

# Neuropatía por n-hexano

## N-hexane neuropathy

Melinda Martina Valdivia-Infantas<sup>1</sup> y María Graciela Quevedo<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

El n-hexano es un hidrocarburo alifático saturado volátil, incoloro y con un olor parecido al de gasolina<sup>(1)</sup>. Su fórmula es  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  y es más pesado que el aire por lo que se deposita en las zonas bajas; penetrando en el organismo a través de la piel o por vía inhalatoria. Es usado en solventes y pegamentos y está relacionado con las neuropatías tóxicas en los mecánicos de automóviles, zapateros y carpinteros<sup>(2-3)</sup>; y, también existe abuso recreacional a través de la inhalación<sup>(4)</sup>.

El n-hexano se usa principalmente en la industria del calzado y cuero, como solvente de gomas y adhesivos; en las artes gráficas, como solvente de pigmentos; en la fabricación de plásticos y en la extracción de aceites vegetales.

El contacto del n-hexano con la piel y mucosas provoca eritema, edema, vesículas y sensación de quemazón en la piel. La intoxicación aguda por n-hexano provoca aturdimiento, vértigos, convulsiones y hasta estado de narcosis. Las concentraciones de 2 000 ppm por 10 minutos no producen efectos y de 5 000 ppm provocan mareos. Otros investigadores reportaron náuseas, cefalea, irritación ocular y de faringe con concentraciones entre 1 400 a 1 500<sup>(5)</sup>. En la forma crónica provoca fundamentalmente neuropatía periférica que en otras épocas era conocida con el término 'parálisis del calzado'.

La forma más común de neuropatía por tóxicos es una axonopatía simétrica que empieza distalmente, donde hay más vulnerabilidad axonal, y afecta primero los axones más grandes y de mayor diámetro. Las axonopatías son de inicio

subagudo, progresión gradual, simétrica, distal, difusa y con deterioro sensorial y motor<sup>(6)</sup>. Entre los tóxicos que provocan axonopatías están los siguientes: arsénico, colchicina, dapsona, etanol, mercurio, organofosforados, talio y, del que nos ocuparemos ahora, n-hexano.

Se han descrito brotes de polineuropatía por n-hexano que se asocian con malas condiciones de trabajo como exposición diaria excesiva, local inadecuado, mala ventilación y falta de elementos de protección personal<sup>(7)</sup>.

### DEFINICIÓN

La neuropatía por n-hexano es una enfermedad profesional que se presenta en aquellos expuestos a este hidrocarburo alifático. La frecuencia de este desorden depende de los factores que se dan en las malas condiciones de trabajo. Así, Paulson encontró 8 de 50 trabajadores expuestos<sup>(3)</sup> y Mallow 3 de 35 expuestos<sup>(8)</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA

Los pegamentos que contienen n-hexano muchas veces se acompañan de n-metilbutilcetona. Esta última sustancia también se obtiene del hexano, como se muestra en la Figura 1, y de cualquier forma ambos se convierten a 2,5-hexanodiona que es el metabolito tóxico. Tanto el n-hexano como la n-metilbutilcetona se metabolizan por el sistema CP450.

El metabolito tóxico, la 2,5-hexanodiona, inhibe la fosfofructoquinasa y la gliceraldehido-3-fosfatodeshidrogenasa lo que lleva a inhibición de la glicólisis con lo que disminuye la formación de neurofilamentos, destruyéndose la matriz citoesquelética. Las proteínas de estos neurofilamentos no formados se acumulan en el axón produciendo edema axonal<sup>(9-10)</sup>.

1. Médico Internista y Toxicóloga del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima, Perú.

2. Médico Internista y Toxicóloga del Hospital Profesor Alejandro Posadas de Buenos Aires, Argentina.

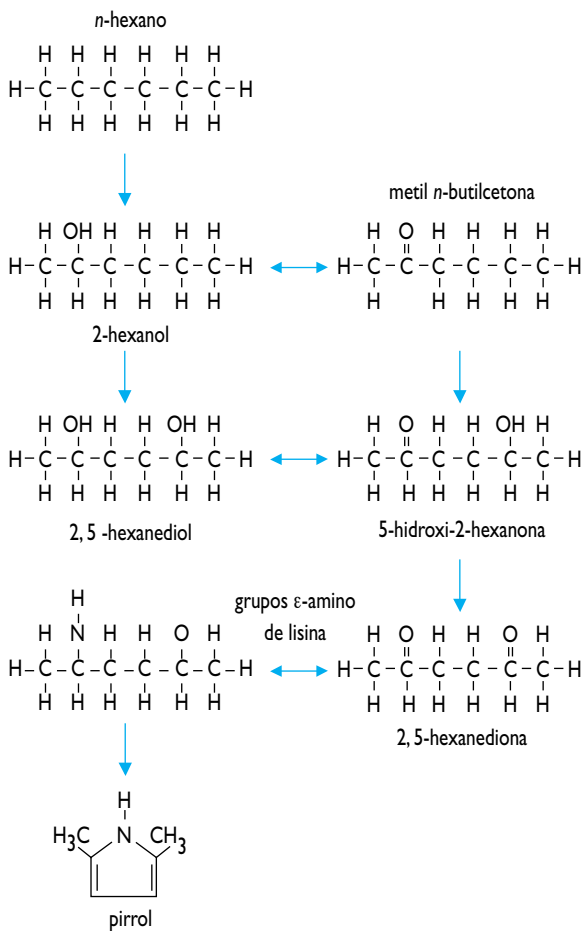


Figura 1. Metabolismo del n-hexano.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Típicamente se presenta una polineuropatía, de inicio gradual, curso progresivo, sensitivomotora, ascendente, distal con pérdida de la sensibilidad, atrofia y debilidad distal e hiporreflexia<sup>(3)</sup>. La aparición de los signos clínicos es de 4 a 5 semanas en pollos, 6 a 8 semanas en gatos y 11 a 12 semanas en ratas<sup>(7)</sup>. Los casos de polineuropatía se han reportado con niveles de 400 a 600 ppm de hexano y exposiciones ocasionales de más de 2 500 ppm<sup>(11)</sup>.

Casi siempre existe una relación proporcional entre el período de latencia de la aparición de la sintomatología desde el momento en que se inicia la sobreexposición laboral hasta que aparecen los primeros síntomas de intoxicación y el período de exposición previo<sup>(12)</sup>.

En algunos casos la presentación puede confundirse con un síndrome de Guillain Barré pero la biopsia del nervio sural muestra edema axonal cuando la polineuropatía es por hexano, hallazgo ausente en el síndrome de Guillain Barré<sup>(13)</sup>.

La mayor dificultad en el diagnóstico se debe a que los productos industriales que contienen hexano son comercializados como de baja toxicidad, los médicos dan poca importancia a los antecedentes laborales y porque al ser una enfermedad de inicio gradual y evolución progresiva el acercamiento clínico es más difícil.

## Vigilancia en trabajadores expuestos

Se debe realizar:

- Historia clínica inicial completa para detectar alguna enfermedad preexistente que pueda poner al empleado en riesgo<sup>(5)</sup>.
- Examen clínico anual con especial cuidado en el neurológico, buscando signos de neuropatía periférica como son parestesias, sensación de hormigueo y de frío, dolores musculares, calambres, fatiga rápida y pérdida de la fuerza muscular.
- Dosaje de 2,5-hexanodiona en orina cada 6 meses. Se debe dosar en 20 mL de orina emitida espontáneamente y refrigerada si no puede ser analizada el mismo día de la recolección. La muestra se recogerá media hora después de cesada la exposición del día; es decir, al final de la jornada de trabajo siendo el índice biológico de exposición de 5 mg/g de creatinina.

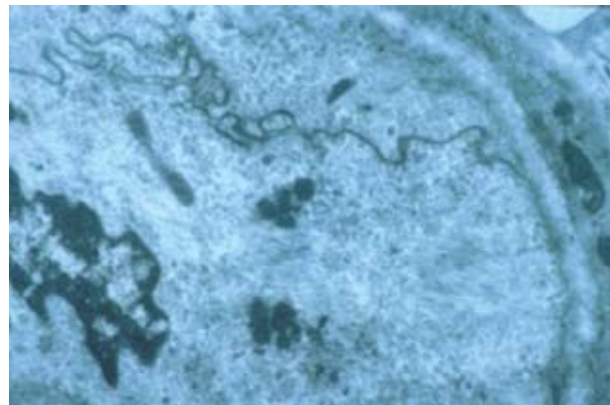
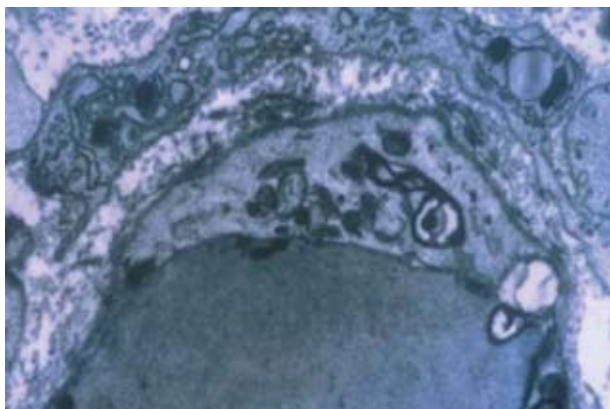
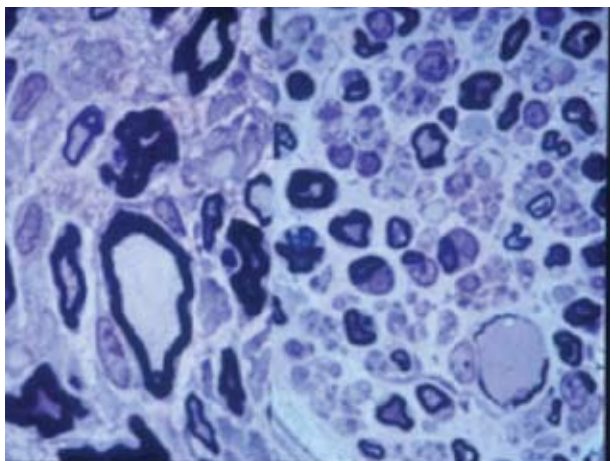
Por otro lado, los límites de exposición son<sup>(14)</sup>:

- Límite de exposición permisible según la OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) es 500 (1 800 mg/m<sup>3</sup>) partes de hexano por millón de partes de aire (ppm) durante 8 horas de trabajo.
- Límite de exposición recomendado según NIOSH (*The National Institute for Occupational Safety and Health*) es 50 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>) para 10 horas de trabajo día y 40 horas por semana.
- Valor límite umbral según ACGIH (*The American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) es de 50 ppm (176 mg/m<sup>3</sup>) para 8 horas de trabajo y 40 horas a la semana.

## EXÁMENES AUXILIARES

Pruebas electrofisiológicas

- Disminución de las amplitudes sensitivas al inicio.
- Bloqueo de la conducción motora.
- Primero compromete los miembros inferiores.
- La velocidad de conducción nerviosa es normal por mucho tiempo y los signos tempranos son una reducción en la amplitud del potencial motor.
- Evidencia electromiográfica de denervación (fibrilación y fasciculación).



Biopsia de nervio (Figura 2). Pérdida axonal con edema subperineural, alargamiento focal de los axones y retracción de la mielina paranodal. Acumulación de neurofilamentos fosforilados en los axones, acumulación de neurofilamentos intermedios en las células de Schwann, pericitos y células endoteliales y balonamientos axonales paranodales. Estos hallazgos son similares a los encontrados en la neuropatía gigante-axonal en la que existe una alteración de filamentos intermedios en distintos tipos celulares junto a acumulación de neurofilamentos en los axones<sup>(15)</sup>.

## TRATAMIENTO

Remoción de la zona de trabajo, el mejoramiento se ve en meses a años.

Dado que el mejor tratamiento es la prevención, convendría controlar los riesgos de esta enfermedad profesional, como disminuir los tiempos de exposición, uso de equipo de protección personal, como son mascarillas, guantes, y ropa impermeable; locales de trabajo amplios y mantener la vigilancia en los trabajadores expuestos. Las siguientes son recomendaciones de la Red Nacional de Vigilancia de España para trabajadores expuestos a n-hexano<sup>(4)</sup>:

- Instalación de cabinas con extracción localizada en el puesto de trabajo.
- Instalación de un sistema de aspiración en la zona de secado.
- Utilización de pegamento con una proporción del 2% del n-hexano.
- Uso de mascarillas.
- Educación sanitaria a los trabajadores de la cooperativa sobre la necesidad de mantener siempre (incluso en invierno) bien ventilado el local.
- Exploración neurológica a todos los trabajadores.
- Elaboración de folletos informativos sobre el uso de adhesivos para distribuir en los consultorios locales y centro de salud de las localidades donde se realizan labores de este tipo.

Paulson señala además que algunos factores pueden evitar la neuropatía<sup>(3)</sup>.

- Que los trabajadores no realicen sobretiempo u horas extras.
- Rotar a los trabajadores semanal o mensualmente.

**Figura 2.** Intoxicación por n-hexano. a) Corte semifino teñido con colorante de Richardson mostrando engrosamiento de dos fibras nerviosas, una de ellas mielinizada y la otra con una lámina fina de mielina. b) Axón grueso con acumulación de filamentos de 10 nm. c) Porción de axon y célula de Schwann con acumulación de filamentos intermedios. d) Células endoteliales llenas de filamentos intermedios<sup>(15)</sup>.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El deterioro neurológico puede progresar luego de algunos meses de terminada la exposición y en la mayoría de los casos ocurre la recuperación dentro del año<sup>(11)</sup>. Puede presentarse espasticidad e hiperreflexia paradójica en algunos pacientes<sup>(16)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albiano N. Toxicología Laboral. Criterios para la Vigilancia de los Trabajadores Expuestos a Sustancias Químicas. Buenos Aires: Editorial Polemos, 1999.
2. Grogan P, Katz J. Toxic Neuropathies. *Neurol Clin* 2005;23:377-396.
3. Paulson y Waylonis. Polyneuropathy Due to n-hexane. *Arch Intern Med* 1976; 136: 880-882.
4. Becker C, et al. Glue sniffing polyneuropathy: an under recognized aspect of a public health hazard. *J Adolesc Health* 2004;34:94-96.
5. Center for Disease Control and Prevention. URL disponible en: <http://www.cdc.gov> (Fecha de acceso: diciembre del 2007).
6. Burkhart K, Akhtar J. Clinical Neurotoxicology. En: Haddad, Shanon y Winchester (editors): *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. WB Saunders, 3ª. Ed., 1998.
7. García-Gómez y col. Brotes de polineuropatía desmielinizante de origen tóxico por n-hexano. *Boletín Epidemiológico Semanal de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España* 1998;6(8):77-84.
8. Mallow, Joseph. MBK Neuropathy Among Spray Painters. *JAMA* 1976;235: 1455-1457.
9. Hoffman R. Peripheral neuropathy en Ford, Delaney, Ling y Erickson (editors): *Clinical Toxicology*. WB Saunders, 1ª. ed., 2001.
10. Graham D. Neurotoxicants and the cytoskeleton. *Curr Op Neurol* 1999; 12(6):733-737.
11. Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP, y Fischman ML. Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace. 3ª. ed., New Cork: Van Nostrand Reinhold, 1991.
12. García A, Cubillos B, Bustamante C, Sanhueza D. Intoxicación colectiva por n-hexano en trabajadoras del rubro del calzado. XIII Congreso Español de Toxicología. Granada, 22-24 de Septiembre, 1999. *Rev Toxicol* 1999; 16: 165
13. Levin K. Variants and mimics of Guillain Barré syndrome. *The Neurologist* 2004;10:61-74.
14. U.S. Department of Labor. Occupational Safety & Health Administration. URL disponible en: <http://www.osha.gov> (Fecha de acceso: diciembre del 2007).
15. Ferrer A. Neurotoxicología Laboral. Neuropatología. Jornadas sobre Neurotoxicología Laboral. Barcelona, diciembre 1999.
16. Yuen T. So. Neurotoxicología. En: LaDou, Joseph (editor): *Medicina Laboral y Ambiental*. Manual Moderno, 2da edición, 1999.

**Correspondencia a:** Dra. Melinda Valdivia: [melindamartina@yahoo.com](mailto:melindamartina@yahoo.com)

**Fecha de recepción:** 22 de mayo del 2008.

**Fecha de aprobación:** 16 de junio del 2008.