

PREVENCIÓN DE RIESGO DE POLINEUROPATÍA POR n-HEXANO EN LA INDUSTRIA DEL CALZADO

J. M. Roel* / J. M. Sánchez* / T. Quintanilla* / D. Marhuenda** / M. J. Prieto** / A. Cardona**

* *Gabinete de Seguridad e Higiene en el Trabajo de Alicante.
Conselleria de Trabajo y Asuntos Sociales. Generalitat Valenciana.*

** *Departamento de Medicina Legal y Toxicología.
Facultad de Medicina. Universidad de Alicante*

INTRODUCCIÓN

La industria del calzado es tradicionalmente una de las más importantes de la economía de la provincia de Alicante.

Esta industria se caracteriza por la utilización, en gran escala, de adhesivos y disolventes para los procedimientos de pegado.

Estos productos, en general, se caracterizan por su neurotoxicidad, produciendo casos de polineuritis tóxica en diversos países y en épocas diferentes.

Como agente responsable de estas polineuropatías ha sido identificado el n-hexano, componente de los adhesivos y disolventes, que se manejan en diferentes puestos de trabajo de las fábricas de calzado.

Actualmente, en nuestro país y en otros países productores de calzado, la frecuencia de casos graves es baja. Sin embargo, diversos estudios e investigaciones, realizados en trabajadores del calzado, mediante técnicas neurofisiológicas para Sistema Nervioso Periférico, han evidenciado un elevado número de casos con patología subclínica, de tipo polineurítico.

Las condiciones de seguridad y salud, que se dan en la industria del calzado, son deficientes. El predominio de pequeñas empresas, con locales reducidos, mal ventilados y carentes de sistemas de aspiración, jornadas de trabajo de larga duración (10-12 horas/día) y elevados ritmos, productividad, etc. incrementan los riesgos de exposición a productos volátiles como el n-hexano.

Otro factor a considerar es el fenómeno de la economía sumergida, que puede llegar a representar el 50% de los trabajadores del sector. Las condiciones de trabajo, como cabe suponer, son totalmente irregulares. La mayoría de casos graves de polineuropatía por n-hexano, habidos en los últimos años, proviene de la economía sumergida.

En función de este conjunto de factores, el Gabinete de Seguridad e Higiene de Alicante, en colaboración con el Departamento de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de Alicante, diseñó y elaboró un Programa de Vigilancia por Riesgo de Polineuropatía por n-hexano, con el fin de determinar las categorías de riesgo, mediante técnicas de control de exposición, ambientales y biológicas. Y para establecer igualmente su relación con el estado de salud de los trabajadores, mediante exámenes médico-laborales específicos, orientados al estudio del Sistema Nervioso Periférico, por medio de la utilización de técnicas neurofisiológicas.

DISEÑO DEL PROGRAMA

Se formó un equipo multidisciplinario, compuesto por Higienistas Industriales, Toxicólogos, Médicos de Trabajo y Especialistas en Neurofisiología, que diseñaron el programa de vigilancia, con las siguientes líneas de actuación:

1º. Control Ambiental de la Exposición a n-hexano

La valoración de exposición ambiental en los puestos de trabajo se llevó a cabo mediante técnicas de muestreo con monitores personales activos. Se utilizaron bombas sipin calibradas a un flujo de 0.2 litros/minuto, con una precisión del 0.5% y, como elementos de captación, tubos de carbón activo.

situados simétricamente a ambos lados del cuerpo en el área respiratoria. Los tubos de carbón activo se cambiaban cada 50 minutos, para evitar posibles fenómenos de saturación.

Se adoptó como valor de referencia, el TLV para el n-hexano (176 mg/m³), fijado por la A.C.G.I.H. (American Conference of Governmental Industrial Hygienists).

La responsabilidad de esta línea correspondió a los Higienistas Industriales.

2ª. Control biológico de exposición

La técnica de muestreo consistió en la recogida de muestras de orina, al final de la jornada de trabajo y de forma sincrónica con el control ambiental, con el fin de correlacionar la exposición ambiental con la biológica.

Estas muestras se remitían al Laboratorio de Toxicología del Departamento de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de Alicante, para su análisis cromatográfico. Como indicador biológico de la exposición a n-hexano, se adoptó la 2-5 hexanodiona en orina, tomando como valor de referencia el B.E.I. de la A.C.G.I.H., de 5 mg/l en orina de final de turno de trabajo.

Con el fin de controlar variabilidad individual, tanto de condiciones de trabajo, como de perfil biológico, se diseñó una encuesta cuestionario, que recogía información sobre condiciones de exposición del puesto de trabajo y sobre historial médico-laboral del trabajador. Los responsables de esta línea fueron los toxicólogos y un médico del trabajo.

3ª. Vigilancia médica por riesgo de polineuropatía

Se determinó que, a aquellos trabajadores cuya categoría de exposición fuera superior a los valores de referencia, se les practicaría un examen médico, cuyo protocolo se basaría en la valoración específica de polineuropatías y estudio neurofisiológico, con técnicas neurográficas para nervios de extremidades superiores e inferiores.

Con este fin, se incluyó en el equipo del estudio una Unidad Hospitalaria de Neurofisiología, a la que se dirigirían los trabajadores anteriormente referidos.

Las referencias bibliográficas evidenciaban la capacidad de detección precoz de casos leves o subclínicos de polineuropatía en trabajadores expuestos, mediante las referidas técnicas.

El protocolo neurográfico estableció que se estudiarían sistemáticamente los nervios mediano y cubital de ambas extremidades superiores y del nervio sural y tibial en ambas extremidades inferiores. En estos nervios periféricos, se obtendrían las velocidades de conducción motora y sensitiva, así como la amplitud del potencial sensitivo. Y se compararían dichos resultados con un grupo control de no expuestos.

4ª. Informatización y tratamiento estadístico

El diseño y realización del tratamiento estadístico ha sido llevado a cabo por el Departamento de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de Alicante.

Para la informatización y codificación de los datos se ha utilizado el programa de manejo de bases de datos DBASE III.

El tratamiento estadístico de estos datos ha consistido en la aplicación a los mismos de análisis estadísticos para obtener, en el caso de las variables cuantitativas, los parámetros estadísticos básicos (media aritmética y geométrica, desviación estándar, mediana y valores máximos y mínimos) y, en el caso de las variables cualitativas, su distribución de frecuencias así como las frecuencias de las categorías obtenidas en el estudio de las relaciones entre este tipo de variables y las cuantitativas.

La asociación entre variables cualitativas (categorizadas) se ha analizado mediante pruebas de independencia aplicando el estadístico "Ji-Cuadrado" a las tablas de doble entrada construidas.

Para la comparación de medias entre grupos definidos de variables cualitativas según una variable cuantitativa se ha aplicado un análisis de la varianza de medias (ANOVA) de una sola vía, usándose como estadístico de contraste una "F de Snedecor", previa comparación de la homogeneidad de varianzas mediante un test de Cochran C.

El análisis de la relación entre variables cuantitativas se ha realizado mediante matrices de correlación y rectas de regresión lineal simple o múltiple.

DESARROLLO DEL PROGRAMA (FASE PILOTO). RESULTADOS

Se aplicó el Programa, como estudio piloto, a un grupo de 124 trabajadores con exposición directa a adhesivos y disolventes. En esta fase piloto se obtuvieron los siguientes resultados en los diferentes apartados, que exponemos a continuación:

1. Características de los trabajadores y condiciones higiénicas del puesto de trabajo

Las tablas 1 y 2 recogen las principales características de la población laboral estudiada y de las condiciones higiénicas de sus puestos de trabajo obtenidas del cuestionario.

Entre las primeras destaca que el 71% son hombres y que el tiempo medio de exposición es superior a las 40 horas semanales (media: 45.3 horas/semana; de: 4.8 horas/semana).

En cuanto a las condiciones higiénicas de los puestos de trabajo se pueden definir como malas y no acordes con la normativa vigente.

TABLA 1

Características de la muestra de 124 trabajadores

Variable	Media	DE	Variable
Sexo (hombres)	71%	-	-
Edad	26.26	9.17	16-59
Horas trabajo semana	45.33	4.8	40-55
Años trabajo puesto	6.89	6.56	0.4-33

TABLA 2

Condiciones higiénicas en los puestos de trabajo para la muestra de 124 trabajadores

Condiciones higiénicas	Porcentaje afirmativo
Aspiración localizada	25%
Recipiente de seguridad	7%
Uso de guantes	17%
Lavado de manos	70%
Comida en el puesto de trabajo	66%
Fumar durante el trabajo	52%

2. Niveles de exposición a n-hexano y de eliminación urinaria de 2.5 hexanodiona

La tabla 3 recoge los parámetros estadísticos obtenidos de los valores de la concentración de n-hexano ambiental y de 2,5-HD urinaria en la muestra de 124 trabajadores y el TLV y el BEI de referencia recomendados por la A.C.G.I.H.

Para el n-hexano la exposición está comprendida en un amplio rango con una media aritmética, mediana y media geométrica inferiores al TLV propuesto. Al contrario que la 2,5-HD urinaria en la que estos valores son superiores al BEI.

TABLA 3

Parámetros estadísticos de los valores de la concentración de n-hexano ambiental y 2,5-hexanodiona urinaria en la muestra de 124 trabajadores

N = 124	n-hexano ambiental (mg/m ³)	2,5-HD orina (mg/L)
Rango	0.1-708.7	0.2-24.2
Media Aritmética y DS	142 ± 148.9	8.3 ± 4.9
Mediana	95	6.9
Media geométrica y DS	61.9 ± 5.4	5.4 ± 2.5
TLV propuesto	176	
BEI propuesto		5

3. Correlación n-hexano ambiental - 2.5-hexanodiona urinaria

En la figura 1 se representa la recta de regresión lineal calculada utilizando los datos de la concentración media ambiental de n-hexano que presenta cada trabajador en su puesto de trabajo y la concentración de 2,5-HD encontrada en la orina de los mismos recogida al finalizar la jornada laboral.

Como se observa, existe una correlación estadísticamente significativa entre los dos parámetros. La concentración urinaria de 2,5-HD pronosticada por la recta para una exposición media de 176 mg/m³ (TLV propuesto por la A.C.G.I.H. para 1994-95) es de 8,1 0.5 mg/l.

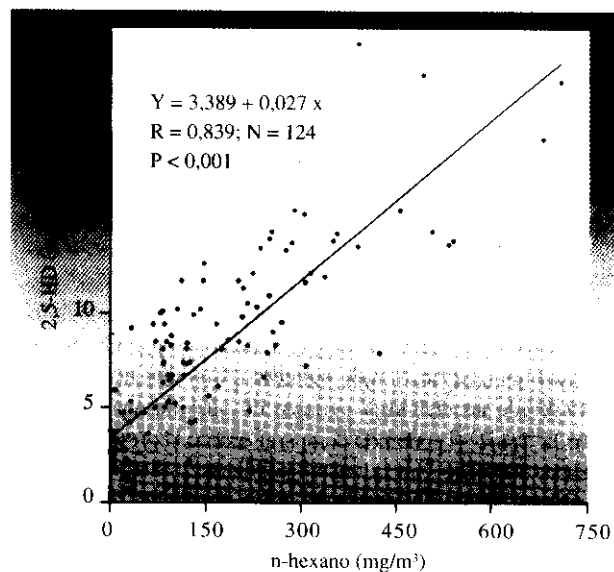


Figura 1 - Correlación entre las concentraciones ambientales medias de n-hexano y las concentraciones de 2,5-hexanodiona en la orina recogida al término de la jornada laboral.

4. Niveles de exposición a n-hexano y de eliminación urinaria de 2,5-hexanodiona en los trabajadores en función del uso de guantes

En la tabla 4 quedan recogidos los parámetros estadísticos de los valores de concentración ambiental de n-hexano y urinarios de 2,5-HD según los trabajadores usen o no guantes.

Como podemos observar, en el caso del n-hexano ambiental los valores de la media aritmética, mediana y media geométrica son inferiores al TLV en los dos grupos, siendo el rango menor para los que usan guantes.

La concentración urinaria de 2,5-HD presenta claras diferencias entre el grupo de los que usan guantes y el de los que no lo hacen, con unos valores de media aritmética, mediana y media geométrica por debajo del BEI en los primeros y por

TABLA 4

Parámetros estadísticos de los valores de concentración ambiental de n-hexano y urinarios de 2,5-hexanodiona según los trabajadores usen o no guantes

Parámetros	n-hexano ambiental (mg/m ³)		2,5-HD orina (mg/L)	
	Guantes (n = 21)	No guantes (n = 103)	Guantes (n = 21)	No guantes (n = 103)
Rango	1-307	1-708.7	0.2-9.9	0.8-24.2
MA ± DS	69 ± 89.8	157.7 ± 154.3	3.2 ± 3.1	8.2 ± 4.8
Mediana	29	112.5	1.8	8.1
MG ± DS	21 ± 6.5	76.6 ± 4.7	1.5 ± 3.2	6.9 ± 1.9

TLV = 176 mg/m³

BEI = 5 mg/l.

(MA: Media aritmética; DS: Desviación estándar; MG: Media geométrica)

encima en los segundos, también en este caso el rango de los valores del metabolito en orina es menor para los que usan guantes.

5. Correlación n-hexano ambiental - 2.5 hexanodiona urinaria en los trabajadores en función del uso de guantes

Las figuras 2 y 3 representan las rectas de regresión obtenidas de los distintos valores de las concentraciones ambientales de n-hexano y 2,5-HD urinaria de los trabajadores que usan guantes (figura 2) y de aquellos otros que no lo hacen (figura 3).

En la figura 4 podemos comparar ambas regresiones. Son dos rectas paralelas con la misma pendiente y distintas alturas en el origen, siendo superior la del grupo que no usa guantes.

Los límites de confianza para el valor de 2,5-HD pronosticado por las rectas para el TLV del n-hexano (176 mg/m) son de 5,8 1,2 mg/l en el caso de los que usan guantes y de 8,7 0.5 para los que no lo hacen, lo cual supone una concentración de 2,5-HD un 50% mayor en los segundos respecto de los primeros.

Para saber si la diferencia en las distintas alturas en el origen es debida a diferentes niveles de exposición a n-hexano entre los dos grupos o a diferencias de absorción entre ellos, realizamos un análisis de la covarianza controlando los posibles efectos de la exposición a n-hexano (tabla 5).

De ella se deduce que existe un efecto significativo del n-hexano sobre la 2,5 HD en cada grupo (test de pendientes cero) y que, siendo este efecto del n-hexano el mismo (test de igualdad de pendientes), los niveles medios de 2,5-HD son significa-

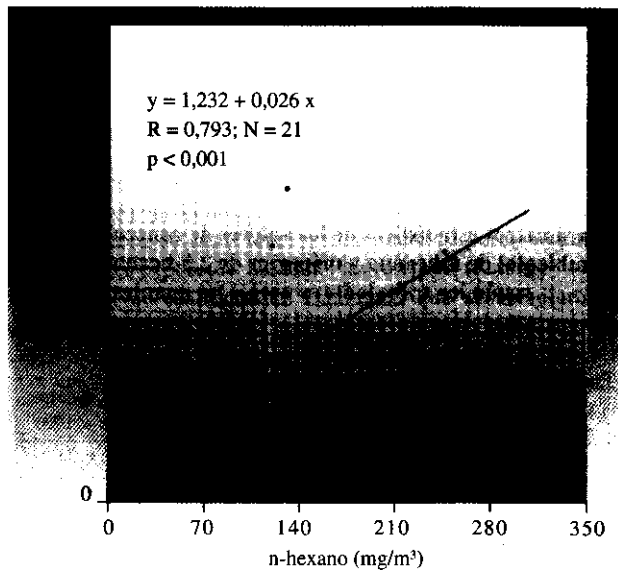


Figura 2 - Correlación entre las concentraciones ambientales medias de n-hexano y las concentraciones de 2,5-hexanodiona en la orina de los trabajadores que usan guantes.

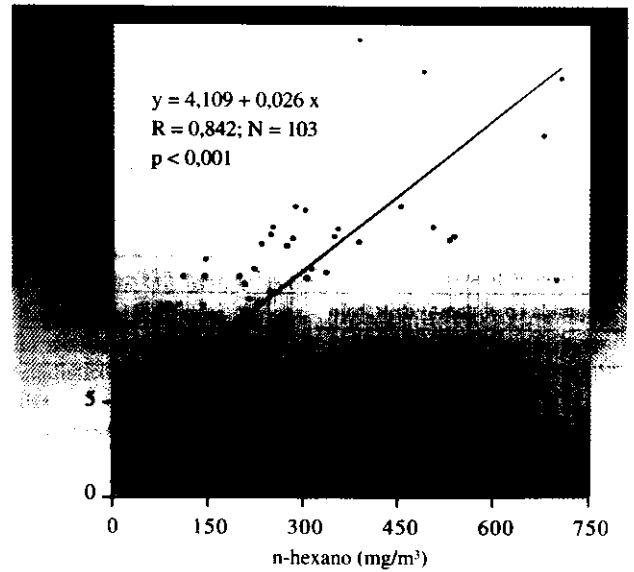


Figura 3 - Correlación entre las concentraciones ambientales medias de n-hexano y las concentraciones de 2,5-hexanodiona en la orina de los trabajadores que no usan guantes.

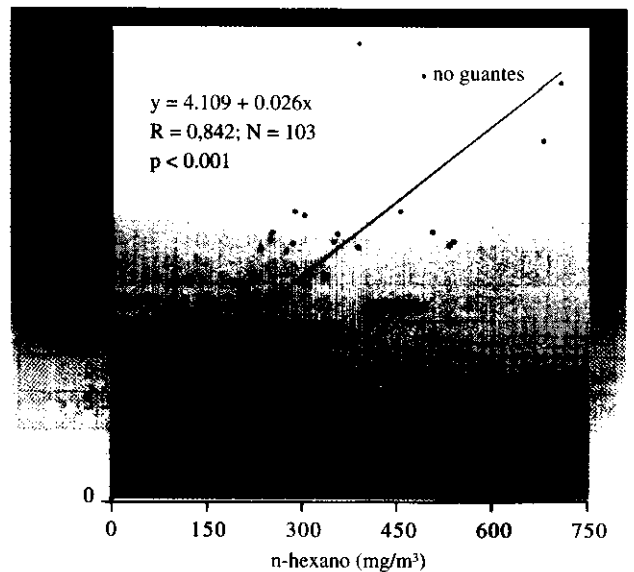


Figura 4 - Rectas de regresión en función del uso de guantes por los trabajadores entre las concentraciones ambientales medias de n-hexano y las concentraciones de 2,5-hexanodiona en la orina.

tivamente mayores (p 0.001) en el grupo que no usa guantes (test de igualdad de medias ajustadas).

6. Estudios electroneurográficos

A un grupo de 20 trabajadores, con alto nivel de exposición, se les realizó un estudio neurográfico y su comparación con un grupo control de población normal no expuesta a ningún

TABLA 5
Análisis de la covarianza

Test	Valor de F	Test
Pendiente cero	22.4452	0.000
Igualdad de pendientes	288.2034	0.976
Igualdad de medias ajustadas	0.0009	0.000

otro tóxico, seleccionado de los archivos clínicos de la Unidad de Neurofisiología de referencia.

En la exploración neurológica no se detectaron anomalías significativas. En el estudio neurográfico no se encontraron variaciones significativas de las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva.

Sin embargo, en los valores medios de la amplitud de los potenciales sensitivos de los nervios mediano, cubital y sural se observaron disminuciones significativas al compararlos con valores obtenidos en el grupo control, para los mismos nervios (tabla 6).

Estos hallazgos parecen corresponderse bien con el efecto neurotóxico primario de la 2,5-HD, al provocar una pérdida de axones funcionantes, que sería la causa de la disminución de las amplitudes de los potenciales sensitivos, sin llegar a afectarse en esta fase inicial la velocidad de conducción sensitiva, cuya alteración correspondería a una fase más tardía y estaría en relación con la distensión axonal y la multiplicación de sus proporciones.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA

- 1º. La buena correlación obtenida entre el control ambiental y biológico del n-hexano, demuestra su validez, en cuanto a su utilización conjunta, para el establecimiento de categorías de exposición.
- 2º. La absorción por vía dérmica es un factor que incide significativamente en la exposición, cuando no se utilizan medidas de protección personal, como son los guantes, para la aplicación manual de adhesivos.
- 3º. Los exámenes neurográficos demostraron su eficacia, como método de detección precoz de alteraciones en sistema nervioso periférico.

Sin embargo, la derivación de trabajadores a un servicio hospitalario sólo parece factible para estudios puntuales y con número reducido de pacientes. Para un programa de vigilancia permanente, sería inviable ya que los servicios hospitalarios tienen su propia demanda asistencial, que les imposibilita atender otro tipo de demanda, que les sobrepasaría ampliamente.

Por ello, el mantenimiento de las neurografías, como parte de la vigilancia médica, sólo podría producirse si se contaba con recursos propios para atender la demanda del programa.

Se valoró que ello era factible por las siguientes consideraciones:

- a) Se trata de utilizar solamente una técnica estandarizada, sobre la que podría ser adiestrado personal médico no especializado. El objetivo sería detectar alteraciones en un nivel primario, y el diagnóstico final correspondería al nivel especializado (Unidad de Neurofisiología de referencia).
- b) Económicamente era viable. Desde el punto de vista de la Medicina del Trabajo, el coste de adquisición de un neurógrafo era similar o inferior a otros aparatos clínicos de utilización cotidiana (analizadores de laboratorio, equipo de audiometría, etc.).
- c) Las mismas técnicas neurográficas estandarizadas se pueden utilizar para el estudio de otros riesgos neurotóxicos o patologías laborales (túnel carpiano, neuropatías compresivas, etc.) con lo cual queda asegurada la rentabilidad del aparato.

En resumen se valoró que la electroneurografía podía ser útil como método de detección precoz o de sospecha diagnóstica, al igual que otras técnicas ya utilizadas en Medicina del Trabajo (audiometría, electrocardiografía, pruebas analíticas, etc.).

En función de esta valoración se procedió a la adquisición de un neurógrafo y se adiestró en las técnicas estandarizadas a un Médico del Trabajo.

PROTOCOLO DEFINITIVO

Una vez cubiertas las necesidades de formación y recursos, el Programa ha quedado establecido como Protocolo Definitivo, pasando a ser una de las actividades normalizadas del Gabinete de Seguridad e Higiene de Alicante.

La demanda viene originada por permisos de apertura, requerimientos o como actividad de asesoramiento. En las visi-

TABLA 6

Valores de amplitudes de potenciales sensitivos (N. Mediano, Sural o Cubital) en los trabajadores expuestos y en los controles normales (Formato: medio \pm IDS (Rango) [N])

Nervio	Trabajadores expuestos	Controles normales	p
Mediano (1)	17.3 \pm 12.9 (3.8-50.0) [20]	32.0 \pm 12.2 (8.6-61.7) [93]	< 0.05
Sural (2)	14.0 \pm 6.6 (2.8-30.1) [20]	21.3 \pm 6.5 (9.3-41.7) [141]	< 0.05
Cubital (3)	7.9 \pm 3.6 (1.0-13.7) [20]	15.9 \pm 4.9 (5.7-27.3) [83]	< 0.05

- (1) ortodrómico dedo III - muñeca
(2) antidrómico sura-maleolo externo
(3) ortodrómico dedo V-muñeca

tas a las empresas, se seleccionan los puestos con exposición directa a adhesivos y disolventes.

Una vez que se ha finalizado el proceso de aplicación del protocolo, se procede a la información de los resultados. En el caso de control biológico y del examen médico, los resultados se informan individualmente a cada trabajador, remitiéndoselos por correo a su domicilio, con el fin de cumplir y asegurar el requisito de confidencialidad.

A la empresa se le remiten las recomendaciones higiénicas y de mejora de las condiciones de trabajo a que hubiere lugar.

Posteriormente, y transcurrido un período de tiempo suficiente, se vuelve a visitar la empresa, para comprobación de que las recomendaciones efectuadas han sido observadas y verificar si son efectivas.

En la actualidad, ha transcurrido ya un año y medio de aplicación del protocolo definitivo. Aunque todavía es prematuro para realizar una evaluación, sí podemos avanzar que el protocolo ha tenido unas repercusiones de gran importancia, en el seno del Gabinete de Seguridad e Higiene de Alicante. Fundamentalmente ha contribuido a la coordinación y formación de un Equipo de Trabajo entre las áreas de Higiene Industrial y Medicina del Trabajo. Lo cual está posibilitando el desarrollo de nuevos protocolos, sobre todo dentro del campo de los neurotóxicos.

Finalmente, queremos significar que, para el desarrollo de este protocolo de prevención de Riesgo de Polineuropatía, han sido indispensables los apoyos prestados por el Laboratorio del Departamento de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de Alicante, así como el del laboratorio de Higiene Industrial del Gabinete de Seguridad e Higiene de Valencia, esperando que en ambos casos podamos profundizar la colaboración emprendida.

Agradecimiento

Al Doctor Carlos Pastore Olmedo, de la Unidad de Neurofisiología del Hospital Universitario de San Juan (Alicante) cuya desinteresada colaboración y asesoramiento han hecho posible este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. AHONEN I., SCHIMBERG R.W.: 2,5-Hexanodione excretion after occupational exposure to n-hexane. *Br J Ind Med* 1988; 45,2: 133-136.
2. ALLEN N., MENDELL J.R., BILLMAIER D.J., FONTAINE R.E., O'NEILL J.: Toxic polineuropathy due to methyl-n-butyl ketone: and industrial outbreak. *Arch Neurol* 1975; 32: 209-218.
3. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS: Threshold limit values and biological exposure indices for 1994-95. Cincinnati, Ohio: ACGIH, 1994.
4. CARDONA A., MARHUENDA D., MARTIN J., BRUGNONE T., ROEL J., PERBERLLINI L.: Biological Monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of 2-5 hexanedione. *Int-Arch. Environ Health* (1993) 65: 71-74.
5. CHANG Y.C., YIP P.K.: n-Hexane induced electroneurographic changes and early detection of n-hexane intoxication. *J. Formosan Med Assoc* 1987; 86: 194-200.
6. CHANG Y.C.: An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy. *Br J Ind Med* 1991; 48: 12-17.
7. De CAPRIO, A.P.: N-hexane neurotoxicity: A mechanism involving pyrrole adduct formation in axonal cytoskeletal protein. *Neurotoxicology*, 8,1:199. 1987.
8. FEDTKE N. and BOLT H.M.: "Neurological investigations on the determination of n-hexane metabolites in urine". *Intern. Arch. Occup. Environ Health* (1986) 57: 149-158.
9. GOVERNA M., CALISTI R., COPPA G., TAGLIAVENTO G.: Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies in workers exposed to hexano I of Toxicology an *Environmental Health* 1987; 20: 219-228
10. IWATA M., TAKEUCHI Y., HISANAGA N., ONO Y.: A study on biological monitoring of n-hexane exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 51,3: 253-260.
11. KAWAI T., YASUGI T., MINUZUMA K., HORIGUCHI S., UCHIDA Y., IWAMI O., IGUCHI H., IKEDA M.: Dose-dependent increase in 2,5-hexanedione in the urine of workers exposed to n-hexane. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 285-291.
12. LAWERYS R., BUCHET J.P., ROELS H.: "Les methodes biologiques de surveillance des travailleurs exposes a divers toxiques industriels". *Cahiers de Mecine du Travail*. Volumen XVII n° 2. Junio 1980.
13. LAWERYS R., BERNAD A.: "La surveillance de exposicion aus toxiques industriels: Posirion actuelle et perspectives de developement" *Sland. J. Word Enviro. Health*. 11.1985.155-164.

14. LAWERYS R.: "Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles". Ed. Masson-3^e Edition. 1990.
15. MUTTI A., CAVATORTA A., LUCERTINI S., ARFIN G., FALZOI M., FRANCHINI I.: Neurophysiological changes in workers exposed to organic solvents in a shoe factory. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8,1: 136-41.
16. MUTTI A., FALZOI S., LUCERTINI S., ARFINI G., ZIGNANI M., LOMBARDI S., FRANCHINI I.: n-Hexane metabolites in occupationally exposed workers. *Br J Ind Med* 1984; 41: 533-358.
17. MASSIN N., GOTTLE P.: "Interet des explorations electrophysiologiques pour la detection precoce des neuropathies peripheriques en milieu industriel". *Arch. Mal. Prof.* 1985, 46, n° 2.95-100.
18. PASTORE C., MARHUENDA D., MARTI J., CARDONA A.: "Early Diagnosis of n-Hexane caused neuropathy". *Muscle Nerve* 1994; 17: 981-986.
19. PERBELLINI L., BRUGNONE F., FAGGIONATO G.: Urinary excretion Of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure. *Brit J Ind Med* 1981; 38: 20-26.
20. PERBELLINI L., BRUGNONE F., MOZZO P., DE ROSA E., BARTOLUCCI G.B., FACINNI G.: Toxicokinetic aspects of n-hexane and 2,5-hexanedione in the biomonitoring of occupational exposure to n-hexane. *Ann Am Conf Ind Hyg* 1985b; 12: 357-364.
21. PERBELLINI L., MARHUENDA AMOROS D., CARDONA LLORENS A., GIULIARI C., BRUGNONE F.: An Improved method of analysing 2,5-hexanedione in urine. *BR. J Ind Med* 1990; 47: 421-424.
22. SAITO I., SHIBATA E., HUANG J., HISANAGA N., ONO Y., TAKEUCHI Y.: Determination of urinary 2,5-hexanedione concentration by an improved analytical method as an index of exposure to n-hexane. *Br J Ind Med* 1991; 48: 568-574.
23. SPENCER P.S., SCHAUMBURG H.H.: Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione-a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl n-butyl ketone. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 771-775.
24. SPENCER P.S., COURI D., SCHAUMBURG H.H.: n-Hexane and methyl n-butyl ketone. In: *experimental and Clinical Neurotoxicology*. Ed. Spencer and Schaumburg, Baltimore.
25. TAKEUCHI Y., ONO Y., HISANAGA N., IWATA M., AOYAMA M., KITHO O., SUGIURA Y.: An experimental study of the combined effects of n-hexane and methylethylketone. *Br J Ind Med* 1983; 40: 199-203.
26. YAMADA S.: An occurrence of polyneuritis by n-hexane on the polyethylene laminating plants. *Jpn J Ind Health* 1964; 6: 192-200.
27. YAMADA S.: Intoxication polyneuritis in the workers exposed to n-hexane. *Jpn J Ind Health* 1967; 9: 651-659.