

OTOTÓXICOS LABORALES

PRIMERA PARTE: SOLVENTES ORGÁNICOS

OTOTÓXICOS LABORALES
PRIMERA PARTE: SOLVENTES ORGÁNICOS

Natalia Gilbert Hernández
Departamento Salud Ocupacional
Diciembre 2017

OTOTÓXICOS LABORALES

PRIMERA PARTE: SOLVENTES ORGÁNICOS

I. INTRODUCCIÓN.

En los diferentes rubros o actividades económicas, los trabajadores se encuentran expuestos a diferentes agentes que los llevan a enfermarse o agravar una enfermedad ya existente. A finales del siglo XIX, con el advenimiento de la máquina de vapor y la iniciación de la era industrial, aparece la hipoacusia inducida por ruido como un problema de salud pública, el cual persiste hasta nuestros días. El ruido es un agente frecuentemente presente en los lugares de trabajo y reconocido a nivel mundial como causante de daño en el sistema auditivo que produce sordera ocupacional.

Existen múltiples estudios que han documentado la sordera de trabajadores expuestos a ruido. Fosbroke en 1831, mencionó la sordera de los herreros y Wittmarck hizo lo propio en 1907, al mostrar el efecto histológico del ruido en el oído; en 1927, McKelvie y Leggie informan acerca de la sordera de los algodóneros; en 1939, Larsen describe la sordera de los trabajadores en astilleros y, en 1946, Kristensen se refiere a la sordera de los aviadores y de los tripulantes submarinos (Londoño, J.L., et al., 1997). Todos estos estudios han ayudado a determinar niveles permitidos de exposición, mecanismos y vías de daño en la salud, lo cual ha permitido crear protocolos, programas y medidas de prevención y conservación de la audición.

Está tan bien estudiada y definida la relación entre ruido e hipoacusia que para muchos el término sordera ocupacional se ha utilizado como sinónimo de pérdida auditiva inducida por ruido. Sin embargo, hay que considerar que el ruido no es el único agente presente en los lugares de trabajo que puede generar daño en el oído.

Los ototóxicos son sustancias químicas con toxicidad selectiva hacia el oído interno, en donde causan deterioro funcional o daño celular sobre el órgano sensorial y fibras nerviosas de la audición y equilibrio. Las sustancias ototóxicas las podemos encontrar tanto en el ámbito laboral como extralaboral, siendo estos últimos de uso farmacológico. Ej. aminoglucósidos, salicilatos, diuréticos, cisplatino, entre otros.

La ototoxicidad de las sustancias de uso farmacológico es conocida desde hace mucho tiempo. En contraste, sólo desde la década de los 70 la ototoxicidad de las sustancias de uso no farmacológico encontradas contaminando el aire, comida o agua, y en los lugares de trabajo llega a ser un tema relevante para la salud ocupacional, y se reconoce el daño auditivo provocado por químicos industriales y su interacción con la exposición al agente ruido (European agency for safety and health at work, 2009).

El mecanismo de acción de las sustancias ototóxicas, sean estas laborales o no, puede afectar al órgano completo de la audición, células específicas dentro del órgano de la audición, componentes de estas células específicas o vías de señalización intracelular, generando daño temporal o permanente en la audición de la persona. Además existen sustancias consideradas neurotóxicas, que actúan principalmente a nivel del troncoencefálico o vía auditiva central, por lo que su efecto es también la alteración de la audición, generando un desorden de procesamiento auditivo central (DPAC). La American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) define al procesamiento auditivo central (PAC) como la eficiencia y eficacia con la cuál el sistema nervioso central (SNC) utiliza la información auditiva (ASHA, 2005).

Esta nota técnica, dividida en dos partes, tiene como propósito revisar la bibliografía en relación a ototóxicos, los mecanismos propuestos de daño auditivos por exposición a estos y la interacción con el agente ruido. Esta primera parte contempla los solventes orgánicos.

II. DESARROLLO.

1. Clasificación de ototóxicos

Considerando el uso de la sustancia ototóxica podemos clasificarla entre sustancias químicas de uso farmacológico y no farmacológico. Entre los no farmacológicos encontramos los agentes presentes en los lugares de trabajo como ototóxicos laborales, dentro de estos podemos identificar principalmente:

- a) Solventes orgánicos;
- b) Metales;
- c) Asfixiantes;
- d) Pesticidas;
- e) Otros.

Estas sustancias tienen diferentes estructuras químicas, que sugieren una serie de objetivos para las lesiones dentro del sistema auditivo y una variedad de mecanismos subyacentes. Sin embargo, en cuanto a la exposición ocupacional, además de tener en cuenta el tipo y propiedades fisicoquímicas del agente, se debe considerar la vía de exposición, el tiempo de exposición y la susceptibilidad de cada individuo.

Solventes Orgánicos

Los solventes son compuestos químicos que, en la mayoría de los casos, a temperatura ambiente son líquidos volátiles capaces de disolver otras sustancias, dando lugar a una solución. De acuerdo a su composición se pueden subdividir en solventes acuosos (basados en agua) y orgánicos. A su vez, los solventes orgánicos pueden ser aromáticos o no-aromáticos.

Los solventes orgánicos se encuentran formados por cadenas de átomos de hidrógeno y carbono. Sus características fisicoquímicas más relevantes son su alta liposolubilidad y volatilidad (Sulkowski, W., et al., 2002; Rincon, J.I., 2014). Estas características le facilita el ingreso al organismo humano a través de los pulmones por inhalación o a través de la piel por absorción cutánea, siendo la inhalación su principal mecanismo de ingreso (Moller, C. et al., 1989; Rincon, J.I., 2014). Se calcula entre un 40% a un 80% de captación de solventes orgánicos por inhalación en condiciones de reposo, lo cuál se incrementa proporcionalmente de acuerdo a los niveles de ejercicio físico, por lo que se espera que ante una tarea de alta demanda física el ingreso sea mayor al estar expuesto a una misma concentración en comparación a una actividad en reposo o de menor demanda física (Rincon, J.I., 2014). En cuanto a su eliminación del organismo, presentan dos principales mecanismos; la exhalación y la excreción de metabolitos a través de la orina (Rincon, J.I., 2014).

En el ámbito laboral los solventes orgánicos son usados en industrias de pinturas, lacas, recubrimiento y tinta; fabricación de cuero artificial, detergentes, revestimiento de papel, medicina, repelente de insectos, entre otros (Fuente, A., et al., 2006).

Estudios realizados en humanos y en modelos animales demuestran los efectos dañinos sobre el sistema auditivo causados por la exposición a diferentes solventes orgánicos (Morata, T., et al., 1997; Vyskocil, A. et al., 2008; Zamyslowska-Szmytke, E. et al., 2009; Triebig, G. et al., 2009; Sliwinska-Kowalska, M. et al., 2003; Sliwinska-Kowalska, M. et al., 2001; Morata, T., et al., 1994; Hirata, M. et al., 1992; Sulkowski, W., et al., 2002; Morrow, L., et al., 1992; Jacobsen, P., et al., 1993; Lataye, T., et al., 2000; Campo, P., et al., 1999; Campo, P., et al., 2008; Chen, G., et al., 2008).

Al analizar su mecanismo de daño, encontramos que los solventes aromáticos afectan la audición por envenenamiento de las células ciliadas, lo que conlleva a la desorganización de sus estructuras membranosas (Campo, P., et al., 2001). El efecto agudo observado ante la exposición a solvente aromático se explica por la acción directa sobre las células del órgano de Corti, mientras que los efectos ototóxicos crónicos se explican por la formación de reactivos químicos y biológicos intermediarios, como por ejemplo oxígeno reactivo (Chen, G. et al., 2007). El oxígeno reactivo puede producir la apoptosis de las células (Chen, G., et al., 2007) y/o provocar disfunción de los flujos transmembrana del ión K⁺ (Spicer, S., et al., 2003). Durante la estimulación acústica normal, el ión K⁺ ingresa masivamente en las células ciliadas; una vez terminado el estímulo y producida la respectiva descarga, el ión K⁺ es liberado en el tunel externo del órgano de Corti. Si este ión se acumula en el fluido del tunel provoca citotoxicidad en las células ciliadas externas (Spicer, S., et al., 2003). Los solventes aromáticos utilizan como ruta de intoxicación el surco externo para llegar al órgano de Corti, donde es probable que interrumpen el papel de las células de Hensen y Tectal, afectando así el reciclaje del ión K⁺ en esta zona.

Se ha visto que los solventes no-aromáticos destruyen células ciliadas, células del gánglio espiral, así como vías nerviosas auditivas, sin embargo, no se encuentra totalmente definido el mecanismo biológico y químico por el cuál se genera este daño.

Principales Solventes Orgánicos:

a) Tolueno:

El tolueno es un hidrocarburo aromático no corrosivo y volátil que se utiliza en la producción industrial de pinturas, adhesivos, caucho, de otros solventes, curtido de cuero, entre otros (Hodgkinson, L. et al., 2006).

El tolueno daña el órgano auditivo tanto a nivel periférico como a nivel central por neurotoxicidad en las vías centrales de la función auditiva (Pryor, G. et al., 1987; Morata, T., et al., 1994; Campo, P., et al., 1999; Chen, G., et al., 2008; Bushnell, P., et al., 1994; Gopal, K., 2008; Abbate, C., et al., 1993; Lope-Huerta, M., et al., 1996; Hirata, M. et al 1992; Ameno, K., et al., 1992; Musiek, F., 1983; Fuente, A., et al., 2009).

En estudios en animales se evidenció un daño a nivel de oído ocasionado por alteración en la electromotilidad de las células ciliadas externas (CCE) debido a que la exposición a tolueno generó una falla en la regulación de calcio intracelular (Bushnell, P., et al., 1994). Además, Campo, P. y colaboradores (1997) evidenciaron un patrón de daño de inicio en el segmento del órgano de Corti responsable de las frecuencias medias, seguido de un daño más apical, por lo que en primera instancia se debiese observar la alteración de la audibilidad para frecuencias medias, seguidas por las agudas.

En cuanto a estudios realizados en humanos, al evaluar la audición con emisiones otoacústicas se encontró ausencia o disminución de estas en aquellos expuestos a tolueno (Gopal, K., 2008); mostrando así que las células ciliadas externas son vulnerables a la exposición de este ototóxico. Los estudios que utilizaron potenciales evocados auditivos de tronco encefálico evidenciaron alteraciones en la conducción de las vías auditivas centrales por la exposición a tolueno, encontrando un aumento de latencia en aquellos expuestos a una inhalación prolongada (Abbate, C., et al., 1993; Lope-Huerta, M., et al., 1996; Hirata, M., et al. 1992).

b) Estireno:

El estireno es un hidrocarburo aromático, volátil, viscoso, de color amarillo y en algunas ocasiones incoloro (Hodgkinson, L. et al., 2006). Es utilizado en industrias productoras de pastas, papel, plástico, resinas y pinturas (Fuente, A., et al., 2006; Campo, P. et al., 2001).

En relación a niveles de exposición, a modo de referencia, los estándares franceses para entornos de

trabajo consideran un nivel promedio de estireno de 50 ppm durante un día hábil de 8 horas, con un nivel máximo de 200 ppm (Campo, P. et al., 2001). En Estados Unidos se considera 20 ppm para un día hábil de 8 horas (Campo, P. et al., 2001).

En estudios con ratas expuestas a estireno se observó pérdida auditiva entre las frecuencias de 16 y 20 kHz (Lataye, T., et al., 2000). El patrón de intoxicación epitelial de este solvente en estudios de modelo animal se describe, en primera instancia, como una penetración a los tejidos del VIII par craneal, seguido de un aumento en la concentración plasmática, para llegar al órgano de Corti a través de la estría vascular, de allí se difunde a las células ciliadas externas, las cuales son el blanco principal de daño y finalmente a las células ciliadas internas (Campo, P., et al., 1999; Chen, G., et al., 2008).

c) Xileno:

El xileno es un hidrocarburo aromático incoloro, líquido, de olor dulce (Hodgkinson, L. et al., 2006). Hay tres formas de xileno en los cuales las posiciones de los grupos metilos varían en el anillo de benceno: el meta-xileno, orto-xileno y para-xileno (ATSDR (b), 2017). Estas formas se conocen como isómeros. El xileno es utilizado principalmente en laboratorios químicos, manufactura y reparación de maquinarias, fabricación de plástico, industrias de la madera y barnices (Fuente, A., et al., 2006).

En un estudio en ratas expuestas se identificó cómo la concentración y el tiempo de exposición a xileno influyen en la zona en que se genera el daño coclear (Pryor, G. et al., 1987). En una concentración de 800 ppm de xileno por 6 semanas se observó un aumento en el umbral en las frecuencias de 12 kHz y 20 kHz; luego una exposición a 1000 ppm durante 6 semanas, 14 horas diarias, se encontró aumento del umbral para las frecuencias de 8kHz en adelante y frente a una exposición a 1200 ppm se encontró aumento del umbral desde 2 kHz en adelante (Pryor, G. et al., 1987).

En estudios de humanos expuestos a xileno, se observa que el patrón de aumento de los umbrales auditivos van desde los 2 a 8 kHz (Sliwiska-Kowalska, M. et al., 2001).

En relación al efecto neurotóxico sobre la vía auditiva central, Draper y Bamiou reportaron un caso de un paciente expuesto a xileno y sin antecedentes de otro factor de riesgo para este tipo de pérdida auditiva, que ante las pruebas de procesamiento auditivo central presentó deterioro en la habilidad para escuchar en ambientes ruidosos y sonidos complejos como la música (Draper, T. et al., 2009).

d) Disulfuro de Carbono:

El disulfuro de carbono es un solvente líquido e incoloro con aroma similar al cloroformo (Hodgkinson, L. et al., 2006). Se utiliza en la fabricación de celulosa, de caucho, en la protección de frutas contra insectos y hongos, en vulcanización y en la producción de accesorios de goma (Hodgkinson, L. et al., 2006).

Para estudiar los efectos de la exposición de disulfuro de carbono, Rebert y Becker expusieron 30 ratas a concentraciones de 400 u 800 ppm de disulfuro de carbono durante 7 horas por día, 7 días a la semana por 11 semanas. Al finalizar el tiempo de exposición evaluaron los potenciales evocados auditivos de tronco encefálico, encontrando retraso en el tiempo de conducción de la vía auditiva (Reber, C. and Becker, E., 1986). En humanos expuesto crónicamente a disulfuro de carbono también presentan aumento de latencia (Hirata, M., et al., 1992).

Al evaluar a un grupo de trabajadores expuestos a disulfuro de carbono se encontró pérdida auditiva sensorioneural (Sulkowski, 1979 en Morata, T., et al., 1994), demostrando así el daño a nivel de oído interno.

e) Tricloroetileno:

El tricloroetileno es un solvente orgánico no aromático, incoloro no corrosivo. Es usado como removedor de grasa, agente limpiador en seco y removedor de manchas. También es utilizado en la fabricación de pinturas, barnices y pesticidas (Hodgkinson, L. et al., 2006).

En estudios en animales expuestos a tricloroetileno se observó que al exponer a ratas a una concentración de 2000 partes por millón (ppm), se afecta la función auditiva a nivel de las frecuencias medias y altas (Vyskocil, A., et al., 2008). Al exponer a ratas a un ambiente de 0 a 4000 ppm de tricloroetileno por 6 horas diarias durante 5 días se genera deterioro para las frecuencias desde 8 a 16 kilo Hertz (kHz), junto con pérdida significativa de células ganglionares en la vuelta media de la cóclea. (Fletcher, L., et al., 1998).

En estudios en humanos se evaluó la audición con audiometría, encontrándose pérdidas auditivas sensorineurales en las frecuencias medias y altas (Szulc-Kuberska et al. 1976 en Fuente, A., et al., 2006).

f) Mezcla de solventes:

En los lugares de trabajo podemos encontrar la presencia de más de un solvente, generándose así la exposición a la mezcla de estos. Esta mezcla de solventes, al igual que sus compuestos por sí solos, genera daño en el sistema auditivo periférico y central. Al evaluar las emisiones otoacústicas transientes (TEOEA) y productos de distorsión (DPOEA) de individuos expuestos ocupacionalmente a mezcla de solventes se observa la reducción de la amplitud de las emisiones otoacústicas registradas (Sulkowski, W., et al., 2002). Potenciales Evocados auditivos evidenciaron alteración auditiva a nivel central en humanos al encontrar un aumento en la latencia de la onda P300 (Morrow, L. et al., 1992).

2. Interacción de solventes orgánicos con ruido

La exposición a ruido es reconocida a nivel mundial como un factor causante de hipoacusia sensorineural, las estadísticas inglesas indican que 153.000 hombres y 26.000 mujeres tienen pérdidas auditivas severas debido a la exposición a ruido ocupacional.

Hay evidencia que muestran que la interacción de la exposición a ruido con agentes químicos constituye un factor adicional y potenciador para desencadenar hipoacusia sensorineural (Rincon, J.I., 2014). Se espera que el solvente orgánico interrumpa las defensas antioxidantes, haciendo al oído más sensible a los efectos de la exposición a ruido (Johnson A.C., et al., 2010).

Estudios realizados en animales y humanos demuestran que las frecuencias auditivas afectadas por la exposición a solventes son diferentes de las afectadas por el ruido y que los solventes pueden actuar en sinergia con el ruido (Herpin, G., et al., 2009). En estudios comparando el patrón de daño causado por exposición a solventes, a ruido y a la mezcla de ambos; se evidencia que el patrón de daño por exposición a ruido se localiza en frecuencias agudas, mientras que - dependiendo del tipo de solvente al cual se este expuesto - el daño puede generarse en cualquiera de la gama de frecuencias, y en el caso de sumar ambos factores se observa que el rango de frecuencia en donde se genera el daño por el ototóxico puede verse influenciado en algunos casos por el espectro de ruido asociado o intensidad del ruido (Pryor, G. et al., 1987; Venet T., et al., 2015).

III. CONCLUSIONES.

Los estudios han confirmado que la exposición a solventes corresponde a un factor de riesgo para la pérdida auditiva ocupacional, principalmente en conjunto con exposición a ruido.

Se han podido definir posibles mecanismos de daños y lugares de lesión, métodos de evaluación y clasificación con respecto a la sordera coclear y / o central, lo que contribuye a la comprensión del grado de pérdida auditiva inducida por sustancias químicas, así como a la identificación de poblaciones en riesgo. Pero los datos sobre niveles seguros de exposición a solventes y el efecto de respuesta a la dosis aún no se han dilucidado completamente.

En estudios en animales se ha podido analizar con más detalle el efecto de la dosis y tiempo de exposición, sin embargo, dada la complejidad del ambiente de trabajo; en donde el ruido, los ototóxicos y otros agentes tienden a estar presentes simultáneamente y en niveles variables, además existen diversos puestos de trabajo y funciones, los resultados de estos estudios sólo nos dan una idea general de los valores de exposición.

Para establecer programas de vigilancia y conservación auditiva específicos a la exposición a solventes orgánicos es necesario contar con mayor investigación en relación a como este agente actúa por sí sólo, cómo influye sobre el actuar de otros agentes y cómo otros agentes influyen sobre su actuar.

IV. BIBLIOGRAFÍA.

- Abbate, C., Giorgianni, C., Munao, F. and Brecciaroli, R. (1993). Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *International archives of occupational and environmental health*, 64(3), 389-392.
- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) a. (2017). Resumen de Salud Pública: Tolueno. [online] *Atsdr.cdc.gov*. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs56.html [Accessed 14 Oct. 2017].
- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) b. (2017). Resumen de Salud Pública: Xileno (Xylene). [online] *Atsdr.cdc.gov*. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs71.html [Accessed 14 Oct. 2017].
- Ameno, K., Kiriu, T., Fuke, C., Ameno, S., Shinohara, T. and Ijiri, I. (1992). Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Archives of toxicology*, 66(2), 153-156.
- American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). (2005). Central Auditory Processing Disorders. Consultado el 21 de agosto de 2017, de http://www.ak-aw.de/sites/default/files/2016-12/ASHA_CAPD_2005.pdf
- Bushnell, P., Kelly, K. and Crofton, K. (1994). Effects of toluene inhalation on detection of auditory signals in rats. *Neurotoxicology and teratology*, 16(2), 149-160.
- Campo, P., Lataye, R., Cossec, B. and Placidi, V. (1997). Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and teratology*, 19(2), 129-140.
- Campo, P., Lataye, R., Loquet, G., Bonnet, P. (2001). Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hearing Research*, 154, 170-180.
- Campo, P., Loquet, G., Blachère, V., y Roure, M. (1999). Toluene and styrene intoxication route in the rat cochlea. *Neurotoxicology and teratology*, 21 (4), 427-434.
- Campo, P., Waniusiow, D., Cossed, B., Lataye, R., Rieger, B., Cosnier, F. and Burgart, M. (2008). Toluene-induced hearing loss in phenobarbital treated rats. *Neurotoxicology and teratology*, 30 (1), 46-54.
- Chen, G., Chi, L., Kostyniak, P. and Henderson D. (2007). Styrene Induced Alterations in Biomarkers of Exposure and Effects in the Cochlea: Mechanisms of hearing Loss. *Toxicological Sciences*, 98(1), 167-177.
- Chen, G., Tanaka, Ch. and Henderson, D. (2008). Relation between outer hair cell loss and hearing loss in rats exposed to styrene. *Hearing reserach*, 243(1-2), 28-54.
- Draper, T. and Bamiou, D. (2009). Auditory neuropathy in a patient exposed to xylene: case report. *Journal of laryngology and otology*, 123(4), 462-465.
- European Agency for Safety and Health at Work. (2009). Combined exposure to noise and ototoxic substances. Consultado el 21 de agosto de 2017, de https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/literature_reviews/combined-exposure-to-noise-and-ototoxic-substances
- Fletcher L., Liu, Y., Herr, D. and Crofton, K. (1998). Trichloroethylene ototoxicity: evidence for a cochlear origin. *Toxicological sciences*, 42(1), 28-35.
- Fuente, A. (2010). Exposición a solventes y disfunción auditiva central: Revisión de la evidencia científica. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 70, 273-282.
- Fuente, A., y McPherson, B. (2006). Organic solvents and hearing loss: the challenge for audiology. *International journal of audiology*, 45(7), 367-381.

- Fuente, A., Slade, M., Taylor, T., Morata, T., Keith, R., Sparer, J. and Rabinowitz, P. (2009). Peripheral and central auditory dysfunction induced by occupational exposure to organic solvents. *Journal of occupational and environmental medicine*, 51(10), 1-10.
- Gopal K. (2008). Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: Case studies. *Noise and health*, 10(40), 74-82.
- Herpin G. (2009). Neurotox Res. Effect of chronic and subchronic organic solvents exposure on balance control of workers in plant manufacturing adhesive. *Materials*. 15, 179-86.
- Hirata, M., Ogawa, Y., Okayama, A. and Goto, S. (1992). A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide. *International archives of occupational and environmental health*, 64(5), 321-324.
- Hodgkinson, L. and Prasher, D. (2006). Effects of industrial solvents on hearing and balance: A review. *Noise and health*, 8(32), 114-133.
- Jacobsen, P., Hein, H., Suadicani, P., Parving, A. and Gyntelberg, F. (1993). Mixed solvent exposure and hearing impairment: an epidemiological study of 3284 men. The copenhagen male study. *Occupational Medicine*. 43(4), 180-184.
- Johnson A.C., Morata T.C. (2010). Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Nordic Expert Group. Gothenburg: ArbeteochHälsa; 142, 1-177.
- Lataye, T., Campo, P. y Loquet, G. (2000). Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing research*, 139 (1-2), 86-96.
- Londoño, J.L., Restrepo, H., Corrales, A., Mendoza, F., Ortíz, J. (1997). Hipoacusia neurosensorial por ruido industrial y solventes orgánicos en la Gerencia Complejo Barrancabermeja, 1977-1997. *Revista nacional Salud Pública*; 15(1): 94-120.
- Lope-Huerta, M., Poblano, A., Manuel Martínez, J., and Falcon-Sangreado, H. (1996). Auditory evoked potentials in addicts to organic solvent inhalation. *Revista de investigación clínica*, 48(5), 369-372.
- Moller, C., Odkvist, L., et al. (1989). Otoneurological findings in sicoorganic syndrom caused by industrial solvents exposure. *Acta Otolaringol Stockh*, 107, 5-12.
- Morata, T., Dunn, D., Sieber and W.K. (1994). Occupational exposure to noise and ototoxic organic solvents. *Archives of environmental health*, 49(5), 359-365.
- Morata, TC., Fiorini, AC., Fischer, FM., Colacioppo, S., Wallingford, KM., Krieg, EF., Dunn, DE., Gozzoli, L., Padrão, MA., Cesar, CLG. (1997) Toluene-Iduced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian journal of work, environmental and health*, 23 (4), 289-298.
- Morrow, L., Steinhauer, S., and Hodgson, M. (1992). Delay in P300 latency in patients with organic solvent exposure. *Archives of Neurology*, 49 (3), 315-320.
- Musiek, F. (1983). Assessment of central auditory dysfunction: the dichotic digit test revisited. *Ear and hearing*, 4(2), 79-83.
- Pryor, G., Rebert, C., Howd, R. (1987). Hearing loss in rat caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *Journal of applied toxicology*, 7(1), 55-61.
- Rebert, C., and Becker, E. (1986). Effects of inhaled carbon disulfide on sensory-evoked potential of long-evans rats. *Neurobehavioral toxicology and teratology*, 8(5), 533-541.

- Rincón, J.I. (2014). Evidencia científica de la exposición ocupacional a solventes orgánicos y su relación con la hipoacusia sensorioneural. Universidad Nacional de Colombia. Disponible en: <http://www.Bdigital.unal.edu.co/37148/1/539418.2014.pdf>. Consultada en septiembre de 2017.
- Sliwinska-Kowalska, M., Zamyslowska-Szmytke, E., Szymczak, W., Kotylo, P., Fiszler, M., Dudarewicz, A., Wesolowski, W., Pawlaczyk-Luaczynska, M., Stolarek, R. (2001). Hearing loss among workers exposed to moderated concentrations of solvents. *Scandinavian journal of work, environmental and health*, 27(5), 335-342.
- Sliwinska-Kowalska, M., Zamyslowska-Szmytke, E., Szymczak, W., Kotylo, P., Fiszler, M., Wesolowski, W., and Pawlaczyk-Luszczynska, M. (2003). Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure styrene and noise, *Journal of occupational and environmental medicine*, 45(1), 15-24.
- Spicer, S., Smythe, N. and Schulte, B. (2003). Ultrastructure Indicative of Ion Transport in Tectal, Deiters, and Tunner Cells: Differences Between Gerbil and Chinchilla Basal and Apical Cochlea. *The Anatomical Record* 271, 342-359.
- Sulkowski, W., Kowalska, S., Matyja, W.G., Guzek, W., Wesolowski, W., Szymczak, W., y Kostrzewski, P. (2002). Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. *International journal of occupational medicine environmental health*, 15(3), 247-256.
- Triebig, G., Bruckner, T., and Seeber, A. (2009). Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *International archives of occupational and environmental health*, 82(4), 463-480.
- Venet T, Campo P, Thomas A, Cour C, Rieger B, Cosnier F. (2015). Neurotoxicology and Teratology The tonotopicity of styrene-induced hearing loss depends on the associated noise spectrum. *Neurotoxicol Teratol*, 48, 56-63.
- Vyskocil, A., Leroux, T., Truchon, G., Lemay, F., Gagnon, F., Gendron, M., and Viau, C. (2008). Ototoxicity of trichloroethylene in concentrations relevant for the working environment. *Human and experimental toxicology*, 27(3), 195-200.
- Zamyslowska-Szmytka, E., Fuente, A., Niebudek-Bogusz, E., and Sliwinska-Kowalska, M. (2009) Temporal Processing Disorder Associated with Styrene Exposure. *Audiology and neurotology*, 14 (5), 296-302.