

# Identificación de biomarcadores durante la vigilancia de la salud en profesionales expuestos a Xileno y Metanol. Revisión sistemática

**Jezabel RodríguezRocha<sup>(1)</sup>, Asan Mollov<sup>(2)</sup>, Belén MallenDíaz de Terán<sup>(3)</sup>, Begoña Bravo Vallejo<sup>(4)</sup>, M. Mar Pérez de AlbénizAndueza<sup>(5)</sup>, Rosa FernándezArellano<sup>(6)</sup>, Belén AsenjoRedín<sup>(7)</sup>**

<sup>1</sup>Técnico de prevención de riesgos laborales en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>2</sup>Especialista de Medicina del Trabajo en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>3</sup>Especialista de Enfermería del Trabajo en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>4</sup>Especialista de Enfermería del Trabajo en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>5</sup>Especialista de Enfermería del Trabajo en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>6</sup>Técnico de prevención de riesgos laborales en el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

<sup>7</sup>Jefa del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio Navarro de Salud Osasunbidea, Pamplona, Navarra, España

## Correspondencia:

**Jezabel RodríguezRocha**

Dirección: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales  
Osasunbidea

Irunlarrea, 3 31008

Correo electrónico: jrodrigr@navarra.es

La cita de este artículo es: Jezabel RodríguezRocha et al. Identificación de biomarcadores durante la vigilancia de la salud en profesionales expuestos a Xileno y Metanol. Revisión sistemática. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2023; 32(4): 355-373

## RESUMEN.

**Introducción:** El uso de xileno y metanol es habitual para el procesamiento de muestras ginecológicas en los laboratorios de Anatomía Patológica. Resulta necesario valorar la exposición en el personal expuesto.

**Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica por pares en las bases de datos del ámbito de la medicina: MEDLINE, IBECs, LILACS, REDALYC, RED SCIELO, COCHRANE LIBRARY Y SCOPUS.

## IDENTIFICATION OF BIOMARKERS DURING HEALTH SURVEILLANCE IN PROFESSIONALS EXPOSED TO XYLENE AND METHANOL. SYSTEMATIC REVIEW.

### ABSTRACT

**Introduction:** The use of xylene and methanol is common for processing gynecological samples in Pathology Anatomy laboratories. It is necessary to assess the exposure in the exposed personnel.

**Resultados:** Se encontraron 64 artículos que cumplían criterios de inclusión y 16 se seleccionaron para el estudio. La exposición profesional a xileno y metanol puede tener un impacto negativo a nivel pulmonar, auditivo, alteraciones visuales y neurológicas. Existen biomarcadores relacionados con estas exposiciones.

**Discusión:** Los hallazgos justifican realizar mediciones periódicas en el lugar de trabajo para controlar las condiciones ambientales, incorporar pruebas específicas dentro de la vigilancia de la salud para detectar afecciones, así como realizar análisis biológicos para detectar la presencia de los contaminantes químicos, o sus marcadores biológicos.

**Palabras clave:** Xileno; Metanol; Biomarcadores; Exposición profesional; Salud ocupacional

**Material and Method:** A literature search was conducted in medical databases: MEDLINE, IBECs, LILACS, REDALYC, RED SCIELO, COCHRANE LIBRARY, and SCOPUS.

**Results:** 64 articles that met the inclusion criteria were found, and 16 were selected for the study. Occupational exposure to xylene and methanol can have a negative impact on the lungs, hearing, visual and neurological functions. There are biomarkers associated with these exposures.

**Discussion:** The findings justify conducting periodic measurements in the workplace to monitor environmental conditions, incorporating specific tests into health surveillance to detect conditions, as well as performing biological analyses to detect the presence of chemical contaminants or their biological markers.

**Keywords. Xylenes:** Methanol; Biomarkers; Occupational exposure; Occupational health.

---

Fecha de recepción: 3 de agosto de 2023

Fecha de aceptación: 29 de noviembre de 2023

---

## Introducción

Los compuestos orgánicos volátiles (COV) son hidrocarburos que se presentan en estado gaseoso a la temperatura ambiente. Su presencia está fundamentalmente influenciada por actividades en las que se emplean disolventes orgánicos. En el ámbito sanitario, son principalmente los laboratorios de anatomía patología, genética, microbiología, farmacias etc. donde es posible que se den emisiones de COV. Las industrias petroleras, de pinturas y barnices, siderurgia y madera siguen siendo los principales emisores de los COV. Las normativas vigentes regulan la exposición a los COV tanto por las emisiones medioambientales, como por la exposición directa en la actividad laboral <sup>(1)</sup>.

Las exposiciones ocupacionales a sustancias químicas pueden estar asociadas con efectos tóxicos

a corto, medio y largo plazo. En el caso de los COV las principales vías de entrada en el organismo son la inhalatoria, dérmica y a través de la mucosa ocular. Los principales efectos adversos para la salud son problemas respiratorios, irritación ocular y faríngea, mareos, etc. También se asocian alteraciones conductuales como irritabilidad o dificultad de concentración. A largo plazo pueden causar daños renales, hepáticos o en el sistema nervioso central, incluso pueden generar daño en el ADN<sup>(2)</sup>. Algunos COV como el benceno son cancerígenos<sup>(3)</sup>.

Existen biomarcadores específicos de diferentes contaminantes químicos para la vigilancia de la salud (VdS) de profesionales expuestos laboralmente. Los disolventes orgánicos aromáticos como parte de los COV, generalmente se excretan por vía urinaria como productos de biotransformación. Los principales biomarcadores en orina para los COV son: tolueno

**TABLA 1. TÉRMINOS MESH, ECUACIONES BOOLEANAS Y DESCRIPTORES, BASES DE DATOS Y FILTROS.**

<b>Términos MeSH</b>	xylene, methanol, biomarkers, occupational health, occupational exposure
<b>Operadores</b>	AND, OR, AND NOT
<b>Bases</b>	MEDLINE (a través de PUBMED), IBECs, LILACS, REDALYC, RED SCIELO, COCHRANE LIBRARY, SCOPUS
<b>Filtros</b>	Humans, English, French, German, Spanish, Adult: 19+ years. 20132023.

ácido hipúrico; xileno ácido metilhipúrico; estireno ácido mandélico; benceno fenol<sup>(4)</sup>. Otros disolventes orgánicos y algunos alcoholes se pueden buscar de forma directa en muestras de sangre periférica.

La positividad de una muestra biológica usando biomarcadores, es un hallazgo difícil de relacionar de forma concluyente con la aparición y desarrollo de una patología. Sin embargo, es importante establecer la relación entre exposición y enfermedad de manera que permita realizar una intervención preventiva. Las herramientas disponibles estándar de asociación entre exposición y efecto para la salud son los límites de exposición profesional para agentes químicos que incluyen: valores límite ambientales (VLA) y valores límite biológicos (VLB)<sup>(5)</sup>.

La vigilancia de la salud de los profesionales expuestos a COV permite ampliar la batería de exploraciones para la detección precoz de patologías<sup>(6)</sup>. Las pruebas funcionales (espirometría, audiometría, control visión, cuestionarios específicos) podrían ser complementadas con pruebas menos estandarizadas como búsqueda de biomarcadores en sangre u orina o incluso alteraciones genéticas. Adicionalmente se podrían incluir cuestionarios de hábitos de consumo de tóxicos, hábitos de vida saludable y cuestionarios de detección de afectación psicosocial.

En el ámbito sanitario, concretamente en los laboratorios de citología de los servicios de anatomía patológica existe exposición tanto a xileno como a metanol. Con motivo de la implementación del nuevo Programa de detección precoz de cáncer de cuello uterino<sup>(7)</sup> (Salud Pública, Gobierno de Navarra), planteamos la presente revisión sistemática para conocer los principales biomarcadores y técnicas de detección de posibles alteraciones de la salud

en trabajadores expuestos a xileno<sup>(8)</sup> y metanol<sup>(9)</sup>. El incremento del volumen de muestras a procesar por los profesionales implicados, es un motivo suficiente para revisar y modificar si se requiere, los protocolos de detección precoz de daño derivado del trabajo durante la VdS, así como identificar a los profesionales especialmente sensibles.

### Material y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica por pares en las bases de datos del ámbito de la biomedicina: MEDLINE (a través de PUBMED), IBECs, LILACS, REDALYC, RED SCIELO, COCHRANE LIBRARY y SCOPUS. La estrategia de búsqueda se definió utilizando términos MeSH, ecuaciones booleanas y filtros adaptados a las diferentes bases de datos. (Tabla 1) Con los operadores AND, OR y AND NOT se realizaron combinaciones booleanas obteniendo ecuaciones de búsqueda adaptadas a las bases de datos consultadas.

Se siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses)<sup>10,11</sup> en respuesta a la pregunta PICO (población, intervención, comparación y observación): ¿Cuáles son los biomarcadores y otras alteraciones que se podrían detectar durante la VdS en profesionales expuestos laboralmente a xileno y metanol?

Para la selección de estudios se aplicaron criterios de inclusión y exclusión predefinidos. (Tabla 2). Al inicio, los estudios encontrados fueron revisados a partir de la lectura de sus títulos y resúmenes. Los artículos alineados con la investigación fueron analizados mediante su lectura completa.

**TABLA 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>Artículos originales y artículos que seguían una metodología de: estudios transversales, casos y controles, estudio de cohorte y metaanálisis de biomarcadores en trabajadores expuestos a xileno y metanol, vinculados con actuaciones de vigilancias de la salud.</p> <p>Estudios en humanos y de edad &gt; 19 años</p> <p>Estudios publicados en español, inglés, francés y alemán</p> <p>Estudios publicados entre 2013 y la actualidad</p>	<p>Estudios que no traten de biomarcadores de exposición laboral a xileno y metanol</p> <p>Artículos duplicados</p> <p>Artículos de diseño transversal con un tamaño muestra inferior a 25</p> <p>Estudios en animales o invitro</p> <p>Estudios de exposición ambiental o diferente a la exposición laboral</p>

**TABLA 3. Nº DE REFERENCIAS RECUPERADAS SEGÚN LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.**

Base de datos	Artículos recuperados	Duplicados	Texto completo	Artículos seleccionados
MEDLINE (Pubmed)	n= 471	12	53	n=13
IBECS	n=5	0	1	n=0
LILACS	n=22	1	4	n= 2
REDALYC	n=9	2	1	n=0
RED SCIELO	n=10	4	3	n=0
CHOCRANE	n=19	0	2	n=1
SCOPUS	n=9	3	0	n=0
total	n= 545	22	64	n= 16

El abordaje de los datos proporcionados por los artículos seleccionados se analizó de forma sistemática, mediante una tabla de síntesis de evidencia que permitió homogeneizar la extracción del contenido científico por cada investigador de forma independiente. Las variables de información científica incluidas en la síntesis de evidencia han sido: ID del artículo; título, autoría, revista y año; tipo estudio y muestreo; población n; tipo de exposición/intervención; actividad laboral; variable tóxica/variable biológica; método de análisis toxicológico/biológico; efectos sobre la salud; biomarcadores; eficacia de medidas preventivas; resultados (asociación); cofactores; nivel de evidencia. A partir de la cual se extrajo la información relevante para la presentación de la colección final de estudios.

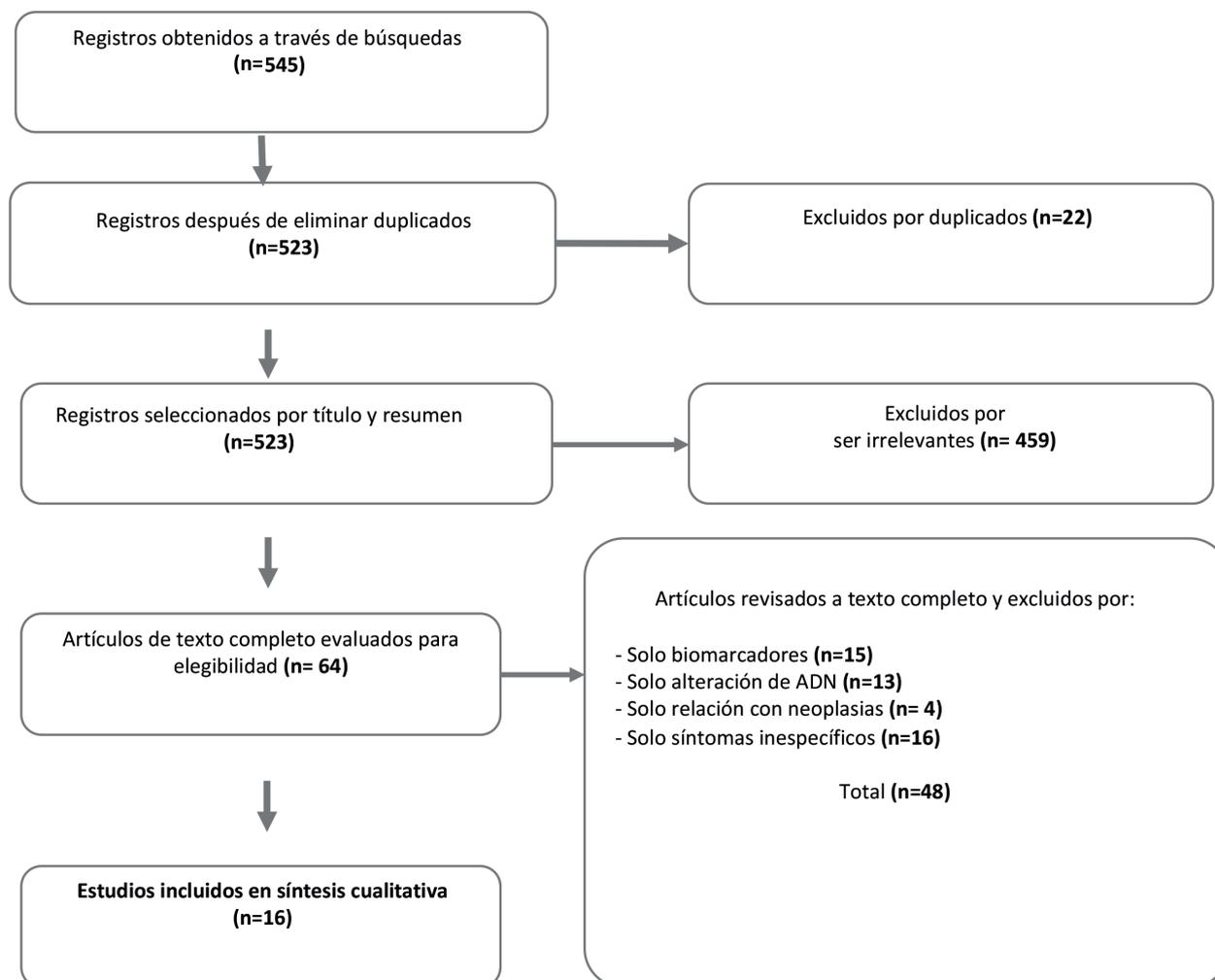
Para valorar la calidad de los artículos seleccionados se utilizaron las directrices para publicación

de estudios observacionales *STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)*<sup>(12)</sup>. Una vez finalizado el análisis del artículo, se determinó el nivel de evidencia basado en los criterios del *Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)*<sup>(13)</sup>. Se aplicó la herramienta *Risk of bias in nonrandomised studies of interventions (ROBINSI)* para evaluar riesgo de sesgo en estudios observacionales<sup>(14)</sup>.

## Resultados

Tras el proceso de búsqueda y selección de artículos (Figura 1), un total de 64 estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la revisión a texto completo. Debido al volumen importante de artículos seleccionados, tras una ronda de consulta entre todas las personas del estudio, se decidió incluir en la selección final

FIGURA 1. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.



16 artículos que reportaron de manera conjunta exposición a xileno y/o metanol, biomarcadores y actuaciones de VdS. El motivo de exclusión final de los 48 estudios restante se detalla en el apartado correspondiente de la (Figura 1). El número más relevante de las referencias recuperadas fueron de MEDLINE (Pubmed) n=13, n=2 de LILACS y n=1 de CHOCRANE respectivamente. (Tabla 3)

Para valorar el interés de la modificación o incorporación de nuevas pruebas dentro de los exámenes médicos de la VdS, se analizaron artículos relacionados con las variables de: biomarcadores específicos de la exposición a disolventes (COV);

alteraciones respiratorias mediante la realización de espirometrías; efectos ototóxicos detectados en audiometrías; afectación de la vista con el control visión y diferentes síntomas neuropsicológicos a través de cuestionarios. La vigilancia de la salud en profesionales expuestos permitió detectar patologías tempranas relacionadas con la exposición a xileno y metanol en asociación de factores como ruido o hábitos de vida entre otros.

#### Disolventes (COV)

Una parte importante de los artículos revisados que refieren la exposición directa a COV (incluidos xileno

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

<p>Autoría Año Tipo de estudio Población, N Actividad laboral Variable de exposición</p>	<p>Variable tóxica/Variable biológica Biomarcadores VdS</p>	<p>Efectos sobre la salud</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fustinoni S. y col.15</li> <li>2020</li> <li>ET</li> <li>N= 29</li> <li>Laboratorio de anatomía patológica.</li> <li>Formaldehido y Xileno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediciones ambientales de formaldehido y xileno,</li> <li>Determinación de ácido metilhipúrico en orina.</li> <li>Valoración de mejora de condiciones de ventilación en los laboratorios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigilancia de la exposición a formaldehido (agente cancerígeno 1B).</li> <li>Xileno nocivo en contacto con la piel, provoca irritación cutánea, perjudicial por inhalación</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neghab M. y col.16</li> <li>2013</li> <li>ET</li> <li>N= 400</li> <li>(200 expuestos)</li> <li>Trabajadores gasolineras</li> <li>BTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediciones ambientales de BTX.</li> <li>Bioquímicas de rutina para hígado y riñón en sangre y orina.</li> <li>Se recogen datos de hábitos de vida: fumadores, índice de masa corporal, tiempo de exposición.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación hepática y renal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lawrence KG. y col.17</li> <li>2022</li> <li>EnT</li> <li>N = 24.603 (19.018 expuestos; 5.585 no expuestos)</li> <li>Limpieza de derrames de petróleo.</li> <li>Benceno, tolueno, etilbenceno, o, m y pxilenos, y nhexano, BTEXH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición a BTEXH</li> <li>Mediante cuestionarios identificaron a 983 personas con asma que representan casos incidentales que surgieron entre el derrame y la fecha de la entrevista.</li> <li>Valoración de riesgo de asma y afección pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asma, bronquitis enfisema y sibilancias.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Liao Q. y col.18</li> <li>2022</li> <li>ET</li> <li>N= 635</li> <li>Refinería petroquímica</li> <li>BTEX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizaron mediciones ambientales de BTEX y se compararon con los VLA establecidos</li> <li>Se estimaron los niveles de exposición acumulativos</li> <li>Analizaron la relación dosisefecto entre la exposición a BTEX y la función de las vías respiratorias..</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación de la vía aérea inferior.</li> <li>Utilizaron la disfunción de las vías respiratorias bajas como un indicador de enfermedad respiratoria crónica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Harati B. y col.19</li> <li>2017</li> <li>ET</li> <li>N=80</li> <li>Fábrica de automóviles</li> <li>BTEX.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muestreo y análisis de los productos BTEX en el aire inhalado.</li> <li>Evaluación de los sistemas pulmonares y función pulmonar mediante espirometría</li> <li>Cuestionario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas respiratorios crónicos con prevalencia significativa de tos crónica y/o flema, sibilancias, disnea, opresión torácica, garganta seca, cefalea, fatiga y secreción nasal.</li> </ul>

**SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN.****Resultados (asociación)**

- Se observaron exposiciones significativas (ANOVA  $P = 0.033$ ) al formaldehído en patólogos y residentes, especialmente durante la extracción de muestras con una exposición que excedía el VLA ocupacional. Las encuestas mostraron que las medidas de gestión y mitigación de riesgos fueron efectivas para reducir las concentraciones en el aire.
  - El xileno, evaluado con monitoreo tanto ambiental como biológico, estuvo siempre muy por debajo del VLA ocupacional y los valores límite biológicos, respectivamente.
  - La comparación de resultados de exposición personal a formaldehído y xileno entre tareas laborales mostró una diferencia marginalmente significativa (ANOVA  $P = 0,072$ )
- Concentraciones medias de BTX en el aire eran 0.8 mg/m<sup>3</sup>, 1.4 mg/m<sup>3</sup> y 2.8 mg/m<sup>3</sup>, respectivamente.
  - La exposición media de los trabajadores de gasolineras a BTX no supera valores límite (VLA) actuales.
  - Los datos de bilirrubina directa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, urea en sangre y creatinina en plasma fueron significativamente mayores en individuos expuestos que en los trabajadores no expuestos.
  - Por el contrario, la albúmina sérica, la proteína total y las concentraciones séricas de calcio y sodio fueron significativamente más bajas en los trabajadores de gasolineras que en los trabajadores no expuestos.
  - Se detectó evidencia subclínica y prepatológica temprana de disfunción hepática y renal en los profesionales expuestos ( $p < 0,001$ ).
- Los trabajadores expuestos tenían mayor riesgo de asma que los no expuestos (RR: 1,60, IC del 95%: 1,38, 1,85). Los niveles de exposición más altos se asociaron con un mayor riesgo (prueba de tendencia lineal  $p < 0,0001$ ).
  - El riesgo de asma también aumentó con el aumento de la exposición a los productos químicos BTEXH individuales y la mezcla química: 1,45 (IC95 %: 1,351,55).
- La (CED) mediana de BTEX es 9,624, 19,306, 24,479, 28,210 y 46,781 mg/m<sup>3</sup>.
  - El aumento de un cuartil de las mezclas de BTEX se asoció significativamente con una desviación estándar (DE) de 0,325 (IC95% 0,464,0,185), disminución en FEF2575%, una DE de 0,529 (IC95% 0,691,0,366), disminución de MEF25%, disminución de de 0,176 (IC95% 0,335,0,017) del MEF75% y aumento del riesgo de SAD.
- Los niveles promedio de exposición a benceno, tolueno, etilbenceno y xileno en la mediana de los sujetos expuestos fueron 0,775±0,12, 1,2±2,08, 45,8±8,5 y 42,5±23,9 ppm respectivamente.
  - Las pruebas estadísticas mostraron una diferencia significativa entre las pruebas de función pulmonar (excepto PEF) de los individuos expuestos y no expuestos ( $P < 0,05$ ).
  - Los trabajadores expuestos a COV presentaron niveles más bajos de FVC, VC y PEF que el grupo control, excepto en FEV1/FVC%, FEV1, FEF2575 y FEV1/VC%.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**

<p><b>Autoría</b> <b>Año</b> <b>Tipo de estudio</b> <b>Población, N</b> <b>Actividad laboral</b> <b>Variable de exposición</b></p>	<p><b>Variable tóxica/Variable biológica</b> <b>Biomarcadores</b> <b>VdS</b></p>	<p><b>Efectos sobre la salud</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staudt M. y col.20</li> <li>• 2019</li> <li>• EnT</li> <li>• N=1085 a 2471</li> <li>• (1999 a 2004)</li> <li>• Ocupación no especificada</li> <li>• Interacción de los disolventes orgánicos</li> <li>• con exposición al ruido ocupacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES USA)</li> <li>• Audiometrías y mediciones de concentraciones en sangre de contaminantes ambientales, incluidos los disolventes</li> <li>• Biomarcadores sanguíneos (1,4diclorobenceno, benceno, etilbenceno, estireno, tolueno, oxileno y m/pxileno)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida auditiva y acufenos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuente A. y col.21</li> <li>• 2013</li> <li>• CC</li> <li>• N= 60 (Casos30)</li> <li>• Laboratorios médicos</li> <li>• Mezcla de isómeros de xileno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batería de pruebas audiológicas, que incluía medidas de la función auditiva central y periférica, audiometría de tonos puros y otoemisiones acústicas.</li> <li>• La percepción del habla en silencio y en ruido se evaluó mediante la prueba Hearing In Noise Test (HINT)</li> <li>• Niveles de ácido metilhipúrico en orina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación de afectación auditiva y niveles de ácido metilhipúrico en orina.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schaal, NC. y col.22</li> <li>• 2017</li> <li>• ECR</li> <li>• N= 1266</li> <li>• Astilleros</li> <li>• Exposición a ruido y Plomo, Cadmio, Arsénico, Tolueno y Xileno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se muestreó el aire en la zona de respiración personal y se realizaron dosimetrías.</li> <li>• Audiometrías realizadas entre 2004 y 2015.</li> <li>• en bases a frecuencias de 500, 1000, 2000, 3000, 4000 y 6000Hz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación de afectación auditiva y exposición Plomo, Cadmio, Arsénico, Tolueno y Xileno.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabello López A. y col.23</li> <li>• 2020</li> <li>• ET</li> <li>• N=279 (176 expuestos)</li> <li>• Imprenta</li> <li>• Mezcla de disolventes orgánicos (Xileno, etilenglicol y 2butoxietanol) y diferentes niveles de ruido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición de ruido en el lugar de trabajo</li> <li>• Audiometrías y cuestionario</li> <li>• Antigüedad de exposición</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de la pérdida de audición por la exposición simultánea a ruido y disolventes orgánicos.</li> <li>• Efectos ototóxicos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eom H. y col.24</li> <li>• 2019</li> <li>• EnT</li> <li>• N= 12.048</li> <li>• Empresas de telefonía móvil</li> <li>• Metanol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se confirmó la historia laboral y la relación laboral con la intoxicación por metanol y el trabajo mediante entrevistas y cuestionarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discapacidad visual aguda, neuritis óptica e insuficiencia respiratoria.</li> </ul>

**SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN (CONT.).****Resultados (asociación)**

- La exposición al solvente no se asoció estadísticamente de manera significativa con la pérdida auditiva y acúfenos autoinformados. ( $p \geq 0,05$ )
- Las probabilidades no ajustadas de pérdida auditiva de alta frecuencia fueron estadísticamente significativamente mayores entre los clasificados como expuestos a ruido ocupacional (OR 1,63; IC 95% 1,192,24) en comparación con los no clasificados como expuestos.
- Concentraciones en sangre de benceno (OR 1,43, IC del 95 % 1,15–1,78), etilbenceno (OR 1,24, IC del 95 % 1,02–1,50) y tolueno (OR 1,27, IC del 95 % 1,06–1,52) se asociaron de manera estadísticamente significativa con mayor probabilidad de pérdida auditiva de todas las frecuencias

- Los expuestos al xileno mostraron umbrales de tonos puros significativamente peores. ( $p < 0,01$ , prueba t de Student)
- También presentaron peores resultados en prueba de secuencia de patrones de tono, la prueba de dígitos dicóticos, HINT y la respuesta auditiva del tronco encefálico. ( $p < 0.0001$ ).
- Se encontró una correlación significativa entre las concentraciones de ácido metilhipúrico en la orina y los umbrales de tonos puros (2 a 8 kHz) en trabajadores expuestos a xileno. Mostraron una correlación significativa moderada y positiva entre las 2 variables ( $\rho = 0,42$ ;  $p = 0,02$ )

- Las alteraciones en la audición fueron mayores en el rango de alta frecuencia de 2000 a 6000 Hz para los dos oídos.
- El cambio medio de audición en las frecuencias; a 1000 Hz ( $p = 0,019$ ), de 2000, 3000, y 4000 Hz ( $p = 0,032$ ) y en el rango de 500 a 6000 Hz ( $p = 0,039$ ).
- El cambio de audición fue similar para todas las frecuencias en ambos oídos, ligeramente menor en el oído izdo.

- Los niveles de ruido medio fueron de  $77,9 \pm 10,5$  dB, un 31,2% de los trabajadores estuvieron expuestos a niveles de ruido superiores a 85 dB (A), la mayor proporción, en el grupo de >510 años de antigüedad. Se observaron diferencias en los umbrales de audición entre los grupos expuestos en comparación con el grupo de referencia. Fueron más evidentes para las frecuencias por encima de 250 Hz. Se observó un gap a 4000 Hz y recuperación a 8000 Hz.
- Se presentaron diferencias significativas entre los grupos de exposición en comparación con la categoría de referencia en todas las frecuencias excepto para 500 Hz.
- Hubo diferencias significativas entre los grupos de exposición con respecto a la prevalencia de umbrales de audición >25 dB HL. la prevalencia fue mayor entre los trabajadores con >5 a 10 años de antigüedad.

- La prevalencia de la ceguera incluyendo discapacidad visual, neuritis óptica, trastornos visuales y toxicidad por alcohol en los participantes del estudio con antecedentes de exposición a metanol fue superior a la reportada en la base de datos del seguro nacional de salud (0.02%, 0.07%, 0.23%, y 0,03% vs. 0,01%, 0,07%, 0,13% y 0,01%, respectivamente, en 2015).

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**

<p><b>Autoría</b> <b>Año</b> <b>Tipo de estudio</b> <b>Población, N</b> <b>Actividad laboral</b> <b>Variable de exposición</b></p>	<p><b>Variable tóxica/Variable biológica</b> <b>Biomarcadores</b> <b>VdS</b></p>	<p><b>Efectos sobre la salud</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zendejdel R. y col.25</li> <li>• 2021</li> <li>• CC</li> <li>• N= 134 (67 casos)</li> <li>• Fabricación de zapatos</li> <li>• BTEXH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se evaluó la agudeza visual utilizando la tabla de Snellen,</li> <li>• Los defectos congénitos de la visión del color fueron confirmados con la prueba de la placa de Ishihara.</li> <li>• El efecto de la visión cromática se cuantificó usando la prueba desaturada Lanthony D 15 (D15d)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos en la visión cromática.</li> <li>• Efectos neurotóxicos de la exposición a solventes</li> <li>• fueron evaluados por el parámetro ICC (Índice de confusión de colores)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lee EH. y col.26</li> <li>• 2013</li> <li>• ET</li> <li>• N= 37.063 pintores (casos) y 122 trabajadores oficina del astillero (grupo control 1) y 185 población general (grupo control 2).</li> <li>• Astilleros</li> <li>• Xileno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestreo de aire en el lugar de trabajo</li> <li>• Monitoreo biológico, muestras de orina (ácido metilhipúrico) al final del turno de trabajo.</li> <li>• Control visión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencias en la visión cromática.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kang CW. y col.27</li> <li>• 2018</li> <li>• EOR</li> <li>• N= 155</li> <li>• Fábricas de aluminio</li> <li>• Ácido fórmico y metanol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestras y análisis ambientales</li> <li>• Muestras de orina, control visión fondo de ojo.</li> <li>• Cuestionario de síntomas estructurado para el examen de salud especial basado en las pautas de KOSHA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones visuales</li> <li>• Alteraciones de visión por lesión del nervio óptico y del SNC con cefalea y dificultad de concentración</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• JuárezPérez MS y col.28</li> <li>• 2019</li> <li>• ET</li> <li>• N=208, subgrupos con menos o más de 10 años de antigüedad G1 y G2.</li> <li>• Fábrica de pinturas</li> <li>• Tolueno y Xileno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batería de test NCTB de la OMS, y entrevista personal.</li> <li>• Batería de pruebas básicas neuroconductuales</li> <li>• y cuatro cuestionarios que exploran síntomas</li> <li>• neuropsiquiátricos</li> <li>• Evaluaron la memoria auditiva inmediata; memoria asociativa; sostenidaatención;</li> <li>• fluidez verbal y la</li> <li>• percepción visomotora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendimiento, velocidad de percepción, habilidades manuales y memoria.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Silva de Assis C. y col.29</li> <li>• 2013</li> <li>• Investigación cualitativa, observacional, descriptivaexploratoria</li> <li>• N= 42 (32 expuestos)</li> <li>• Planta de procesamiento de biodiesel</li> <li>• Metanol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario de 61 preguntas: condiciones de trabajo, antecedentes patológicos, estilo de vida y síntomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea, pérdida de apetito, irritación ocular, náuseas y vómitos, irritación anímica, ansiedad e insomnio.</li> </ul>

**SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN (CONT.).****Resultados (asociación)**

- Se evaluó el nivel de benceno, tolueno, xileno y nhexano a 1,63, 10,25, 2,21 y 3,35 ppm, respectivamente
  - El nivel del ICC aumentó de 1 a 1,15 en una mediana de 1,07. Hubo una diferencia significativa en el nivel de ICC (valor de  $p < <0.0001$ ) entre los sujetos expuestos y los controles.
- El xileno mostró la mayor concentración con una media de 10,7 ppm. El nivel de ácido metilhipúrico urinario en el grupo expuesto fue de 0,13 g/g de creatinina, inferior al índice de exposición biológica (BEI) de 1,5 g/g usado y no se detectó en los controles.
  - Los trabajadores expuestos mostraron valores de CCI significativamente más altos en comparación con el oficinista ( $p=0,0052$ ) y población general ( $p=0,0019$ ).
  - Las deficiencias en la visión del color fueron más frecuentes en el grupo expuesto asociado con concentraciones más altas de ácido metilhipúrico. (OR = 2,85; 95% IC: 1,336,11)
- Este estudio mostró que un nivel aproximadamente 10 veces mayor de metanol por inhalación y la exposición dérmica durante varios días o meses puede producir efectos tóxicos en los ojos y el sistema nervioso central.
  - Los trabajadores con deterioro de la visión fueron un 29,7%. Las razones de probabilidad para el deterioro visión entre los trabajadores con uno a tres meses de empleo y aquellos con más de tres meses fueron 2,242 (IC95 %, 0,345–4,044) y 3,487 (IC95 %, 1,164–10,449) respectivamente, en comparación con trabajadores con menos de un mes de empleo en análisis de regresión logística múltiple controlando por edad y sexo.
  - Los trabajadores con síntomas del SNC fueron el 31,6%. Los cocientes de probabilidades para síntomas para SNC fueron 2.775 (IC 95 %, 0.808–9.528) y 4.611 (IC 95 %, 1.377–15.440), respectivamente.
- El 72% de los trabajadores con alta exposición a la mezcla de sistemas operativos tuvo un rendimiento bajo, pero las diferencias solo fueron significativas en 55%.
  - El rendimiento más bajo estuvo presente en los siguientes dominios cognitivos: memoria asociativa, percepción visomotora, atención sostenida, así como en el dominio motor cognitivo y coordinación motora con  $p < 0.001$  para G1 y G2
- Los expuestos al metanol tenían porcentajes más altos para la mayoría de los signos y síntomas: disnea y pérdida de apetito fueron referidas por 29,6% y 18,5% respectivamente. El 40,7% informó de irritación ocular, náuseas y vómitos 18,5 %. En cuanto al SNC, el grupo expuesto reportó mayor incidencia de efectos como irritación anímica (40,7%), ansiedad (37,0%) e insomnio (29,6%).
  - No fue posible establecer asociaciones estadísticas entre la exposición al metanol y los problemas de salud de los expuestos, ya que la evaluación ambiental no fue realizada adecuadamente por la empresa y los resultados de la evaluación biológica no estuvieron disponibles.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Autoría Año Tipo de estudio Población, N Actividad laboral Variable de exposición	Variable tóxica/Variable biológica Biomarcadores VdS	Efectos sobre la salud
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thetkathuek A. y col.30</li> <li>• 2015</li> <li>• ET</li> <li>• N= 192 (92 expuestos)</li> <li>• Fabricación de pinturas</li> <li>• Tolueno y xileno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se realizaron entrevistas y cuestionarios.</li> <li>• Mediciones ambientales</li> <li>• Mediciones de biomarcadores de Ac. Hipúrico y Metilhipúrico en orina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas neuropsicológicos.</li> <li>• Cefalea, sudoración de causa desconocida, disnea, palpitaciones, letargo, fatiga, pérdida de la libido, náuseas, vómitos y pérdida de apetito. Alteraciones del sueño y falta de concentración.</li> </ul>
<p>VdS – Vigilancia de la salud; VLE valor límite de exposición; BTEXH Benceno, Tolueno, Etilbenceno, Xileno y nHexano; ET estudio transversal, EnT entrevista transversal, CCCaso Control; EOR estudio observacional retrospectivo; ECR estudio de cohorte retrospectivo; CED The cumulative exposure dose; HINT Hearing In Noise Test; SAD Small airways dysfunction.</p>		

y metanol), están relacionados con la exposición profesional en las industrias petroquímica y de biodiesel. En este caso, los COV estudiados han sido los agrupados en el término BTEX/H (Benceno, Tolueno, Etilbenceno y Xileno/ nHexano). El tolueno, etilbenceno y xileno producen efectos nocivos sobre el sistema nervioso central y el benceno está clasificado en el grupo 1 (carcinogénico en humanos) por la International Agency for Research on Cancer (IARC). En la presente revisión se han elegido artículos sobre exposición aislada a xileno<sup>(15)</sup> debido a que los profesionales de los laboratorios de anatomía patológica se encuentran expuestos a este disolvente. Aunque, según los resultados reportados en las mediciones ambientales realizadas en varios artículos, no se obtuvieron valores por encima de los Valores límite Ambientales (VLA), Threshold Limit Value (TLW) o Maximale ArbeitsplatzKonzentration (MAK), si se constataron síntomas relacionados con la exposición. También se utilizaron otros parámetros establecidos en las analíticas de rutina, relacionados con alteraciones de la función hepática y renal, para la valoración de exposición a contaminantes químicos volátiles<sup>(16)</sup>.

### Espirometría

Está ampliamente estudiado que los daños directos para la salud en la exposición a COV, se producen

principalmente por vía respiratoria, siendo la vía dérmica la segunda más importante. Derivan a efectos respiratorios, irritación de ojos y garganta, mareo, entre otros. En los artículos estudiados se encontraron referencias a su relación con patologías y hallazgos de la exploración complementaria, como asma, bronquitis enfisema y sibilancias etc. Se utilizó también la valoración de la disfunción de las vías respiratorias pequeñas (SAD) como un indicador de enfermedad respiratoria crónica temprana<sup>(17,18,19)</sup>. Se observaron diferencias significativas en los resultados de las espirometrías entre personas expuestas y no expuestas a COV con los respectivos biomarcadores, viéndose incrementado el riesgo de asma y enfermedad respiratoria. (ver Tabla 4).

### Audiometría

Los efectos ototóxicos sinérgicos que se producen en profesionales expuestos a COV y ruido se reflejaron en los artículos seleccionados<sup>(20,21,22,23)</sup>. El riesgo de pérdida auditiva aumentó cuando los profesionales estudiados estuvieron expuestos a disolventes en combinación con entornos de niveles de ruido altos. Con frecuencia, esta combinación provocó la pérdida auditiva, que pudo ser temporal o permanente, dependiendo del nivel de ruido, de la dosis del producto químico y de la duración de la

**SELECCIONADOS PARA LA REVISIÓN (CONT.).****Resultados (asociación)**

- Se reportó alteración del sueño y falta de concentración en expuestos al xileno y tolueno ajustado por edad con razón de probabilidad ajustada (OR) de 9,5 para estos síntomas. Se demostró que no usar equipo de protección personal tuvo un impacto en la alteración del sueño. Aquellos expuestos al xileno que no usaban el equipo de protección personal tenía OR por alteración del sueño en 3,9 (IC del 95 %: 1,1 a 13,8).

exposición. Se observó una relación directa entre la pérdida de audición y la exposición a disolventes y valores de ácido metilhipúrico más elevados en orina<sup>(21)</sup>. (ver Tabla 4)

**Control visión**

El sistema visual y específicamente la retina, como parte del Sistema Nervioso Central (SNC) pudo verse afectado por la exposición a COV. Se conocen importantes cambios en las vías visuales bajas (color, contraste), medias (estereopsis y movimientos oculares) y altas (percepción de forma, movimiento y cognición visual). Se encontró relación entre un aumento del ICC (índice de confusión de colores) en personas expuestas<sup>(25,26)</sup>, así como su relación con lesiones en el nervio óptico<sup>(27)</sup> o incremento de riesgo de ceguera<sup>(24)</sup> con prevalencia en profesionales expuestos a metanol. En el caso del xileno los profesionales expuestos mostraron valores de ICC significativamente más altos en comparación tanto en no expuestos ( $p=0,0052$ ), como en población general ( $p=0,0019$ ). con los respectivos biomarcadores (ver Tabla 4).

**Cuestionarios neuropsicológicos**

Los datos obtenidos mediante la utilización de cuestionarios de detección de síntomas

neuroconductuales y/o neuropsicológicos, detectaron diferencias significativas en rendimiento, velocidad de percepción, habilidades manuales y memoria entre los sujetos expuestos y los no expuestos, así como mayor alteración del sueño y falta de concentración<sup>(28,30)</sup>. Los profesionales expuestos a metanol refirieron porcentajes más altos para la mayoría de los signos y síntomas: disnea y pérdida de apetito fueron referidas por 29,6% y 18,5% respectivamente. El 40,7% informó de irritación ocular, náuseas y vómitos, 18,5%. En cuanto al SNC, el grupo expuesto reportó mayor incidencia de efectos como irritación anímica (40,7%), ansiedad (37,0%) e insomnio (29,6%)<sup>(29)</sup>. Se reportaron alteraciones del sueño y falta de concentración en expuestos al xileno y tolueno en combinación con biomarcadores, sin obtener resultado estadísticamente significativo. (ver Tabla 4).

**Nivel de evidencia científica y calidad de presentación de estudios observacionales**

De la colección final de estudios incluidos en la revisión sintomática: un 68,6% fueron puntuados con un 3, un 25% con puntuación 2 y el restante 6,4% con 2+ (presentados con porcentaje por el factor subjetivo de la autoría). (Tabla 5) La clasificación en la escala SIGN no solo se basa

<b>TABLA 5. SING, STROBE Y ROBINSI.</b>																
Fustinoni S. y col. <sup>(15)</sup>	Neghab M. y col. <sup>(16)</sup>	Lawrence KG. y col. <sup>(17)</sup>	Liao Q. y col. <sup>(18)</sup>	Harati B. y col. <sup>(19)</sup>	Staudt M. y col. <sup>(20)</sup>	Fuente A. y col. <sup>(21)</sup>	Schaal, NC. y col. <sup>(22)</sup>	Cabello López A. y col. <sup>(23)</sup>	Eom H. y col. <sup>(24)</sup>	Zendehe R. y col. <sup>(25)</sup>	Lee EH. y col. <sup>(26)</sup>	Kang CW. y col. <sup>(27)</sup>	JuárezPérez MS y col. <sup>(28)</sup>	Silva de Assis C. y col. <sup>(29)</sup>	Thetkathuek A. y col. <sup>(30)</sup>	COLECCIÓN DE ARTÍCULOS
<b>SIGN</b>															<b>Nivel de evidencia científica</b>	
3	3	3	2	3	3	2	2	3	3	2+	2	3	3	3	3	
<b>STORBE de 22 ítems</b>															<b>Calidad de presentación de estudios observaciones</b>	
21	21	22	22	20	21	22	21	22	21	19	21	21	21	19	22	
<b>ROBINSI</b>															<b>Riesgo de sesgos</b>	
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Factores de confusión
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Selección de participantes
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Clasificación de intervenciones
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Desviaciones de las intervenciones
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Datos incompletos
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Medición de resultado
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	Selección del resultado informado
●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	<b>GLOBAL</b>
●	Crítico	●	Serio	●	Moderado	●	Bajo									
Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN); STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE); Risk of bias in nonrandomised studies of interventions (ROBINSI)																

en la calidad metodológica de los estudios, sino también en su relevancia en la práctica médica habitual y su aplicabilidad. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que una clasificación más baja en la escala no siempre significa que la evidencia sea inútil o poco confiable. Otros factores como el contexto de los estudios y la experiencia individual de los investigadores,

también deberían de considerarse al interpretar la evidencia científica. Se utilizó la guía STROBE de 22 ítems para evaluar la calidad de la presentación y reporte de estudios observacionales seleccionados en la presente revisión. Según la establecida lista la colección final de los estudios incluidos cubre entre 19 y 22 de los 22 ítems. (Tabla 5) Al seguir las recomendaciones

de STROBE los investigadores pueden mejorar la calidad general de la presentación de sus estudios, lo que facilita la interpretación y evaluación de los resultados por parte de otros investigadores y profesionales de salud.

### Riesgo de sesgos

La escala ROBINSI se utilizó para evaluar el riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados de investigación. La escala cuenta con 7 dominios que fueron evaluados individualmente, posteriormente se agruparon para determinar el riesgo global de sesgos de los estudios seleccionados. Es importante remarcar que la escala es una guía para evaluar el riesgo de sesgo, pero no proporciona una medida absoluta de la calidad metodológica o validez de los estudios. (Tabla 5) La interpretación global se basó en la interpretación realizada según el nivel de sesgo considerado en cada ítem y su impacto global en la validez de los resultados de los estudios.

### Discusión

Mediante la presente revisión sistemática se investigó la eficacia de la integración en la VdS de diferentes biomarcadores y pruebas funcionales en los profesionales expuestos laboralmente a xileno y metanol buscando establecer una relación causaefecto, mostrando una buena calidad metodológica y reportando resultados consistentes. Es importante destacar que la interpretación de los marcadores biológicos de exposición a xileno (ácido metilhipúrico) y de exposición a metanol (metanol en orina)<sup>(4)</sup>, deben realizarse en conjunto con la evaluación del historial clínicolaboral, síntomas y pruebas funcionales y antecedentes de exposición previa tanto laboral como extralaboral.

El xileno puede causar irritación de las vías respiratorias y en casos más graves, puede provocar bronquitis crónica dificultad respiratoria y daño pulmonar<sup>(8)</sup>. La exposición crónica a metanol podría causar neumonitis química, daño hepático y afectación del sistema nervioso<sup>(9)</sup>. En caso de profesionales expuestos laboralmente a xileno como disolvente químico, la espirometría puede

detectar posibles efectos negativos en la función pulmonar<sup>(17,18,19)</sup>. Es importante tener en cuenta que la espirometría es solo una prueba diagnóstica utilizada para evaluar y monitorizar los efectos de la exposición. La realización de espirometrías durante la VdS en profesionales sanitarios es fundamental para detección precoz de patologías respiratorias relacionadas con el entorno laboral y la evaluación de las medidas preventivas implementadas. Los resultados de las espirometrías pueden proporcionar información crucial para el abordaje de la explosión y para la adopción de medidas preventivas adicionales. Cada vez más estudios aportan resultados concluyentes sobre los daños causados al sistema auditivo por exposiciones profesionales a xileno y metanol<sup>(20,21,22,23)</sup>. La audiometría periódica en profesionales expuestos es una herramienta importante para el monitoreo de la salud auditiva y la detección temprana de posibles alteraciones. Además, permite evaluar la función auditiva antes de la exposición a los productos químicos ototóxicos y establecer una línea de base de referencia para realizar comparaciones en futuras pruebas que permitan identificar cualquier cambio o deterioro en la audición. Si se detectan alteraciones en la audiometría, se pueden tomar medidas adicionales de control y prevención para reducir la exposición a xileno y metanol con objeto de prevenir un mayor daño auditivo. Además, puede ser necesario proporcionar equipos de protección individual (EPI) para reducir la exposición a ruido en el entorno laboral, ya que el ruido combinado con la exposición a estos productos químicos puede tener un efecto sinérgico en la pérdida de audición.

El xileno y el metanol también pueden tener efecto negativo en la visión de color, por lo tanto, se pueden realizar pruebas específicas para valorar la capacidad de percibir y distinguir los colores correctamente<sup>(25,26)</sup>. El propósito de realizar controles visuales durante la VdS en profesionales expuestos a xileno y metanol es detectar de manera temprana cualquier posible afectación visual relacionada con la exposición a estos productos químicos. Se realiza una evaluación general de la visión, incluyendo la agudeza visual de cerca y de lejos, la capacidad de enfoque, la visión

de colores y la visión periférica. El control periódico de estos parámetros no solo permite la detección precoz de patologías derivadas del trabajo, sino que sirve para tomar medidas preventivas y de control, como el aumento de los sistemas de extracción o renovación de aire de los espacios de trabajo y reducción de la exposición o la implementación de equipos de protección ocular, para preservar y proteger la salud visual de los profesionales.

La utilización de cuestionarios durante la VdS para detectar alteraciones neuropsicológicas en profesionales expuestos a xileno y metanol implica la evaluación de síntomas y signos relacionados con posibles efectos sobre la presencia de síntomas neurológicos, como problemas de memoria, dificultades de concentración, trastornos del sueño, mareos, vértigos, cambios de humor, debilidad muscular etc. Se pueden aplicar tanto cuestionarios neuropsicológicos, como cuestionarios de síntomas neurotóxicos enfocados en la detección de síntomas específicos relacionados con la oposición que abarcan desde problemas de coordinación, temblores, pérdida de equilibrio hasta trastornos sensoriales<sup>(28,29,30)</sup>. En los cuestionarios de exposición ocupacional se utilizan preguntas específicas relacionadas con la exposición laboral a xileno y metanol, como duración, la frecuencia y de uso de EPI. La interpretación de los resultados ayuda a identificar posibles efectos adversos en el sistema nervioso como consecuencia de la exposición y permite tomar medidas preventivas adecuadas para proteger la salud de los profesionales.

Cabe remarcar la amplia gama de ámbitos de trabajo y profesiones afectados por la exposición a los agentes químicos estudiados. Las industrias petroquímicas y biodiesel, farmacéutica y fabricación de productos de limpieza, siguen siendo los ámbitos con mayor prevalencia de exposición a disolventes orgánicos. Entre los otros ámbitos con importante presencia de xileno en los procesos de fabricación son: industria de imprenta de libros y fotografías<sup>(32)</sup> industria textil y zapatería<sup>(25)</sup>, y la industria de maderas y fabricación de muebles<sup>(33)</sup>, plantas de tratamiento de aguas residuales<sup>(34)</sup>. La exposición a metanol se da

con mayor frecuencia en los lugares de trabajo de las industrias petroquímica, biodiesel<sup>(29)</sup> y pinturas<sup>(28)</sup>. Como posible limitación constatamos la existencia numerosas publicaciones de estudios que evalúan la eficacia de utilización de los biomarcadores en profesionales expuestos, pero no reportaron resultados de pruebas funcionales usados durante la VdS. En las fases iniciales de la revisión se recopiló 64 estudios con gran relevancia de los cuales 48 no formaron parte de la colección final, pero merecen una dedicación detenida. Los efectos de la exposición a solventes orgánicos fueron evaluados mediante efectos genotóxicos, el daño potencial al ADN y la citotoxicidad y los biomarcadores de susceptibilidad en varios estudios<sup>(2,6,32,35)</sup>. El objetivo de alguna de las investigaciones descartadas fue evaluar las asociaciones entre las exposiciones ocupacionales a agentes BETX y probabilidad de desarrollo de neoplasias<sup>(36,37,38,39)</sup>.

## Conclusiones

La vigilancia de la salud de los profesionales sanitarios expuestos a xileno y metanol debería abordarse desde un enfoque multidisciplinar, integrando las diferentes disciplinas preventivas de la prevención de riesgos laborales. En cumplimiento de recomendaciones y obligaciones legales, hay que realizar una evaluación médica exhaustiva antes de que el profesional inicie actividad laboral que supondrá exposición a agentes químicos. Esto implica obtener el historial clínico laboral completo, incluyendo cualquier condición de salud preexistente y antecedentes de exposiciones previas a sustancias químicas. Es importante monitorizar las mediciones ambientales en el lugar de trabajo de forma regular para asegurar de que no se excedan los límites de exposición establecidas por la normativa de seguridad laboral vigente y verificar un monitoreo biológico a través de análisis de muestras de sangre y/o orina para controlar la presencia de los contaminantes químicos o sus marcadores biológicos. Esto ayudará a evaluar la efectividad de las medidas de control y determinará si son necesarios reajustes. Así como, adicionalmente capacitar y educar al personal trabajador sobre los

riesgos y peligros asociados con la exposición y las medidas de prevención y protección que deberían seguir. Esto incluye reforzar la utilización de manera segura los equipos de protección colectiva e individual y promover las prácticas de trabajo seguro; el seguimiento y las revisiones periódicas y continuas tanto de salud como de las condiciones de trabajo; establecer sistemas de detección precoz de fallos en la efectividad de las medidas de control implementadas. En caso de detectar problemas de salud, se deben tomar medidas correctoras tanto a nivel colectivo como individual, a la mayor brevedad posible.

## Bibliografía

1. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (2001). Madrid. Ministerio de la Presidencia. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOEA20018436&tn=1&p=20150704>
2. Trevisan P, Nascimento da Silva J, Pawelec da Silva A, Fabiano R, Machado R, Paskulin G, et al. Evaluation of genotoxic effects of benzene and its derivatives in workers of gas stations. *Environ Monit Assess* (2014) 186:2195–2204 DOI 10.1007/s1066101335290
3. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. 1997. Madrid. Ministerio de la Presidencia. <https://www.boe.es/buscar/pdf/1997/BOEA199711145consolidado.pdf>
4. Protocolización de la vigilancia sanitaria específica de las personas con riesgo de exposición laboral a productos químicos. 2023. Madrid. Ministerio de Sanidad. <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiaQUIMICOS.pdf>
5. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2023. Madrid. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P. <https://www.insst.es/documents/94886/4545430/LEP+2023.pdf>
6. De Aquino T, Zenkner F, Ellwanger J, Prá D, Rieger A, DNA damage and cytotoxicity in pathology laboratory technicians exposed to organic solvents. *An Acad Bras Cienc* (2016) 88 (1) <http://dx.doi.org/10.1590/00013765201620150194>
7. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Programa de Detección Precoz de Cáncer de Cuello de Útero de Navarra. (2023). Navarra. [http://www.nafarroa.gob.es/NR/rdonlyres/6A0EDA817B80461BA60C98040E94F24F/484536/Documentomarco\\_PDPCCU.pdf](http://www.nafarroa.gob.es/NR/rdonlyres/6A0EDA817B80461BA60C98040E94F24F/484536/Documentomarco_PDPCCU.pdf)
8. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; Toxicological profile for xylene. Chemical analysis branch handbook, 9th Edition, Workplace and biological monitoring exposure analysis, WorkCover NSW (PDF 3.39MB).
9. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Methyl Alcohol (Methanol). (2019). <https://www.cdc.gov/niosh/topics/methylalcohol/#print>
10. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug 11;323(7308):334–6.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G et al. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
12. Elm E v, Altman D G, Egger M, Pocock S J, GÅtzsche P C, Vandenbroucke J P et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies *BMJ* 2007; 335 :806 doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD
13. Petrie JC, Grimshaw JM, Bryson A. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Initiative: getting validated guidelines into local practice. *Health Bulletin* 1995;53:3458. <https://europepmc.org/article/med/8530290>
14. Sterne J A, HernÅjn M A, Reeves B C, SavoviÄž J, Berkman N D, Viswanathan M et al. ROBINSI: a tool for assessing risk of bias in nonrandomised studies of interventions *BMJ* 2016; 355 :i4919 doi:10.1136/bmj.i4919
15. Fustinoni S, Campo L, Spinazzè A, Cribiù FM, Chiappa L, Sapino A, et al. Exposure and Management of the Health Risk for the Use of Formaldehyde and Xylene in a Large Pathology Laboratory. *Ann Work*

- Expo Health. 2021 Aug 5;65(7):805818. doi: 10.1093/annweh/wxaa141. PMID: 33889939.
16. Neghab M, Hosseinzadeh K, Hassanzadeh J. Early Liver and Kidney Dysfunction Associated with Occupational Exposure to SubThreshold Limit Value Levels of Benzene, Toluene, and Xylenes in Unleaded Petrol. *Saf Health Work*. 2015 Dec;6(4):3126. doi: 10.1016/j.shaw.2015.07.008. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26929843; PMCID: PMC4682028.
17. Lawrence KG, Niehoff NM, Keil AP, Braxton Jackson W 2nd, Christenbury K, Stewart PA, Stenzel MR, Huynh TB, Groth CP, Ramachandran G, Banerjee S, Pratt GC, Curry MD, Engel LS, Sandler DP. Associations between airborne crude oil chemicals and symptombased asthma. *Environ Int*. 2022 Sep;167:107433. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35921771; PMCID: PMC9378681. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107433>
18. Liao Q., Du R., Ma R., Liu X., Zhang Y., Zhang Z., et al. Association between exposure to a mixture of benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, and styrene (BTEXS) and small airways function: A crosssectional study. *Environmental Research* 212 (2022). 113488<https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113488>
19. Harati I., Shahtaheri S., Karimi A., Azam K., Ahmadi A., Afzali rad M., et al. Evaluation of Respiratory Symptoms among Workers in an Automobile Manufacturing Factory. *J Public Health*, Vol. 47, No.2, Feb 2018, pp. 237245
20. Staudt A., Whitworth K., Chien I., Whitehead L., Gimeno Ruiz de Porras D. Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999–2004. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019 April ; 92(3): 403–413. doi:10.1007/s00420019014192.
21. Fuente A., McPherson B., Cardemil F. XyleneInduced Auditory Dysfunction in Humans. *Ear & Hearing*, Vol. 34, N°. 5, 651–660
22. Schaal N., Slagley J., Richburg C., Zreiqat M., Paschold H., Chemical Induced Hearing Loss in Shipyard Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, Publish Ahead of Print. 2017 Doi:10.1097/JOM.0000000000001186
23. Cabello López A., ChávezGómez N., TorresValenzuela A., AguilarMadrid G., TrujilloReyes O., MadrigalEsquivel C. et al. Audiometric findings of printing press workers exposed to noise and organic solvents. *International Journal of Audiology* 2020. <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1795735>
24. Eom H., Lee J., Kim E. Screening of Workers with Presumed Occupational Methanol Poisoning: The Applicability of a National Active Occupational Disease Surveillance System. *Safety and Health at Work* 10 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2019.07.003>
25. Zendejdel R., Parsarad M., Gandomani E., Panjali Z., Rafiepour A., Mohammadi Z. et al. Risk assessment of chemical mixtures by benchmark dose principle component analysis approach in occupational exposure. *Environmental Science and Pollution Research*. Published online 13 June 2021 <https://doi.org/10.1007/s11356021148154>
26. Lee E., Paek D., Kho Y., Choi K., Chae H. Color vision impairments among shipyard workers exposed to mixed organic solvents, especially xylene. *Neurotoxicology and Teratology* 37 (2013) 39–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2013.02.005>
27. Kang C., Kim H., Shin K., Ryu J., Jung Choi K., Hwan K. et al. Toxic Effects of Methanol among Illegally Dispatched Workers at Aluminum CNC Cutting Process in Small Scale, Third Tier Subcontractor Factories of Smartphone Manufacturers in the Republic of Korea. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 1332; doi:10.3390/ijerph15071332 doi:10.3390/ijerph15071332
28. Juárez Pérez C.A., Aguilar Madrid G., Sandoval Ocaña J., Cabello López A., Trujillo Reyes O., Madrigal Esquivel C. Neuropsychological effects among workers exposed to organic solvents. *salud pública de México / vol. 61, no. 5, septiembre octubre de 2019*. <https://doi.org/10.21149/9800>
29. Silva de Assis C., Diva Freitas de Jesus L., Carvalho de Miranda A., Ramos Moreira M. Uso do metanol e risco de exposição dos trabalhadores de uma usina de biodiesel. *Rev Bras Med Trab*. 2017;15(1):2941. DOI: 10.5327/Z1679443520177031.
30. Thetkathuek A., Jaidee W., Saowakhontha S., Ekburanawat W. Neuropsychological Symptoms

among Workers Exposed to Toluene and Xylene in Two Paint Manufacturing Factories in Eastern Thailand. Hindawi Publishing Corporation *Advances in Preventive Medicine* Volume 2015, Article ID 183728, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/183728>

31. Lauwerys R. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. Capítulo 27 Control Biológico. <https://www.insst.es/documents/94886/161958/Cap%C3%ADtulo+27.+Control+biol%C3%B3gico>

32. Dehghan Haghighi J, Hormozi M, Payandeh A. Blood serum levels of selected biomarkers of oxidative stress among printing workers occupationally exposed to low levels of toluene and xylene. *Toxicol Ind Health*. 2022 May;38(5):299307. doi: 10.1177/07482337221092501. Epub 2022 Apr 24. PMID: 35466827.

33. Kawai T, Takeuchi A, Ikeda M. Comparison of the exposure-excretion relationship between men and women exposed to organic solvents. *J Occup Health*. 2015;57(3):3025. doi: 10.1539/joh.140240OA. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25739406.

34. Dehghani, M., Abbasi, A., Taherzadeh, Z. et al. Exposure assessment of wastewater treatment plant employees to BTEX: a biological monitoring approach. *Sci Rep* 12, 21433 (2022). <https://doi.org/10.1038/s4159802225876x>

35. Xiong F, Li Q, Zhou B, Huang J, Liang G, Zhang L, Ma S, Qing L, Liang L, Su J, Peng X, Li Q, Zou Y. Oxidative Stress and Genotoxicity of Long-Term Occupational Exposure to Low Levels of BTEX in Gas Station Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Dec 6;13(12):1212. doi: 10.3390/ijerph13121212. PMID: 27929445; PMCID: PMC5201353.

36. Warden H, Richardson H, Richardson L, Siemiatycki J, Ho V. Associations between occupational exposure to benzene, toluene and xylene and risk of lung cancer in Montréal. *Occup Environ Med*. 2018 Oct;75(10):696702. doi:10.1136/oemed2017104987. Epub 2018 May 15. PMID: 29764994.

37. Blanc-Lapierre A, Sauvé JF, Parent ME. Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. *Occup Environ Med*. 2018 Aug;75(8):562572. doi: 10.1136/oemed2018105058. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980583.

38. Dehghani F, Omidi F, Heravizadeh O, Barati Chamgordani S, Gharibi V, Sotoudeh Manesh A. Occupational health risk assessment of volatile organic compounds emitted from the coke production unit of a steel plant. *Int J Occup Saf Ergon*. 2020 Jun;26(2):227232. doi: 10.1080/10803548.2018.1443593. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29465294.

39. De Roos AJ, Spinelli J, Brown EB, Atanackovic D, Baris D, Bernstein L, Bhatti P, Camp NJ, Chiu BC, Clavel J, Cozen W, De Sanjosé S, Dosman JA, Hofmann JN, McLaughlin JR, Miligi L, Monnereau A, Orsi L, Purdue MP, Schinasi LH, Tricot GJ, Wang SS, Zhang Y, Birmann BM, Cocco P. Pooled study of occupational exposure to aromatic hydrocarbon solvents and risk of multiple myeloma. *Occup Environ Med*. 2018 Nov;75(11):798806. doi:10.1136/oemed2018105154. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30121582; PMCID: PMC9386620.