

n-HEXANO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL n-HEXANO

DLEP 36

2007

VLA-ED: 20 ppm (72 mg/m³)

VLA-EC: –

Notación: –

Sinónimos: hexano

Nº CAS: 110-54-5

Nº EINECS: 203-777-6

Nº CE: 601-037-00-0

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El n-hexano es un líquido incoloro y volátil.

Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 3,58 mg/m³ = 1 ppm

Peso molecular: 86,1

Fórmula molecular: C₆H₁₄

Solubilidad: insoluble en agua; (0,0076g/ml), soluble en la mayoría de disolventes orgánicos y muy soluble en alcohol.

Punto de fusión: –95 °C

Punto de ebullición: 68,7 °C

Presión de vapor: 20 kPa a 20 °C

Densidad: 3 veces la densidad del aire

Límite de explosividad: inferior 1,25% y superior 6,9% (concentración en aire)

Umbral de olor: 130 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

El n-hexano comercial es una mezcla de isómeros de hexano con pequeñas cantidades de ciclopentano, ciclohexano, pentano y heptano. Contiene una cantidad de n-hexano que oscila entre 20% y 80%. El hexano comercial se emplea para la extracción de aceites vegetales, como disolvente y medio de reacción en

procesos industriales, como disolvente en adhesivos y para la fabricación de calzado. La exposición profesional al hexano está relacionada principalmente con el uso de adhesivos, a menudo en tareas de pequeña escala sin registro de los niveles de exposición.

El n-hexano se libera al medio ambiente como producto del refinado del petró-

leo o del cracking (descomposición catalítica) de hidrocarburos alifáticos. Está presente en la gasolina en una concentración máxima del 2%. Puede encontrarse también como trazas en el gas natural. El n-hexano puro sólo está disponible comercialmente para fines especializados, tales como agente de reacción en laboratorios.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

En animales de experimentación, el n-hexano se absorbe y se distribuye rápidamente a través de los pulmones (Dahl et al., 1988). Se han encontrado niveles especialmente elevados en los nervios periféricos (Baker y Rickert, 1981). Su absorción cutánea es limitada (Tsuruta, 1982), pero puede verse favorecida por otros disolventes.

El n-hexano tiene una baja toxicidad aguda, con un LC_{50} (a una hora) de 77.000 ppm (276 g/m³) en ratas (Pryor et al., 1982). Aparentemente, los efectos críticos del n-hexano son la toxicidad testicular y neurotoxicidad (tanto en el sistema nervioso central como en el periférico). La exposición de ratas a 5.000 ppm (17.900 mg/m³) produjo efectos testiculares, reversibles tras una única exposición pero irreversibles tras dos semanas de exposición, 16 horas/día, 6 días/semana (De Martino et al., 1987). Los signos de daño testicular fueron evidentes antes de que los animales desarrollasen síntomas neuropáticos.

La neurotoxicidad se caracteriza clínicamente por debilidad de las patas traseras, que evoluciona hacia la parálisis. Las ratas expuestas a 500 ppm (1.790 mg/m³) de n-hexano (al 99%) durante 22 horas/día y 7 días/semana mostraron inflamación axonal en el nervio tibial tras dos meses, que evolucionó a degeneración pronunciada y pérdida de axones en los nervios tibial y ciático y en la médula lumbar tras seis meses de expo-

sición (API, 1983a,b). No se observó ningún efecto para un nivel de exposición de 125 ppm (448 mg/m³). Además de sus efectos sobre el sistema nervioso periférico (SNP), algunas publicaciones recientes han determinado que el n-hexano tiene efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en animales de laboratorio (Pezzoli et al., 1990). El mecanismo bioquímico de actuación del metabolito 2,5-hexanodiona es similar para el SNC y el SNP (Backstrom et al., 1990, 1992).

Se han presentado datos de sus efectos sobre el aumento de peso en crías y sobre el SNC para una exposición de 1.500 ppm (5.370 mg/m³) de n-hexano, que también provocó toxicidad maternal (Stotlemburg-Didinger et al., 1984, resumen). La exposición de ratas a hexano comercial durante dos generaciones provocó una disminución en el aumento de peso corporal a 9.000 ppm (32.220 mg/m³), pero no se detectaron efectos nocivos sobre la reproducción (Daughtrey et al., 1994). Tampoco se observaron efectos en ratas expuestas a 900 o 3.000 ppm (3.222 o 10.740 mg/m³) de hexano comercial.

Se ha informado de daños cromosómicos en fibroblastos de hámsteres chinos sin activación metabólica in vitro (Ishidate y Sofuni, 1984) y en células de médula ósea de ratones expuestos a n-hexano (grado UV), seis horas al día durante cinco días (Hazleton Labs, 1981). En otros ensayos in vitro no se detectaron pruebas de mutaciones. En la actualidad no está clara la relevancia de los efectos clastogénicos publicados sobre la carcinogénesis, por lo que no se han tenido en cuenta al establecer el límite.

No se ha investigado adecuadamente el potencial carcinógeno del n-hexano. No se observaron signos relevantes de embriotoxicidad ni teratogénesis en ratas expuestas a 1.000 ppm (3.580 mg/m³), (Bus et al., 1979).

En el hombre, el n-hexano se absorbe lentamente por vía pulmonar y muy lentamente por la piel. El principal metabolito detectado en el plasma sanguíneo y la orina de trabajadores expuestos a n-hexano fue la 2,5-hexanodiona (Mutti et al., 1984). Las medidas de niveles de 2,5-hexanodiona realizadas en orina tras el turno de trabajo indicaron una correlación positiva tanto con la concentración de n-hexano en aire como con los niveles de n-hexano en sangre tras el turno de trabajo, e indican que el n-hexano puede acumularse en el organismo (Mutti et al., 1984; Perbellini y Bartolucci, 1985; Imbriani et al., 1984). Se cree que la 2,5-hexanodiona es el metabolito responsable de los efectos tóxicos en testículos y sistema nervioso (Chapin et al., 1983; Graham et al., 1982).

El n-hexano es levemente irritante cuando entra en contacto con la piel humana durante periodos cortos de tiempo. No hay ningún resultado sobre posible sensibilización cutánea.

Se dispone de un gran número de estudios donde se relacionan la exposición laboral al n-hexano con la aparición de neuropatía periférica en seres humanos. Sin embargo, son pocos los estudios donde se especifican las concentraciones en aire, y en aquellos donde sí se citan las exposiciones no queda claro si se refieren a n-hexano o a hexano comercial. Además, los trabajadores estuvieron expuestos a mezclas de distintos disolventes volátiles, y no se detallan las proporciones de n-hexano.

La exposición a colas y adhesivos conteniendo mezclas de disolventes orgánicos es uno de los riesgos tradicionalmente presentes en el sector del calzado. El n-hexano es uno de esos disolventes y se ha identificado como el responsable de la enfermedad conocida como "parálisis del calzado". El término "pa-

rálisis del calzado" ha sido muy utilizado en otras épocas para denominar lo que actualmente se designa como polineuropatía desmielinizante de origen tóxico por n-hexano. Desde el punto de vista médico, esta enfermedad laboral es una intoxicación que afecta al sistema nervioso periférico, produciendo un déficit motor que suele ser bilateral y simétrico afectando principalmente a extremidades superiores o inferiores, por lo que se denomina polineuropatía tóxica o también polineuritis tóxica. Desde el punto de vista laboral, no es una afección que aparezca sólo en el sector del calzado, sino que también se puede producir en todos aquellos sectores donde se utilicen adhesivos y disolventes: muebles, pinturas, astilleros, etc.

El mecanismo de acción del n-hexano es a través de un metabolito de este producto, la 2,5-hexanodiona, que forma enlaces con los grupos amino de las proteínas de las terminaciones nerviosas, produciéndose una degeneración axonal.

Diversos estudios transversales indican la aparición de efectos leves subclínicos (es decir, cambios electrofisiológicos en los nervios periféricos) en trabajadores expuestos a concentraciones comprendidas entre 50 y 100 ppm (de 179 a 358 mg/m³) de n-hexano (NIOSH, 1981; 1983; Mutti et al., 1984; Iida, 1982; Sanagi et al., 1980). Se detectaron casos de parestesia transitoria en dos operarios de una planta de extracción de hexano (NIOSH, 1981). La concentración máxima de hexano en dicha planta era de 26 ppm (93 mg/m³). Sin embargo, las fugas producidas en algunos equipos de procesamiento pudieron provocar un mayor nivel de exposición aguda (NIOSH, 1983). Iida (1982) publicó datos de neuropatía sensorial en fabricantes japoneses de sandalias expuestos a n-hexano a niveles inferiores a 50 ppm (179 mg/m³). También se detectaron síntomas leves

en un pequeño grupo de trabajadores de una planta de producción de aleaciones de carbono y tungsteno, donde se determinó una concentración media ponderada a 8 h/día de 58 ppm (208 mg/m³) de n-hexano durante un periodo de dos años (Sanagi et al., 1980). La exposición a 190 ppm (680 mg/m³) de n-hexano durante periodos de más de 8 horas al día iba asociado a la aparición de neuropatías periféricas clínicamente evidentes (Wang et al., 1986).

Aiello et al. (1980) estudiaron los cambios electrofisiológicos en trabajadores expuestos a una mezcla de acetato de etilo, ciclohexano, tricloroetano y n-hexano durante un periodo de entre 0,3 y 20 años en una fábrica de calzado. El valor de pico del n-hexano fue de aproximadamente 18 ppm (69 mg/m³). Los niveles de exposición no se detallan adecuadamente en este estudio, y es posible que se produjeran contactos cutáneos o ingestión oral además de la inhalación. Este estudio no se ha tenido en cuenta para determinar el límite debido a la deficiente información relativa a las concentraciones ambientales de las mezclas con otros disolventes.

La mayor parte de estos estudios no permiten establecer unos umbrales de exposición. No obstante, Governa et al. (1987) estudiaron posibles cambios electroneuromiográficos en los músculos periféricos de trabajadores expuestos a n-hexano y con determinados niveles de 2,5-hexanodiona en la orina. La conclusión expuesta es que, si la concentración de 2,5-hexanodiona en muestras de orina recogidas tras el turno de trabajo supera los 7,5 mg/l, se producirán anomalías electroneuromiográficas significativas. Conforme a las conclusiones del estudio de correlación de la 2,5-hexanodiona en orina con los niveles de

n-hexano en aire realizado por la ACGIH (1993), el nivel correspondiente es una concentración media ponderada a 8 horas/día de aproximadamente 70 ppm (250 mg/m³).

RECOMENDACIÓN

Se considera que la mejor base disponible para establecer un VLA-ED es la compuesta por el estudio de Governa et al. (1987), donde se indica la aparición de anomalías electroneuromiográficas en trabajadores con concentraciones de 2,5-hexanodiona en orina superiores a 7,5 mg/l tras el turno de trabajo y que corresponden a una concentración media ponderada a 8 horas/día de aproximadamente 70 ppm (250 mg/m³), junto con las anteriormente citadas evaluaciones en el lugar de trabajo. En estas evaluaciones se informa de cambios electrofisiológicos a concentraciones ambientales comprendidas entre 50 y 100 ppm (de 179 a 358 mg/m³) de n-hexano. Los recientes resultados de cambios en el SNC debidos al n-hexano en animales de laboratorio y en seres humanos, muestran la importancia de los efectos neurotóxicos del metabolito 2,5-hexanodiona a la hora de fijar el valor límite del n-hexano. Por lo tanto, se supone que un nivel ambiental de aproximadamente 70 ppm (250 mg/m³) es un LOAEL para los efectos sobre el sistema nervioso periférico. Se considera adecuado utilizar un factor de incertidumbre igual a 2 para tener en cuenta los efectos leves observados en trabajadores, se recomienda un VLA-ED de 20 ppm (72 mg/m³).

No se considera necesario incluir un VLA-EC, ni la notación "vía dérmica".

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (1993). Documentation of BEI.

Aiello, I., Rosati, G., Serra, G. and Manca, M. (1980). Subclinical neuropathic disorders and precautionary measures in the shoe industry. An electrophysiological investigation. *Acta neurol. (Napoles)* 35, 285-292.

API. (1983a). American Petroleum Institute. Six months continuous inhalation exposure of rats to hexane mixtures-Phase I. API Medical Research Publication 30-32858, Washington, DC.

API, (1983b). American Petroleum Institute. Six months continuous inhalation exposure of rats to hexane mixtures-Phase II. API Medical Research Publication 30-32846, Washington, DC.

Bäckstrom, B., Dumanski, J.P. and Collins, V.P. (1990). The effect of 2,5-hexanedione on the retina of albino rats. *Neurotoxicol.* 11, 47-56.

Bäckstrom, B. and Collins, V.P. (1992). The effect of 2,5-hexanedione on rods and cones of the retina of albino rats. *Neurotoxicol.* 13, 199-202.

Baker, T.S. and Rickert, D.E. (1981). Dose-dependent uptake, distribution and elimination of inhaled hexane in the Fischer 344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61, 414-422.

Basilico, S. (1990). Scientific document on professional exposure limit for n-hexane.

Bus, J.S., White, E.L., Tyl, R.W. and Barrow, C.S. (1979). Perinatal toxicity and metabolism of n-hexane in Fischer 344 rats after inhalation exposure during gestation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51, 295-302.

Chapin, R.E., Morgan, K.T. and Bus, J.S. (1983). The morphogenesis of testicular degradation induced in rats by orally

administered 2,5-hexanedione. *Exp. Mol. Pathol.* 38, 149-169.

Dahl, A.R., Damon, E.G., Mauderly, J.L., Rothenberg, S.J., Seiler, F.A. and McClellan, R.O. (1988). Uptake of 19 hydrocarbon vapors inhaled by F344 rats. *Fund Appl. Toxicol.* 10, 262-269.

Daughtrey, W.C., Neeper-Bradley, T., Duffy, J., Haddock, L., Keenan, T., Kirwin, C. and Soiefer, A. (1994). Two-generation reproduction study on commercial hexane solvent. *J. Appl. Toxicol.* 14, 387-393.

De Martino, C., Malorni, W., Amantini, M.C., Scorza Barcellona, P. and Frontali, N. (1987). Effects of respiratory treatment with n-hexane on rat testis morphology. I. A light microscope study. *Exp. Mol. Pathol.* 46, 199-216.

Governa, M., Calisti, R., Coppa, G., Tagliavento, G., Colombi, A. and Troni, W. (1987). Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies in workers exposed to hexane. *J. Toxicol. Environ. Health* 20, 219-228.

Graham, D.G., Anthony, D.C. and Boekelheide, K. (1982). In vitro and in vivo studies of molecular pathogenesis of n-hexane neuropathy. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 629-634.

Hazleton Laboratories America Inc. (1981). In vivo and in vitro mutagenicity studies n-hexane (hexane uv). Report prepared for the American Petroleum Institute, Washington, DC. Project no 596-114 and 596-115.

Iida, M. (1982). Neurophysiological studies of n-hexane polyneuropathy in the sandal factory. *Electroenceph. Clin. Neurophys.* 36 (suppl.) 671-681.

Imbriani, M., Ghittori, S., Pezzagno, G. and Capodaglio, E. (1984). N-Hexane urine elimination and weighted exposure concentration. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 33-41.

Ishidate, M. and Sofuni, T. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 22, 623-636.

Mutti A., Cavatorta, A., Lucertini, S., Arfini, G., Signan, M., Lombarda, S. and Franchini, I. (1984). n-Hexane metabolism in occupationally exposed workers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 533-538.

NIOSH (1981). Health Hazard Evaluation Report, Cincinnati, Ohio, National Institute for Occupational Safety and Health (HHE 80-040-860).

NIOSH (1983). Health Hazard Evaluation Report, Cincinnati, Ohio, National Institute for Occupational Safety and Health (HETA 80-256-1386).

Perbellini, L. and Bartolucci, G. B. (1985). 2,5-Hexadione in the biological monitoring of occupational exposure n-hexane. *Med. Lav.*, 76, 35-43.

Pezzoli, G., Ricciardi, S., Masotto, C., Mariano, C. B. and Carezzi, A. (1990). n-Hexane induces Parkinsonism in rodents. *Brain Res.* 531, 355-357.

Pryor, G.T., Bingham, L.R., Dickinson, J., Rebert, C.S. and Howd, R.A. (1982). Importance of schedule of exposure to hexane in causing neurotoxicity. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 71-78.

Sanagi, S., Seki, Y., Sugimoto, K. and Hirata, M. (1980). Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47, 69-79.

Stotenburg-Didinger, G. and Wagner, H.M. (1984). Embryo and fetotoxicity of n-hexane and methyl ethyl ketone. International Conference on Organic Solvent Toxicity, Stockholm, October 1984.

Tsuruta, H. (1982). Percutaneous absorption of organic solvents. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind. Health* 20, 335-345.

Wang, J.D., Chang, Y.C., Kao, K.P., Huang, C.C., Lin, C.C. and Yeh, W.H. (1986). An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Tapei. *Am. J. Ind. Med.* 10, 111-118.