

Exposición combinada a ruido y agentes químicos

Manuel Bernaola Alonso y María Sánchez Fuentes

Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. INSHT

Son muchos los estudios que evidencian un aumento de los trastornos auditivos por una sinergia de ciertas sustancias químicas y el ruido. Actualmente se está avanzando en los estudios para localizar de qué sustancias se trata, cuál es el mecanismo de acción en esta exposición combinada y qué efectos causa en la audición.

Como los valores límite de exposición profesional no contemplan la exposición simultánea a ambos contaminantes, se está evidenciando que hay trabajadores que no alcanzan el nivel de protección deseado si en un ambiente ruidoso se da también una exposición a sustancias ototóxicas.

INTRODUCCIÓN

Según la VI Encuesta europea sobre las condiciones de trabajo (España), el 60% de los trabajadores referían que el nivel de ruido en su trabajo nunca era tan fuerte que tuvieran que levantar la voz para hablar con otras personas, aunque el 4,5% indican que siempre tienen este problema. La hipoacusia o sordera se considera una enfermedad profesional y en 2015 se comunicaron al sistema de la Seguridad Social español 780 casos por tal motivo.

Aunque, según los datos, parezca que es un problema menor, en la práctica observamos que tiene una influencia en la población del mismo orden que los trastornos musculoesqueléticos, debido

a que con la edad se deteriora el sistema auditivo, si bien es difícil cuantificar qué parte de este es atribuible al nivel de ruido laboral y qué parte se debe al deterioro natural del sistema auditivo.

La norma ISO 1999-90, recogida en la norma UNE-74023-91, estima la pérdida auditiva inducida por ruido en función de la edad y de los años de exposición, observando que:

... en una población de personas de 50 años de edad, expuestas durante 30 años a un nivel de ruido continuo equivalente de:

- 85 dB(A), el 50% de la población tendrá un déficit auditivo total (debido a la edad y al ruido) igual o supe-

rior a 15,2 dB cuando se promedien los déficit a las frecuencias de 2000, 3000 y 4000 Hz y se tome la base de datos A de la Norma.

- 95 dB(A), el 50% de la población tendrá un déficit auditivo total (debido a la edad y al ruido) igual o superior a 29,1 dB cuando se promedien los déficit a las frecuencias de 2000, 3000 y 4000 Hz y se tome la base de datos A de la Norma.

- 100 dB(A), el 50% de la población tendrá un déficit auditivo total (debido a la edad y al ruido) superior a 40 dB cuando se promedien los déficit a las frecuencias de 2000, 3000 y 4000 Hz y se tome la base de datos A de la Norma.

La tabla 1 representa el daño auditivo que sufre un trabajador con el número de años de exposición a ruido.

Cada valor de la tabla 1 representa el **riesgo**, como diferencia entre el porcentaje de personas con capacidad auditiva disminuida en un grupo expuestos a ruido y el porcentaje de personas con la capacidad disminuida en un grupo no expuesto (pero equivalente en los demás aspectos al primero).

La norma hace dos advertencias:

- A partir de cierto nivel de ruido continuo diario equivalente y tras años de exposición, la pérdida auditiva puede afectar a un determinado porcentaje de los individuos, variando en función de los años de exposición y el nivel de ruido equivalente.
- Las personas pueden padecer pérdida auditiva con un nivel de ruido que no corresponde al umbral considerado como perjudicial.

El daño auditivo se incrementa con el número de años de exposición a ruido; la norma da una relación entre la exposición laboral a ruido, expresada en términos de presión acústica, medida en dB ponderados en escala A, la duración de la semana laboral normal y con una proporción estimada de trabajadores que mostrarán una pérdida auditiva según el nivel de ruido y los años de exposición.

Sustancia o agente ototóxico es aquel cuya exposición combinada con el ruido causa una reducción en la capacidad auditiva. La vía de exposición utilizada no es el propio oído sino el torrente sanguíneo, al que accede tras la ingestión, la inhalación o la absorción del agente a través de la piel, desde donde llegará a los componentes sensoriales del oído. Puede lesionar las estructuras y/o fun-



Tabla 1 ■ Daño auditivo sufrido por un trabajador según los años de exposición a ruido

Nivel de ruido continuo equivalente dB(A)	AÑOS DE EXPOSICIÓN								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	1	3	5	6	7	8	9	10	7
90	4	10	14	16	16	18	20	21	15
95	7	17	24	28	29	31	32	29	23
100	12	29	37	42	43	44	44	41	33
105	18	42	53	58	60	62	61	54	41
110	26	55	71	78	78	77	72	62	45
115	36	71	83	87	84	81	75	64	47

ción del oído interno, así como las vías de conducción nerviosas.

El daño no sólo se traduce en una pérdida de capacidad auditiva, reduciendo la percepción y volumen de los sonidos, sino también en una reducción de la capacidad de discriminar diferentes sonidos, oyendo distorsionado y a una intensidad inferior a la real.

Un oído debilitado por un agente ototóxico puede ser más vulnerable a la agresión sonora que la que produciría una exposición exclusiva a ruido. Así, en experimentación animal se ha observado una potenciación en el caso de exposición simultánea a un ruido de 80 dB y a 300 ppm de estireno (déficit auditivo de hasta 35 dB si hay exposición combinada, cuando solo por ruido no superaría

los 9 dB y sería nulo si solo se diera exposición a estireno).

Los efectos interactivos de una combinación de exposiciones a ruido y a sustancias relacionadas con la ototoxicidad se podrían considerar aditivos o sinérgicos:

- Efecto aditivo si se considera la suma de los efectos de cada uno de ellos por separado.
- Efecto sinérgico si el resultado es de mayor amplitud que el esperado si fuese aditivo.

ANTECEDENTES

A partir de estudios sobre audición desarrollados por NIOSH [1], la ACGIH en sus TLV® 2009 recomendaba audiometrías periódicas detalladas a trabajadores expuestos a niveles altos de ruido si también lo estaban a sustancias tales como tolueno, plomo, manganeso o alcohol n-butílico. Hay otras sustancias como: tricloroetileno, sulfuro de carbono, estireno, mercurio y arsénico que también se estudian por sus posibles efectos ototóxicos.

Un estudio en la industria gráfica examinó a 124 trabajadores expuestos a varios niveles de ruido y una mezcla de disolventes orgánicos (tolueno, acetato de etilo y etanol). Se encontró que el 49% de los trabajadores tenían pérdida auditiva. De las variables analizadas por su posible contribución al desarrollo de la pérdida auditiva, la edad y el ácido hipúrico (marcador biológico del tolueno en orina) fueron las únicas significativas [2].

En Escandinavia se realizaron estudios de las funciones auditivas y el sistema vestibular (equilibrio) de trabajadores expuestos a una mezcla de alcoholes no especificados, combustibles para turbinas y disolventes aromáticos [3, 4]. Las

audiometrías de tonos puros y las pruebas de reflejo y de discriminación sonora eran aceptables si se consideraba la edad y el historial de exposición al ruido, pero se detectaban alteraciones en las zonas centrales del sistema auditivo, en lo referente al equilibrio, sin llegar a cuantificar en qué medida el efecto era atribuible a la exposición a contaminantes químicos.

En la actualidad, quedan pendientes de responder ciertas preguntas:

- ¿Bajo qué condiciones de exposición, las sustancias químicas promueven una pérdida de audición inducida por ruido (PAIR)?
- ¿Puede ayudar la experimentación animal a identificar el riesgo para los trabajadores?
- ¿El conocimiento de los mecanismos por los cuales las sustancias químicas potencian la PAIR puede facilitar la predicción de otras sustancias ototóxicas?
- ¿La exposición a estas sustancias aumenta de por sí el riesgo de pérdida de audición?
- ¿Aumenta el riesgo de pérdida de audición cuando se da una exposición simultánea en relación a situaciones de exposición a ruido o a sustancias ototóxicas independientes?
- ¿Qué pérdida de audición es atribuible a estas sustancias y a qué frecuencias afecta?
- ¿Hay una relación lineal entre la exposición a estas sustancias y la pérdida de audición?
- ¿Existe una relación estructural química entre los disolventes y su capacidad ototóxica?

- ¿Es válido el valor de referencia del Real Decreto 286/2006 sobre ruido como criterio de riesgo de lesión en un ambiente multifactorial?
- ¿Hay diferencia de efectos para ruidos impulsivo o continuo de la misma energía acústica y espectro?
- ¿Qué pruebas rutinarias y específicas médicas se deberían recomendar para la detección de este efecto auditivo?

Un grupo de países europeos, junto con investigadores de Estados Unidos, realizaron un proyecto de investigación llamado NoiseChem, publicando un informe final en 2004 [5]. El objeto de ese proyecto consistió en examinar el diseño de los procedimientos así como la búsqueda de alternativas y estrategias para evaluar cómo afecta a la audición el efecto combinado de ruido y agentes químicos, teniendo en cuenta los protocolos de los estudios epidemiológicos.

Se siguieron dos líneas de investigación:

- Experimentación animal para determinar los mecanismos de daño por ototoxicidad debidos a la exposición simultánea a ruido y agentes químicos.
- Examen sobre el sistema audio-vestibular humano por procedimientos estándar sistematizados en estudios epidemiológicos, llevados a cabo en varias fábricas en Europa.

EL OÍDO: AUDICIÓN, EQUILIBRIO Y ACÚFENOS

El oído, como órgano responsable de la audición y el equilibrio está dividido en tres zonas: externo, medio e interno y está compuesto por receptores mecáni-

cos que captan las vibraciones y las transforman en impulsos nerviosos que irán al cerebro para ser interpretados.

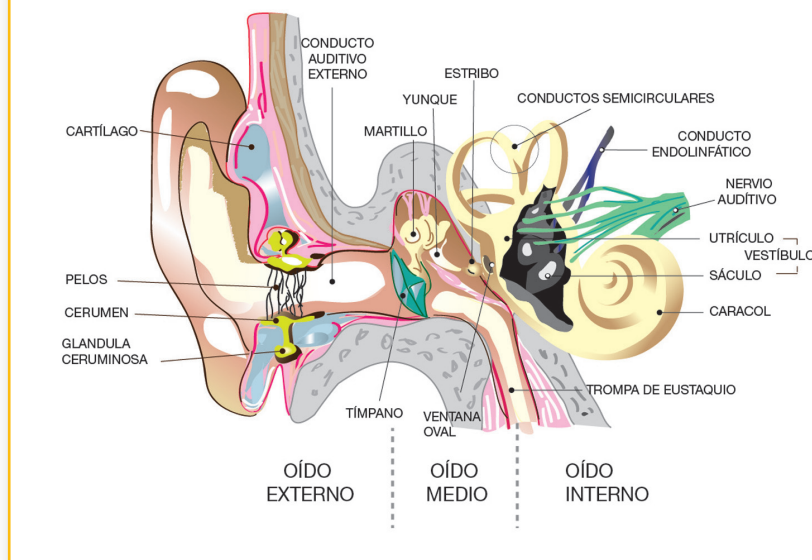
El oído externo lo forman el pabellón auditivo y el conducto auditivo externo de unos 3 cm de longitud que describe una doble curva, tiene pelos y está tapizado por glándulas secretoras de cera. Su función es canalizar y dirigir las ondas sonoras hacia el oído medio.

El oído medio, situado en la cavidad timpánica o caja del tímpano, es responsable de la conducción de ondas sonoras hacia el oído interno. La caja del tímpano está limitada exteriormente por el tímpano (separación respecto al oído externo) e interiormente por la ventana oval (separación respecto al oído interno), cerrada por una membrana que transmite sus vibraciones al oído interno por medio de tres huesecillos móviles (martillo, yunque y estribo) que conectan acústicamente el tímpano con el oído interno.

El oído medio está en comunicación directa con nariz y garganta a través de la trompa de Eustaquio, lo que permite la entrada y salida de aire del oído medio para equilibrar las diferencias de presión con el exterior. Es un conducto estrecho de unos 15 mm en vertical y otros 15 mm en horizontal.

El oído interno o laberinto se encuentra en el interior del hueso temporal que contiene los órganos de la audición y del equilibrio que están inervados por los filamentos del nervio auditivo. Está dividido en el **caracol o cóclea**, encargado de la audición (con el órgano de Corti como receptor sensorial) y cuyas células sensoriales se prolongan en su extremidad inferior por el nervio coclear o rama del nervio auditivo que llega hasta el lóbulo temporal, el **vestíbulo** (responsable del equilibrio) y tres **canales semicirculares**, comunicados entre sí, y que con-

■ Figura 1 ■ Esquema del oído



tienen un fluido gelatinoso denominado endolinfa.

El órgano de Corti está asentado sobre dos finas cuerdas de la membrana basilar situada en el interior de la cóclea y contiene unas 15.000 células ciliadas, receptores sensibles a sonidos del rango audible de frecuencias. Hay dos tipos de estas células, las internas (CCI) y las externas (CCE), funcional e histológicamente diferentes. Las CCI o mediales forman una hilera y las CCE o laterales forman tres, separadas ambas por células pilares de soporte que dejan entre sí un túnel denominado de Corti. Ambos tipos de células actúan de transductores mecano-eléctricos del sistema auditivo, es decir, como células motoras y que responden a los cambios de potencial variando su longitud, gracias a lo cual transforman la energía mecánica de las ondas sonoras en energía que excita el nervio acústico.

Las células del órgano de Corti no tienen capacidad regeneradora, es decir,

cuando se lesionan se pierde audición de forma irremediable.

El sistema vestibular (vestíbulo y canales semicirculares) como responsable del equilibrio integra también los estímulos visuales y somato-sensoriales. El término vértigo define una alteración del sentido del equilibrio de naturaleza periférica o central. El vestíbulo es una cavidad situada en el centro del laberinto y conectada con el oído medio por las ventanas oval y redonda. En su interior se encuentran el utrículo y el sáculo.

Los canales semicirculares (con pelos que detectan los cambios de posición de la cabeza) se extienden desde el vestíbulo, formando ángulo aproximadamente recto entre sí, permitiendo que los órganos sensoriales detecten los movimientos de cabeza.

El oído interno tiene unos mecanismos homeostáticos para restaurar desequilibrios iónicos que duran desde



milisegundos hasta minutos u horas si involucran procesos de transcripción genética o de síntesis proteica. De ahí el alto grado de vascularización que hay en la cóclea, si bien no se conoce en detalle el efecto en el flujo sanguíneo que da lugar la exposición a ruidos elevados o intensos.

Mecanismo de la audición

Las ondas sonoras, como cambios en la presión del aire, son transmitidas a través del canal auditivo externo hacia el tímpano, en el cual se produce una vibración que se comunica al oído medio mediante la cadena de huesecillos y, a través de la ventana oval, hasta el líquido del oído interno. El movimiento de la endolinfa que se produce al vibrar la cóclea estimula el movimiento de las células ciliadas del órgano de Corti. Estas células transmiten señales directamente al nervio auditivo que lleva la información al cerebro. El patrón de respuesta de las células ciliadas a las vibraciones de la cóclea codifica la información sobre el sonido para que pueda ser interpretada por los centros auditivos del cerebro.

Por lo tanto, las ondas sonoras en el oído se propagan por diferentes medios:

- Gaseoso, en el conducto auditivo externo.
- Sólido, en la transmisión entre los huesecillos del oído medio.
- Líquido, en la endolinfa del caracol membranoso donde excita a las células ciliadas.
- Eléctrico, en el nervio auditivo.

El rango de audición, como el de visión, varía de unas personas a otras. El rango máximo de audición incluye frecuencias de sonido desde 16 hasta 20.000 Hz. El menor cambio de tono que puede ser captado por el oído varía en función del tono y del volumen. Los oídos humanos más sensibles son capaces de detectar cambios en la frecuencia de vibración (tono) que correspondan al 0,03% de la frecuencia original, en el rango comprendido entre 500 y 8.000 Hz.

La sensibilidad del oído a la intensidad del sonido (volumen) también varía con la frecuencia. El oído es menos sensible a los cambios de frecuencia si se trata de sonidos de frecuencia o de intensidad bajas. La sensibilidad a los cambios de volumen es mayor entre 1.000 y 3.000

Hz, de manera que se pueden detectar cambios de un decibelio. Esta sensibilidad es menor cuando se reducen los niveles de intensidad de sonido.

Las diferencias en la sensibilidad del oído a los sonidos fuertes causan varios fenómenos importantes. Los tonos muy altos producen tonos diferentes en el oído, que no están presentes en el tono original. Es probable que estos tonos subjetivos estén producidos por imperfecciones en la función natural del oído medio. Las discordancias de la tonalidad que producen los incrementos grandes de la intensidad de sonido, son consecuencia de los tonos subjetivos que se producen en el oído.

La intensidad de un tono puro también afecta a su entonación. Los tonos altos pueden incrementar hasta una nota de la escala musical; los tonos bajos tienden a hacerse cada vez más bajos a medida que aumenta la intensidad del sonido. Este efecto sólo se percibe en tonos puros. Puesto que la mayoría de los tonos musicales son complejos, por lo general, la audición no se ve afectada por este fenómeno de un modo apreciable. Cuando se enmascaran sonidos, la producción de armonías de tonos más bajos en el oído puede amortiguar

Figura 2 ■ Funciones específicas de las áreas del cerebro

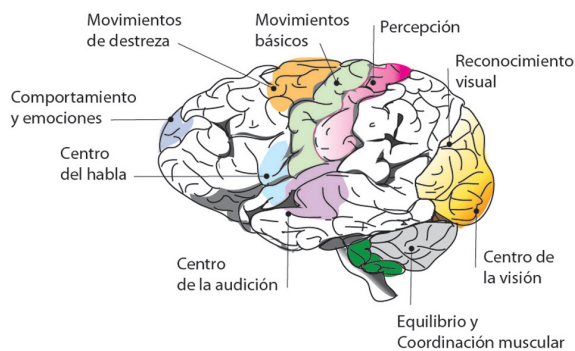
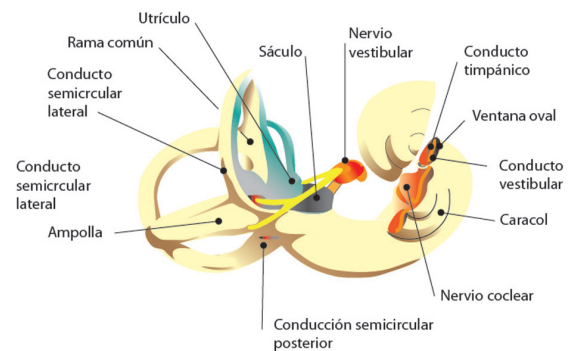


Figura 3 ■ Laberinto



la percepción de los tonos más altos. El enmascaramiento es lo que hace necesario elevar la propia voz para poder ser oído en lugares ruidosos.

La pérdida de audición suele empezar con una dificultad para la percepción de los sonidos agudos sin repercusiones en la discriminación del lenguaje, o puede ocurrir todo lo contrario: pueden tener una gran dificultad para comprender el lenguaje, sobre todo cuando se habla rápidamente, con un vocabulario que es menos familiar o más complejo, las conversaciones en entornos ruidosos o en entornos donde es difícil concentrarse. Incluso puede tener una discriminación del lenguaje perfecta en ambientes poco ruidosos y defectuosa en los ambientes ruidosos. En general, presentan una pérdida del entendimiento del lenguaje mayor de lo que cabría esperar para la disminución que tienen de su audición. Con los años los cambios degenerativos se van haciendo más severos y la clínica también.

La comprensión del lenguaje requiere un proceso mental por el que se interpretan los sonidos que llegan al oído. La

persona joven realiza este proceso con rapidez, pero el anciano es más lento, de modo que aunque su oído periférico funciona casi con normalidad, la velocidad de sus funciones auditivas centrales o de interpretación se puede reducir considerablemente por debajo del nivel de eficiencia normal.

El equilibrio

Los canales semicirculares y el vestíbulo están relacionados con el sentido del equilibrio. En estos canales hay pelos similares a los del órgano de Corti, y detectan los cambios de posición de la cabeza. Sobre las células pilosas del vestíbulo se encuentran unos cristales de carbonato de calcio, conocidos en lenguaje técnico como otolitos y en lenguaje coloquial como arenilla del oído. Cuando la cabeza está inclinada, los otolitos cambian de posición y los pelos que se encuentran debajo responden al cambio de presión. Los ojos y ciertas células sensoriales de la piel y de tejidos internos también ayudan a mantener el equilibrio; pero, cuando el laberinto del oído está dañado o destruido, se producen problemas de equilibrio. Es posible que quien

padezca una enfermedad o un problema en el oído interno no pueda mantenerse de pie con los ojos cerrados sin tambalearse o sin caerse.

Acúfenos

Otra alteración de la vía auditiva son los acúfenos, tinnitus o zumbidos de oídos, que sin ser en sí una enfermedad, ya que se deben a afecciones diversas, muchas veces son característicos de algunas enfermedades.

Se pueden medir y localizar mediante test sensoriales para realizar un diagnóstico y proponer su tratamiento, según sea su ubicación.

Son una sensación subjetiva, percibida por el sujeto (a modo de campanas, timbres, ruido de mar o caracola, etc.). A veces el paciente lo describe de tipo pulsátil y sincrónico con el ritmo cardíaco. Pueden ser permanentes o aparecer en determinadas situaciones, en la posición de decúbito, después de un esfuerzo físico, por variaciones de presión atmosférica, etc. y se localizan en los oídos o lateralizados o difusos en la zona craneal.

Las causas que los originan son diversas, desde lesiones audiológicas del sistema auditivo de transmisión (tapón de cerumen, otitis, otosclerosis) hasta lesiones tumorales o degenerativas de la vía auditiva, detectables por métodos radiográficos (tomografía computerizada, resonancia magnética, etc.).

A veces los acúfenos son el resultado de alteraciones bioquímicas neuronales, que provocan una irritación o lesión de la vía auditiva, presentando una causa funcional motivada por alteraciones metabólicas celulares.

AGENTES OTOTÓXICOS

La hipoacusia es el efecto principal de una exposición prolongada a ruido a lo largo de la vida laboral y tiene un carácter irreversible, por lo tanto, es una alteración auditiva permanente. A su vez, la interacción con otras exposiciones (vibraciones, agentes químicos, algunos fármacos) pueden aumentar este riesgo.

Debido al ruido se produce una lesión coclear del oído interno por degeneración de las fibras nerviosas sensoriales, lo que provoca un fallo en la transformación del fenómeno ambiental en sensación nerviosa. El daño se inicia en la región de la cóclea donde se detectan las altas frecuencias y se extiende, con el tiempo, a la zona para la detección de bajas frecuencias.

La pérdida auditiva es difícil de percibir por los propios trabajadores, ya que, por una parte, se inicia en la zona extra-conversacional; ahí, los sonidos son estímulos que o no se perciben o se oyen más bajos y no suelen echarse de menos, y, por otra parte, cuando la hipoacusia progresa y afecta a las frecuencias conversacionales, se suele interpretar como que las voces de los interlocutores son más bajas de lo que realmente son, apa-

reciando dificultades de relación con los demás, aumento de la irritabilidad y otros síntomas de difícil relación con el ruido, pero que están relacionados con una lesión auditiva.

El síntoma inicial de la hipoacusia debida a exposición al ruido suele ser el acúfeno, que se presenta al final de la jornada. Si la agresión, es decir, el ruido intenso no cesa, sobreviene la distorsión de sonidos e incluso sensaciones de inestabilidad (vértigos...).

La exposición a ciertos agentes químicos puede dar lugar a alteraciones del oído interno expresándose como **toxicidad coclear** (acúfenos, pérdida de audición), **vestibular** (náuseas, vértigo, ataxia y vómitos) o del **nervio auditivo**. Los efectos pueden ser de carácter permanente o temporal. La toxicidad vestibular se ejerce a nivel del sistema de conducción o sordera de transmisión. En este apartado, hay que excluir a las sustancias que actúan a través de la circulación sanguínea cerebral o de los mecanismos centrales de audición (sordera neurotóxica).

A diferencia del daño producido por el ruido que lesiona mecánicamente las células ciliadas tanto externas como internas, los agentes ototóxicos actúan sobre las células ciliares externas, preservando las internas. En el caso de los aminoglucósidos la ototoxicidad depende de la concentración del fármaco en la endolinfa.

Se han descrito dos tipos de ototoxicidad:

- La toxicidad aguda: produce una alteración de los potenciales de acción cocleares, por inhibición de la captación de calcio por parte de las células ciliadas.
- La toxicidad crónica: irreversible porque existe degradación celular que

afecta a las células sensoriales auditivas del órgano de Corti y de las vestibulares de la cresta de los canales semicirculares y de la mácula de utrículo y sáculo.

La exposición a sustancias ototóxicas puede ser de origen laboral o extralaboral, por ejemplo, un tratamiento con fármacos con estas propiedades. Más de 200 fármacos son tóxicos para el oído e incrementan el efecto del ruido sobre el sistema auditivo. Por ejemplo, los medicamentos antibióticos de tipo aminoglicósidos aminósidos (gentamicina, estreptomycin, ampicacina, neomicina, tobramicina y canamicina). Son moléculas hidrófilas que penetran en el oído interno y lesionan las células ciliadas externas provocando una sordera localizada en las altas frecuencias (agudas) pudiendo aumentar los efectos nocivos de una exposición al ruido.

Ciertos anti-cancerígenos, como los antineoplásicos derivados del platino, son también ototóxicos al retenerse en el líquido del oído interno (endolinfa y perilinfa) y su aclaramiento (capacidad de un tejido para evacuar una sustancia dada) puede durar varios meses.

Los diuréticos como la *furosamida*, el *ácido etacrínico* y la *bumetanida* pueden provocar una sordera inmediata y temporal, en particular a altas frecuencias.

Los salicilatos como el ácido acetyl salicílico (*aspirina*) y otros antiinflamatorios como el *ibuprofeno* pueden modificar el comportamiento de las células ciliadas de la cóclea provocando un trastorno auditivo que puede ir acompañado de acúfenos y cuyos efectos desaparecen al suspender el tratamiento, si este fue de larga duración y a dosis elevadas.

En la industria química hay sustancias que son tóxicas para el sistema nervioso

central y producen anoxia (falta de oxígeno en un tejido) y pérdidas de audición en los trabajadores, en especial, si hay una exposición simultánea a ruido. La investigación sobre los trastornos auditivos inducidos por productos químicos se ha centrado básicamente en los disolventes, metales pesados y gases asfixiantes. Así, el tolueno o el sulfuro de carbono tienen una acción sinérgica frente a la exposición a ruido.

Los nitrilos parecen causar efectos tóxicos sobre el vestíbulo, al reducir el control sobre el equilibrio, lo que puede provocar accidentes [6].

Por último, hay estudios epidemiológicos [7] que vienen a demostrar que la exposición combinada a ruido y al humo del tabaco provoca una sinergia aditiva en los efectos de la audición.

La tabla 2 refleja, a modo orientativo, un listado no exhaustivo de ciertos agentes de uso industrial que se han relacionado con el desarrollo de ototoxicidad y su lugar de acción.

En un artículo publicado en 2012 por el *Institute for Occupational Safety and Health (IFA)*, en Alemania [8], se comparan, a partir de la bibliografía, los tres documentos siguientes que tratan de la ototoxicidad con diferentes criterios (basados en experimentación animal y datos en humanos):

1) Un documento del IRSST canadiense [9], referido al estudio de la bibliografía sobre 25 sustancias y que solo las consideraba si las exposiciones superaban los valores límite de corta duración cuando estos eran cinco veces superiores al valor límite promedio para 8h/día. En la experimentación animal solo consideró exposiciones cien veces superiores.

Tabla 2 ■ Agentes químicos de uso industrial que se han relacionado con la ototoxicidad

Familia de compuestos	Agente	Afección sobre:
Disolventes orgánicos	Tolueno Xileno Estireno Tricloroetileno	Córtex y cóclea Nervio auditivo
Metales	Mercurio Manganeso Plomo Arsénico	Nervio auditivo
Gases	Monóxido de carbono Cianuro de hidrógeno	Nervio auditivo
Sales	Cianuros	Córtex

Tabla 3 ■ Resumen de los estudios sobre ototoxicidad

Sustancia	IRRSST (2009)	EU-OSHA (2009)	NEG (2010)
Tolueno	Ototóxica	confirmada	Categoría 1
Estireno	Ototóxica	confirmada	Categoría 1
Tricloroetileno	Ototóxica	confirmada	Categoría 3
Mercurio	No concluyente	confirmada	Categoría 1
Plomo	Ototóxica	confirmada	Categoría 1
Disulfuro de carbono	Posible ototóxica	confirmada	Categoría 1
Monóxido de carbono	Sin evidencia	confirmada	Categoría 1

- 2) Un trabajo de la EU-OSHA [7], que daba prioridad a los datos en humanos sobre los de experimentación animal; aunque advertía de la pobre calidad de los estudios epidemiológicos. Se hizo una aproximación cualitativa basada en la evidencia ponderada y en la experimentación animal.
- 3) Un estudio [5] del grupo NEG, compuesto por NIOSH y expertos de países nórdicos europeos, ofrece una aproxi-

mación cuantitativa por comparación cuidadosa con los LOEL¹ y NOEL² y establece tres categorías: 1 (sin efectos auditivos por debajo del OEL³ y hay evidencia en experimentación animal),

1 Nivel mínimo de efecto observable

2 Nivel de efecto no observable

3 Occupational Exposure Level, el acrónimo OEL se mantiene en lengua inglesa cuando se hace referencia a un valor establecido por el Comité científico, que trabaja en esta lengua y se traduce Límites de Exposición Profesional (LEP) en las publicaciones en castellano.



2 (faltan más datos en humanos pero hay evidencia en animales a niveles de OEL o incluso inferiores) y 3 (pocos datos en humanos y el efecto en la audición se produce cuando se sobrepasa ampliamente el OEL).

Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Al hacer la aproximación cualitativa aparece una lista mayor y más completa. Además de los incluidos en la tabla, se confirmó la ototoxicidad para:

a) Algunos nitrilos:

- Acilonitrilo (CAS 107-75-1),
- 3-butenonitrilo (CAS 109-75-1),
- cis-2-pentenitrilo (CAS 25899-50-7),
- cis-butenonitrilo o cis-crotonitrilo (CAS 4786-20-3)

- 3,3'-imino dipropionitrilo (CAS 111-94-4);

b) Hidrocarburos como: n-hexano; p-xileno *; etilbenceno; n-propilbenceno; metilestireno;

c) Hidrógeno;

d) Cianuros y sus sales;

e) CO;

f) Disulfuro de carbono;

g) Compuestos de mercurio y de estaño.

(*). Al parecer, orto y meta xileno NO serían ototóxicos, al igual que lo documentado por el IRSST.

El CO que no está considerado como ototóxico por el IRSST en cambio sí lo está por las otras dos publicaciones. La razón parece obvia, ya que aunque

interaccione sinérgicamente con el ruido, no lo es por sí mismo.

El tricloroetileno (TCE) es un alterador de ciertas estructuras del oído interno, pero como sólo ocurre a altas concentraciones el NEG lo clasifica de categoría 3, según su criterio.

Respecto al mercurio, la no conclusión del IRSST se debe a falta de datos en humanos.

Exposición a disolventes ototóxicos

Los disolventes aromáticos (tolueno, estireno, etc.) se consideran ototóxicos de origen profesional. Al ser muy volátiles y lipófilos se transportan por la sangre después de ser inhalados, ingeridos o absorbidos por vía cutánea, lo que provoca pérdidas celulares en la cóclea. A diferencia de estos, los disolventes clorados, por ejemplo el TCE, atacan las vías auditivas del interior de la cóclea, preferentemente. Esta forma diferente de acción genera pérdidas en la zona coclear que discrimina las frecuencias medias y bajas, sin afectar a las altas. Sin embargo, el sulfuro de carbono y el n-hexano afectan a células más allá de la cóclea, causando un daño neurotóxico más que coclear.

La toxicidad de muchos disolventes está ampliamente probada:

- Hay estudios realizados con roedores que han demostrado un descenso permanente de la sensibilidad auditiva a los tonos de alta frecuencia tras varias semanas de exposición intensa al tolueno [7]. Otros estudios sobre la respuesta histopatológica y auditiva del tronco encefálico han observado un efecto importante sobre la cóclea,

con lesión de las células ciliadas externas.

- Se han hallado efectos similares tras la exposición a estireno, xilenos o tricloroetileno. Disulfuro de carbono y n-hexano pueden alterar también las funciones auditivas, aunque su principal efecto parece ocurrir en vías nerviosas más centrales [10].
- En series de casos con exposición profesional a mezclas de disolventes, a n-hexano o a disulfuro de carbono se han descrito efectos centrales y cocleares sobre las funciones auditivas, comunicándose varios casos de lesión del sistema auditivo y anomalías neurológicas graves asociadas a la inhalación de disolventes en humanos [7].
- Un estudio danés registró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de pérdida auditiva de 1,4 (intervalo de confianza del 95 %: 1,1-1,9) tras la exposición a disolventes durante 5 años o más. En el grupo expuesto tanto a los disolventes como al ruido, no se halló un efecto adicional de la exposición al disolvente.

En un subgrupo de la población del estudio se encontró buena concordancia entre la comunicación de problemas de audición y los criterios audiométricos de pérdida auditiva [11].

- En un estudio holandés realizado en trabajadores expuestos a estireno se observó una diferencia en los umbrales de audición encontrados en la audiometría proporcional a la dosis. [12].
- En un estudio realizado en Brasil, se investigó el efecto audiológico de la exposición al ruido, al tolueno combi-

Tabla 4 Referencias bibliográficas sobre disolventes ototóxicos

DISOLVENTES	REFERENCIAS
Tolueno (T)	Prior y cols. (1983)
Estireno (ST) y Xileno (X)	Prior y cols. (1987)
Estireno	Yano y cols. (1992)
Estireno y Tricloroetileno (TCE)	Rebert y cols (1993)
Tolueno, estireno, xileno y TCE	Crofton y cols (1994)
Estireno y Tolueno	Campo y cols (1999)
Estireno y Tolueno	Loquet y cols (1999)
Tolueno	McWilliams y cols (2000)
Estireno	Campo y cols (2001)
Etil benceno	Cappaert y cols (2001)
Xilenos	Gagnaire y cols (2001)

nado con ruido y a mezclas de disolventes en trabajadores de las industrias de la imprenta y la pintura y se observó en la audiometría un riesgo significativo de pérdida auditiva para frecuencias altas. Los riesgos relativos para la exposición al ruido y a las mezclas de disolventes fueron 4 y 5, respectivamente. En el grupo con exposición mixta al tolueno y al ruido se determinó un riesgo relativo de 11, lo que sugiere una interacción entre los dos tipos de exposición [13].

- Lataye y cols. [14] encontraron efectos interactivos a niveles de ruido de 85 dB con exposición a estireno a 400 ppm y concluyeron que se podía producir una pérdida de audición irreversible, al afectar a las células pilosas del órgano de Corti en la cóclea.
- Estudios de co-exposición muestran que los disolventes reducen el papel reflejo protector del oído medio, por

contracción involuntaria del músculo y que normalmente ocurre como respuesta al estímulo sonoro si su intensidad es elevada. La alteración de este reflejo permitiría una entrada mayor de energía sonora en el oído interno [15], [16], [17].

- Varios estudios epidemiológicos han investigado la relación entre deficiencias auditivas y co-exposición a ruido y disolventes [7]. Los resultados y conclusiones de los estudios no fueron concluyentes, al no ser fáciles de interpretar. Sin embargo, la evidencia de los efectos aditivos sinérgicos por la exposición combinada a ruido y disolventes parece clara [18], [19].
- En general, la mayoría de las investigaciones se realizaron a altos niveles de ruido y de concentración de disolventes. Por lo tanto, la extrapolación a condiciones reales de exposición

Tabla 5 ■ Ototoxicidad de disolventes

Disolvente	Lipofilicidad Log K ^{OW}	Observaciones	Ototoxicidad
Benceno	2,13		No
Tolueno	2,69	+ 1 átomo de Carbono	Sí
Estireno	2,9	+ 2 átomos de Carbono y doble enlace	Sí, fuerte
Etil benceno	3,15	+ 2 átomos de Carbono	Sí, fuerte
p-Xileno	3,18	+ 2 átomos de Carbono	Sí
orto y meta Xileno	o (3,15) m (3,2)	+ 2 átomos de Carbono	No
Alil benceno	3,23	+ 3 átomos de Carbono y doble enlace	Sí, fuerte
Propil benceno	3,69	+ 3 átomos de Carbono	Sí

Tabla 6 ■ Ototoxicidad por ruido y disolventes

SUSTANCIA	Afecta a
Tolueno, Estireno, Xilenos	Córtex auditivo Cóclea
Sulfuro de carbono	Córtex auditivo
n-Hexano	Nervio auditivo
RUIDO	Cóclea

en el trabajo puede ser un reto [20], considerando que la exposición a estos disolventes puede provocar un deterioro irreversible de la audición, al actuar sobre las células ciliadas de la cóclea (órgano de Corti) como tejida diana.

La Tabla 4 cita a los autores de los primeros trabajos publicados sobre la toxicidad de los disolventes.

La Tabla 5 asocia la toxicidad de los disolventes aromáticos con su lipofilicidad y los radicales sustituyentes en el anillo bencénico.

De la tabla 5 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) Para que la sustancia sea ototóxica el coeficiente de reparto octanol / agua ha de ser al menos de 2,7 (to-

lueno, estireno, etilbenceno, xileno, alilbenceno y propilbenceno); de ahí que el benceno (log k = 2,13) no produzca ototoxicidad.

b) No más de 3 átomos de carbono en la cadena lateral causa ototoxicidad (butilbenceno no la causa). Un doble enlace en la cadena de la molécula aumenta mucho el efecto.

c) La estructura espacial de la molécula podría jugar un papel en la potencia ototóxica:

- Podrían existir receptores semi-específicos.
- Los efectos podrían ser resultado de la interacción lípido/proteína o lípido/ lípido.

La Tabla 6 refleja las posibles afectaciones del sistema auditivo de varios disolventes.

Las células ciliares externas son las que primero resultan dañadas, la frecuencia de discriminación de la cóclea es la que primero se puede ver afectada antes que los umbrales de audición. Por lo tanto, para evaluar las pérdidas de audición inducidas por disolventes se sugiere que se aplique una audiometría con un ruido enmascarado para así detectar en los sujetos expuestos a disolventes su discriminación frecuencial, en lugar de una audiometría de tonos puros, que es la prueba que se realiza habitualmente para detectar hipoacusias.

Parece demostrado que la acción de estas sustancias se amplifica por la presencia simultánea de ruido, incluso a niveles no excesivamente elevados, por debajo de 85 dBA, umbral seguro establecido por la normativa.

Exposición a gases

Ciertos gases son también ototóxicos. Respecto al monóxido de carbono (CO) hay indicios de que sea neurotóxico y ototóxico por inducir hipoxia, al afectar al funcionamiento de las células ciliadas internas mientras que el ácido cianhídrico lo hace sobre la estría vascular, si bien los efectos auditivos son reversibles. El CO potencia el traumatismo sonoro al reducir la capacidad de recuperación de las células ciliadas con la exposición al ruido y así el riesgo auditivo aparece a un nivel de ruido menor de lo esperado.

En publicaciones sobre el envenenamiento agudo por monóxido de carbono o sulfuro de hidrógeno en humanos, se han descrito con frecuencia trastornos auditivos asociados a las alteraciones del sistema nervioso central [21].

En experimentos realizados con roedores, la exposición al monóxido de carbono tuvo un efecto sinérgico con el ruido sobre los umbrales auditivos y las estructuras cocleares. No se observó ningún efecto tras la exposición aislada al monóxido de carbono [7].

Exposición a metales pesados

El plomo, el mercurio y el cadmio son metales pesados de neurotoxicidad y ototoxicidad demostrada. El estaño y sus compuestos orgánicos, algunos potentes bactericidas y fungicidas pueden provocar pérdidas auditivas, al igual que otros metales, como el germanio o manganeso.

Plomo

El efecto del plomo sobre la audición se ha investigado en estudios realizados en niños y en jóvenes menores de 20 años en Estados Unidos. Se halló una

asociación dosis-respuesta significativa entre la concentración sanguínea de plomo y los umbrales de audición en el intervalo de frecuencias comprendido entre 0,5 y 4 kHz, después de controlar la posible interferencia de otros factores. El efecto del plomo se comprobó en todo el intervalo de exposición y pudo detectarse con niveles sanguíneos de plomo inferiores a 10 µg/100ml [22], [23].

Estudios más recientes [7] refieren lo siguiente:

- Las audiometrías de tono puro no son las más sensibles para la detección de ototoxicidad por plomo ya que en unos casos sólo aparece una disminución en el umbral de audición de 1-2 dB mientras que en otros ni siquiera se detecta variación alguna.
- Las respuestas cerebrales auditivas también pueden dar resultados equivocados aunque habría que profundizar más en estudios futuros.

Aunque las emisiones otoacústicas que afectan a la cóclea apenas se han estudiado en humanos, parece que no queda duda de los efectos ototóxicos causados por exposición a plomo.

Otros metales y sus compuestos

La pérdida auditiva se describe como uno de los efectos del envenenamiento agudo y crónico por metilmercurio. El mercurio inorgánico también puede afectar al sistema auditivo, probablemente por lesión de las estructuras cocleares.

La exposición a arsénico inorgánico se ha relacionado con trastornos auditivos en niños. Se ha observado una frecuencia elevada de pérdida auditiva grave (>30 dB) en niños alimentados con leche en polvo contaminada con arsénico inorgánico.

En un estudio realizado en la antigua Checoslovaquia, la exposición ambiental a arsénico en una central eléctrica de carbón se asoció a una pérdida auditiva audiométrica en niños de diez años. En experimentación animal, los compuestos inorgánicos de arsénico han provocado importantes lesiones cocleares [24].

En el envenenamiento agudo por trimetilestaño, entre los primeros síntomas figuraron la pérdida auditiva y los acúfenos. La audiometría mostró una pérdida auditiva coclear entre 15 y 30 dB al iniciarse el cuadro. No se especifica si las alteraciones eran reversibles [25]. En experimentación animal, el trimetilestaño y el trietilestaño provocaron lesiones cocleares parcialmente reversibles [26].

Exposición a plaguicidas

El paraquat y algunos plaguicidas organofosforados también tienen efectos ototóxicos. Al parecer, la lesión por ruido en la cóclea está inducida por oxidación, de forma que intervienen especies oxigenadas reactivas (Paraquat genera O²⁻), y, por el contrario, el efecto de la edad es por oxidación lipídica. De ahí que el tratamiento con antioxidantes pueda, quizás en principio, prevenir los efectos auditivos por exposición química.

OTOTOXICIDAD EN LA REGLAMENTACIÓN

La gravedad a la que pueden llegar los daños por exposición a sustancias ototóxicas hace que desde el punto de vista preventivo sean consideradas sustancias especialmente peligrosas y que se deban evitar los riesgos derivados de la exposición. La prioridad debe ser su eliminación o sustitución y sólo en caso de que esto no sea posible se deberían adoptar medidas preventivas para reducir la exposición de los trabajadores, que incluyan medidas



técnicas, organizativas, y medidas de protección colectiva e individual, siguiendo los principios de la acción preventiva de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales.

A pesar de que en el punto 4d) del artículo 6 del RD 286/2006 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición al ruido se hace referencia a que se tendrá en cuenta en la evaluación de riesgos cualquier posible interacción entre el ruido y las sustancias ototóxicas relacionadas con el trabajo, no se especifican niveles ni valores límite de exposición.

Aunque la legislación actual establece unos límites máximos de exposición sonora para los trabajadores, hay que recordar que estos límites han sido establecidos para personas sin fragilidad coclear debida a la exposición a agentes ototóxicos y que, en la actualidad, se carece de experiencia suficiente para establecer unos límites máximos de exposición so-

nora que sean seguros para sujetos expuestos a los agentes ototóxicos.

La pérdida de la audición ocurre cuando la exposición a estas sustancias ototóxicas alcanza concentraciones inferiores a los valores límite ambientales (VLA), establecidos para otro tipo de toxicidad.

Hasta ahora no se han establecido concentraciones límites para la acción ototóxica. Las sustancias implicadas se siguen utilizando en concentraciones que pueden causarla, al estar permitidas por la legislación específica sobre agentes químicos peligrosos (RD 374/2001 y otros).

La consecuencia es que, en la práctica, existe la posibilidad de que la ototoxicidad se soslaye y no se identifiquen adecuadamente los riesgos laborales. Como han señalado algunos autores [27], el Reglamento REACH no con-

templa una indicación "H" ni un pictograma para identificar y comunicar la ototoxicidad. También Hoet y Lison [28] propusieron la utilización en la lista de valores límites de una anotación "ruido", similar a otras anotaciones como "piel", por ejemplo, cuando existan datos experimentales que sugieran que la ototoxicidad es el efecto crítico o que los efectos ototóxicos se presentan a concentraciones próximas a las de los VLA.

Existen dificultades porque la ototoxicidad de una sustancia y, por tanto, su concentración perjudicial para el oído está influenciada por el nivel de ruido y la presencia de otros agentes ototóxicos. La ausencia de señal frecuencial de muchos ototóxicos y una multiplicidad de factores hacen difícil la diferenciación entre un traumatismo acústico y los déficit inducidos por estas sustancias con el resultado de la audiometría tonal. Esto explica por qué el ruido es considerado como el único

factor cócleo-traumatizante y objeto de regulación normativa.

Por consiguiente, tanto el establecer valores límite para sustancias en caso de exposición combinada con ruido, como reducir el umbral de daño del ruido, fijado en 85 dBA, en función de la concentración de las sustancias presentes ototóxicas, será un proceso largo y complejo.

Por ejemplo, un consejo práctico propuesto por Toppila en el taller sobre "Synergistic exposure to noise, vibration and ototoxic substances" [29] sería el de utilizar protección auditiva obligatoria por encima del nivel de acción inferior (80 dBA) ya que por debajo de este nivel no se esperan efectos combinados.

Por otro lado, otros estudios, por ejemplo, Dudarewicz y otros, en 2010 [30], llegaron a otras conclusiones y establecieron para disolventes los primeros valores límite que presentan efectos combinados con la exposición a ruido; las concentraciones estarían próximas a sus valores límite y el límite para el ruido estaría por encima de 83 dBA.

En cualquier caso, es esencial seguir investigando para establecer nuevos límites integrados de ototóxicos y ruido.

EVALUACIÓN DE LA AUDICIÓN

Como se indica en el apéndice 6 de la Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición de los trabajadores al ruido [31], "Exposición combinada a ruido y agentes ototóxicos", la audiometría tonal liminar usada como única técnica para diagnosticar la sordera profesional no es lo más apropiado para hacer la evaluación de la salud de un trabajador expuesto a ruido y sustancias ototóxicas.

La audiometría tonal liminar es una prueba funcional audiológica subjetiva, que va a determinar el umbral auditivo aéreo y óseo (entre 125 y 8.000Hz), y permite, a la vez, si existe, clasificar el tipo de hipoacusia.

La interpretación de los audiogramas aporta información sobre diferentes aspectos de una posible hipoacusia. Informa del grado de pérdida auditiva, el tipo de pérdida auditiva, las frecuencias más afectadas por la hipoacusia y la relación entre el audiograma obtenido por conducción aérea y el obtenido por conducción ósea (Gap aéreo-óseo).

No siempre un buen audiograma tonal significa una buena audición social, ya que sólo la logaudiometría verbal permite una aproximación fidedigna de esta audición. Comparar la gráfica de la vía ósea con la de la vía aérea permite realizar una aproximación al diagnóstico topográfico de la lesión.

Esta prueba presenta dos inconvenientes: requiere la participación del sujeto y mide la percepción de sensaciones sonoras sin poder hacer una discriminación entre la lesión coclear y las perturbaciones centrales, es decir, sin considerar los mecanismos de compensación, tales como la plasticidad cerebral, que permite discriminar niveles de ruido bajos, a pesar de los otros efectos periféricos.

La audiometría tonal no parece ser, por tanto, la técnica más adecuada para la detección precoz de cualquier alteración del receptor auditivo periférico. De ahí que los equipos de otoemisiones acústicas por productos de distorsión (DPOAE), ya empleados en clínica, podrían ser un complemento en la vigilancia de la audición para personas expuestas a ambientes de trabajo multifactoriales, al permitir eva-

luar el daño que los agentes ototóxicos ejercen sobre las células ciliares externas.

Las DPOAE son en realidad sonidos medibles que tienen su origen en la capacidad de las células ciliares externas para vibrar cuando son estimuladas por dos tonos puros. Estos dos tonos puros, de frecuencia conocida (f_1 y f_2 , donde $f_2 > f_1$), provocan la contracción de las células ciliares externas y estas a su vez generan nuevos tonos o Productos de Distorsión Acústica (PD), entre los que predomina el de frecuencia $2f_1-f_2$. La no linealidad generada por los DPOAE es característica de una función coclear normal.

El uso sistemático de esta técnica permitiría la detección precoz de daño coclear, así como el desarrollo de una política de prevención eficaz destinada a atajar el daño provocado por la exposición a sustancias químicas ototóxicas.

También podría ayudar la realización de pruebas audiométricas más específicas que verifiquen no sólo la función de la cóclea sino también la del nervio y el córtex auditivos para poner de relieve la aparición de la pérdida auditiva causada por agentes químicos.

La experimentación animal ha proporcionado información precisa sobre este tipo de sustancias, identificando los tejidos de la cóclea más vulnerables, en lo referido a las células ciliares externas.

CONCLUSIONES

Tras más de veinte años de estudios y experiencia, parece demostrado el riesgo que suponen las sustancias ototóxicas para la salud auditiva de los trabajadores y su acción sinérgica con el ruido.

Aunque la normativa de ruido cita la posible interacción entre ruido y sustancias ototóxicas, no la tiene en cuenta para establecer los valores límite de exposición y así no está suficientemente protegida la cóclea y ni el sistema auditivo de los trabajadores. De ahí que sea necesario tener en cuenta estas situaciones a la hora de plantear procedimientos de trabajo y medidas de protección.

Se ha podido comprobar que las técnicas que se utilizan habitualmente para realizar el seguimiento y evaluación de la capacidad auditiva de los trabajadores no permiten determinar los daños producidos por sustancias ototóxicas, y también que los límites de exposición permisibles no tienen en consideración la sinergia "ruido + ototóxicos".

Para proteger a los trabajadores de la exposición a las sustancias ototóxicas y al ruido debería utilizarse el principio de precaución, estableciendo procedimientos de prevención dirigidos a:

1. Diseñar procesos que limiten al máximo la exposición de los trabajadores a las sustancias ototóxicas y al ruido.
2. Considerar valores límite de exposición tanto a ruido como a la sustancia química inferiores a los establecidos para el caso en el que no se considere su exposición conjunta.
3. Adoptar técnicas de medición auditiva que permitan evaluar el daño que los agentes ototóxicos ejercen sobre las células ciliares externas.

4. Usar adecuadamente los equipos de protección individual.

Como la combinación ruido-ototóxico-trabajador es difícil de cuantificar, al coexistir múltiples factores que hacen que cada caso tenga sus peculiaridades y no se pueda establecer una norma general, se precisan más estudios que permitan simplificar la evaluación en estos casos.

Entre las fuentes de información existentes, la herramienta www.inrs-mixie.fr permite evaluar los riesgos ligados a una co-exposición de varios contaminantes químicos y se basa en la regla de la aditividad (estiman los niveles de exposición acumulados con relación a los valores límite de referencia para la exposición profesional). ●

■ Bibliografía ■

- [1] NIOSH. "Suggested guidelines for studying the combined effects of occupational exposure to noise and chemicals on hearing". *Noise & Health*. Vol 4 nº14, 73-87, 2002.
- [2] Morata TC, Fiorini AC, Colacioppo S, et al. "Toluene-induced hearing loss among the gravure printing workers". *Scand J Work Environ Health*. 23, 289-98, 1997.
- [3] Odkvist LM, Arlinger SD, Edling C, Larsby B, Bergholtz LM. "Audiological and vestibule-oculomotor findings in workers exposed to solvents and jet fuel". *Scand Audiol*. 16, 75-81, 1987.
- [4] Moller C, Odkvist LM, Thell J, Larsby B, HydCn D, Bergholtz LM, et al. "Otoneurological findings in Psycho-organic syndrome caused by industrial solvents". *Acta Otolaryngol*. 107, 5-12, 1989.
- [5] Prasher D. et al., *NoiseChem*, Key Action 4: Environment and Health 2001-2004 Final Report. "Quality of Life and Management of Living Resources" June 2004.
- [6] Toppila, E., Forsman, P., Pyykkö, I., Starck, J., Tossavainen, T., Uitti, J. y Oksa, P., "Effect of styrene on postural stability among reinforced plastic boat plant workers in Finland". *J. Occup. Environ. Med*. 48, 1-6, 2006.
- [7] European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA). European Risk Observatory. "Combined exposure to noise and ototoxic substances". (2009).
- [8] Nies, E. "Ototoxic substances at the workplace: A brief update". *Arch Hyg. Rada Toksikol*. 63, 147-152, 2012.
- [9] IRSST "Substances chimiques et les effets sur l'audition. Revue de la littérature". R604 (2009).
- [10] Johnson, A.C. y Nylén, P.R. "Effects of industrial solvents on hearing". *Occup. Med*. 10, 623-640, 1995.
- [11] Jacobsen P, et al. "Mixed solvent exposure and hearing impairment: An epidemiological study of 3284 men. The Copenhagen male study". *Occup Med*. 43,180, 1993.
- [12] Muijser, H., Hoogendijk, E.M. y Hooisma, J. "The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds". *Toxicology*, 49(2-3), 331-40, 1988.
- [13] Morata, T.C., Dunn, D.E., Kretschmer, L.W., Lemasters, G.K. y Keith, R.W. "Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing". *Scand. J. Work Environ. Health*. 19, 245-254, 1993.
- [14] Lataye, R., Campo, P., Loquet, G. y Morel, G. "Combined effects of noise and styrene on hearing: comparison between active and sedentary rats". *Noise Health*. 7(27), 49-64, 2005.

■ Bibliografía ■

- [15] Campo, P., Maguin, K. y Lataye, R. "Effects of aromatic solvents on acoustic reflexes mediated by central auditory pathways". *Toxicol. Sci.* 99(2), 582-590, 2007.
- [16] Lataye, R., Maguin, K. y Campo, P. "Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration". *Hear. Res.* 230(1-2), 34-42, 2007.
- [17] Maguin, K., Campo, P. y Parietti-Winkler, C. "Toluene can perturb the neuronal voltage-dependent Ca²⁺ channels involved in the middle-ear reflex". *Toxicol. Sci.* 107(2), 473-481, 2009.
- [18] Lawton, B.W., Hoffmann, J. y Triebig, G. "The ototoxicity of styrene: a review of occupational investigations". *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79, 93-100, 2006.
- [19] Hoet, P. y Lison, D. "Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge". *Crit. Rev. Toxicol.* 38, 127-170, 2008.
- [20] Cary, R., Clarke, S. y Delic, J., "Effects of combined exposure to noise and toxic substances – Critical review of the literature". *Ann. Occup. Hyg.* 41(4), 455-465, 1997.
- [21] Ryback, L.P. "Hearing: The effects of chemicals". *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 106, 677-686, 1992.
- [22] Schwartz, J. y Otto, D., "Blood lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth". *Arch. Environ. Health.* 42, 153-160, 1987.
- [23] Schwartz, J. y Otto, D. "Lead and minor hearing impairment". *Arch. Environ. Health.* 46, 300-305, 1991.
- [24] Enciclopedia de la OIT. "Trastornos auditivos inducidos por productos químicos" Peter Jacobsen 4ª edición en español, Capítulo 11, pp. 8 (1998).
- [25] Besser, R., Kramer, G., Thumler, R., Bohl, J., Gutmann, L. y Hopf, H.C. "Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome". *Neurology.* 37, 945-950, 1987.
- [26] Clerici, W.J., Ross, B. y Fechter, L.D. "Acute ototoxicity of trialkyltins in the guinea pig". *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 109, 547-556, 1991.
- [27] Sliwińska-Kowalska M et al. "Ototoxicity of organic solvents from scientific evidence to health policy". *International Journal Occupational Medicine and Environmental Health.* 20(2), 215-22, 2007.
- [28] Hoet, P. y Lison, D. "Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge". *Critical Reviews in Toxicology.* 38(2), 127-170, 2008.
- [29] Toppila, E. "Synergistic effects of noise and solvents: what we know and future research needs", Workshop Synergistic exposure to noise, vibrations and ototoxic substances, INAIL, Rome, 30th September, 2010.
- [30] Dudarewicz, A. et al. "The influence of selected risk factors on the hearing threshold level of noise exposed employees". *Arch Acoust.* 35, 371-82, 2010.
- [31] INSHT. Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición de los trabajadores al ruido (R. D. 286/2006, de 10 de marzo).

■ Otra bibliografía consultada ■

- Campo, P. y Maguin K. "Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy". *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.* 20(3), 265-70, 2007.
- Fuente, A. y McPherson B. "Organic solvents and hearing loss: The challenge for audiology". *International Journal of Audiology.* 45(7), 367-81, 2006.
- Morioka, I. et al. "Evaluation of combined effect of organic solvents and noise by the upper limit of hearing". *Industrial Health.* 38, 252-257, 2000.
- Sliwińska-Kowalska, M. et al. "Hearing impairment in the plastics industry workers exposed to styrene and noise". *Medycyna Pracy,* 52(5), 297-303, 2001.
- Sliwińska-Kowalska, M. et al. "Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise". *Journal of Occupational and Environmental Medicine,* 45, 15-24, 2003.
- Health Hazard Evaluation Report 2000-0110-2849: Human Performance International, Inc. Charlotte, North Carolina (June 2001).
- Occupational exposure to chemicals and hearing impairment NR 2010; 44(4) (2012).
- "Styrene and noise exposures during fiber reinforced plasticboat manufacturing at U.S. Marine Incorporated Arlington, Washington". Report N°: EPHB 306-11b (2005).
- INRS "Agents ototoxiques et exposition au bruit". DMT (études et enquêtes) 86 tf103 (2001).
- INRS "Bruit et agents ototoxiques". ED 5028 (2005).
- INRS "Bruit et substances ototoxiques: cocktail à risque pour l'audition". Hygiène et sécurité du travail n°238 (2015).
- IRSST "Effect des substances chimiques sur l'audition. Interactions avec le bruit". R 685 (2011).
- IRSST. "Effect of Chemical Substances on Hearing Interactions with Noise". R-747 (2012).
- IRSST. "Expositions professionnelles à des contaminants chimiques et physiques. Analyse différenciée selon le sexe". R-842 (2014).