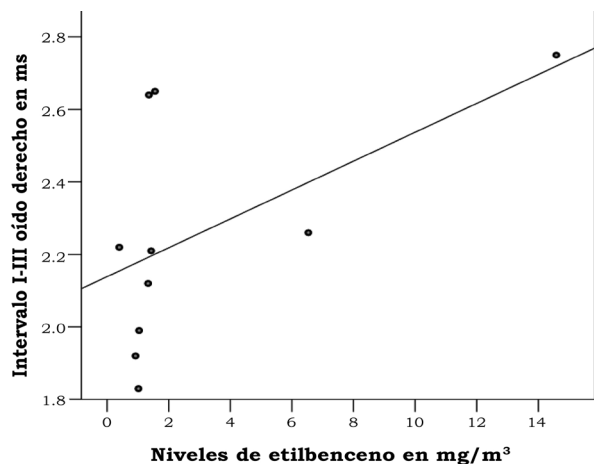


Figura 3. Niveles de exposición a etilbenceno e intervalos I-III en trabajadores ZP. Regresión lineal simple entre niveles de exposición (mg/m^3) a etilbenceno en trabajadores ZP y la duración del intervalo I-III en la vía de inicio en oído derecho ($n=10$; $r=0.54$, $p=0.05$).

Fuente: Software SPSS versión 21, después del análisis estadístico respectivo de los datos recolectados.

En otro estudio, Huang & Chu (1989) examinaron, utilizando también potenciales evocados auditivos del tallo encefálico, a trabajadores con exposiciones promedio a n-hexano de $193.83 \text{ mg}/\text{m}^3$ (55 ppm) en conjunto con otros dos compuestos, entre ellos el benceno. Estos autores encontraron latencias prolongadas de las ondas III y V, así como los intervalos I-III, III-V, I-V aumentados, lo cual coincide parcialmente con nuestros resultados. Los hallazgos de exposición ambiental encontrados en dicho estudio difieren de los resultados del presente, ya que los trabajadores de ZP mostraron moderadamente mayores niveles promedio de exposición ambiental a n-hexano ($204.96 \text{ mg}/\text{m}^3$ o 58 ppm), y además esto se correlacionó con el aumento en la latencia media intervalo I-III. A diferencia del presente trabajo, Chang (1987) y Da Silva *et al.* (2012) no reportaron exposiciones a mezclas de COV, y sólo atribuyeron el daño auditivo a un solo compuesto. Además, ninguno de los autores menciona la presencia de etilbenceno, compuesto que en exposiciones en animales ha demostrado su potencial ototóxico.

CONCLUSIONES

Los tiempos de latencia media para la onda V (70 dB, 40 dB y 20 dB en ambos oídos y para 30 dB en el oído izquierdo), así como los intervalos I-III y I-V a 70 dB de estimulación fueron mayores en el grupo expuesto a COV. En ausencia de signos y síntomas expresados por los participantes esto constituye evidencia preclínica de daño neuroconductor en la vía auditiva, relacionado a la exposición laboral de etilbenceno y n-hexano. Éste es el primer reporte de daño a la función auditiva integral en humanos expuestos laboralmente a etilbenceno. Aunado a las evidencias anteriores, la correlación positiva entre los niveles de exposición a etilbenceno respecto al intervalo I-III ($p=0.051$) en trabajadores de ZP apoya la necesidad de continuar con estudios que profundicen los efectos oto y neurotóxicos derivados de la exposición a COV. No se puede descartar un probable efecto sinérgico de la exposición simultánea a n-hexano y etilbenceno, por lo que es necesario realizar estudios en personas expuestas a diferentes proporciones de esta mezcla, principalmente en donde preponderen uno u otro compuesto.

REFERENCIAS

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2007). *Toxicological profile for Ethylbenzene*. Atlanta, GA, U.S.: Department of Health and Human Services, Public Health Service.

- Bönisch, U., Böhme, A., Kohajda, T., Mögel, I., Schütze, N., Von Bergen, M., Simon, J. C., Lehmann, I. & Polte, T. (2012). Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *Plos One*, 7(7), e39817.
- Cappaert, N., Klis, S., Baretta, A., Muijser, H. & Smoorenburg, G. (2000). Ethyl benzene-induced ototoxicity in rats: a dose-dependent mid-frequency hearing loss. *Journal of Association for Research in Otolaryngology*, 1(4), 292-299.
- Cappaert, N., Klis, S., Muijser, H., Kulig, B., Ravensberg, L. & Smoorenburg, G. (2002). Differential susceptibility of rats and guinea pigs to the ototoxic effects of ethylbenzene. *Neurotoxicol Teratol*, 24(4), 503-510.
- Chang, Y. (1987). Neurotoxic effects of n-hexane on the human central nervous system: evoked potential abnormalities in n-hexane polyneuropathy. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 50(3), 269-274.
- Da Silva Quevedo, L., Tochetto, T., Amaral-Siqueira, M. & Salgado-Machado, M. (2012). Auditory brainstem response in gas station attendants. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(6), 63-8.
- Dennison, J., Bigelow, P. & Andersen, M. (2004). Occupational exposure limits in the context of solvents mixtures, consumption of ethanol, and target tissue dose. *Toxicology and Industrial Health*, 20(6-10), 165-175.
- Environmental Protection Agency (EPA) (2005). Toxicological Review of n-Hexane, In Support of summary information on the integrated risk information system EPA/635/R-03/012. Recuperado en febrero de 2014 de <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0486tr.pdf>
- Fausti, S. & Frey, R. (1992). Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone burst evoked auditory brainstem responses. *Journal of the American Academy of Audiology*, 3(6), 397-404.
- Huang, C. & Chu, N. (1989). Evoked potentials in chronic n-hexane intoxication. *Journal Clinical Electroencephalography*, 20(3), 162-168.
- Oshiro, W., Krantz, Q. & Bushnell, P. J. (2008). Characterization of the effects of inhaled perchloroethylene on sustained attention in rats performing a visual signal detection task. *Neurotoxicology and Teratology*, 30(3), 167-74.
- Vyskocil, A., Leroux, T., Truchon, G., Gendron, M., El Majidi, N. & Viau, C. (2008a). Occupational ototoxicity of n-hexane. *Human & Experimental Toxicology*, 27(6), 471-476.
- Vyskocil, A., Leroux, T., Truchon, G., Gendron, I., Lemay, F., Gagnon, F., Botez, S., El Majidi, N., Émod, C. & Viau, C. (2008b). Ethyl benzene should be considered ototoxic at occupationally relevant exposure concentrations. *Toxicology and Industrial Health*, 24(4), 241-246.