

Biomarcadores y técnicas de detección de daño genotóxico en trabajadores expuestos al benceno, tolueno y xileno: una revisión narrativa

Biomarkers and detection techniques for genotoxic damage in workers exposed to benzene, toluene, and xylene: a narrative review

Juliethe Restrepo-Atehortua¹ , Juan Camilo Areiza-Estrada¹ , David Velásquez-Carvajal¹ , Lina Marcela Barrera-Arenas^{2*} 

Resumen

El riesgo de daño genotóxico asociado con la exposición ocupacional a compuestos (benceno, tolueno y xileno) BTX ha sido un problema ampliamente documentado y sigue siendo un desafío importante para la salud ocupacional. Estos compuestos, usados como disolventes industriales en la producción de caucho, pinturas y plásticos, son conocidos por su toxicidad. El benceno es clasificado como carcinógeno de tipo uno por la International Agency for Research on Cancer (IARC), mientras que el tolueno y el xileno son de tipo tres. La exposición prolongada al benceno puede provocar daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA por sus siglas en inglés) de las células de la médula ósea, lo que incrementa el riesgo de leucemia y anemia aplásica. A su vez, el tolueno y el xileno causan efectos tóxicos en órganos vitales y el sistema nervioso central. Esta revisión narrativa describe los principales biomarcadores utilizados para evaluar el daño genotóxico en trabajadores expuestos a BTX, incluyendo la 8-oxoguanina, el análisis de micronúcleos y la expresión de genes específicos. Se destaca la importancia de la biomonitorización como herramienta para la evaluación de riesgo de daño en el ADN y la implementación de estrategias preventivas efectivas. Asimismo, se presentan las ventajas y limitaciones de los biomarcadores actuales y se propone su uso como base para futuros programas de vigilancia epidemiológica en entornos laborales. Este enfoque contribuye a la protección de la salud de los trabajadores y al desarrollo de políticas públicas informadas para minimizar el impacto de la exposición a sustancias químicas peligrosas.

Palabras clave: análisis citogenético, biomarcadores, cáncer, daño en el ADN, exposición ocupacional, genotoxicidad

Abstract

Occupational exposure to BTX compounds (benzene, toluene, and xylene) continues to pose significant health risks, especially in industrial settings where these solvents are widely used in the manufacturing of rubber, paints, and plastics. Benzene, classified as a Group one carcinogen by the IARC, has been linked to severe genotoxic effects, including DNA damage in bone marrow cells, increasing the risk of leukemia and aplastic anemia. Toluene and xylene, although less toxic, also present significant health concerns, particularly affecting vital organs and the central

¹ Grupo de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

² Escuela de ciencias de la vida y medicina, Universidad EIA, Medellín, Colombia.

* Autor de correspondencia: lina.barrera@eia.edu.co

Recibido: noviembre 14, 2024; aceptado: abril 23, 2025; publicado: mayo 23, 2025.



nervous system. This narrative review examines key biomarkers used to assess genotoxic damage in exposed workers, such as 8-oxoguanine, micronucleus assays, and gene expression analysis. Biomonitoring is emphasized as a critical strategy for early disease detection and the development of effective preventive measures. The review presents the strengths and limitations of these biomarkers and highlights their potential role in shaping future occupational health monitoring programs. By providing a comprehensive overview of current research, this work aims to support the implementation of policies that protect workers from hazardous chemical exposure and improve overall workplace safety.

Keywords: biomarkers, cancer, cytogenetic analysis, DNA damage, genotoxicity, occupational exposure.

INTRODUCCIÓN

La relación entre la exposición ocupacional a sustancias químicas y las enfermedades ha sido reconocida desde el siglo XVIII, cuando Sir Percival Pott documentó la conexión entre el cáncer de escroto y la exposición al alquitrán y hollín (Calera Rubio et al., 2005). Este descubrimiento subrayó la importancia de investigar las enfermedades laborales, debido no solo al impacto en la salud de los trabajadores y la productividad, sino también por la alta prevalencia y mortalidad asociada a las exposiciones nocivas en entornos laborales, en particular a sustancias carcinogénicas (Calera Rubio et al., 2005; Organización Mundial de la Salud, 2017).

La carga de morbilidad resultante de la exposición a productos químicos es significativa y supera en frecuencia a los accidentes laborales. Aunque la cuantificación global de esta carga es compleja, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que millones de personas pierden la vida anualmente debido a la exposición a productos químicos tanto ambientales como ocupacionales (Mitchell, 2014; Zubizarreta Solá et al., s. f.). Los riesgos ocupacionales, como la exposición a agentes carcinogénicos, contribuyen considerablemente a la incidencia de enfermedades crónicas, incluyendo varios tipos de cáncer y otras afecciones debilitantes (International Agency for Research on Cancer (IARC), s. f.; Zubizarreta Solá et al., s. f.).

El benceno, el tolueno y el xileno (BTX) son compuestos ampliamente utilizados como disolventes en diversas industrias, y se sabe que poseen propiedades genotóxicas y carcinogénicas. Según la clasificación de la IARC, el benceno se clasifica como carcinógeno del Grupo uno, mientras

que el tolueno y el xileno se encuentran en el Grupo tres. Estas sustancias, presentes en la fabricación de caucho, pinturas y plásticos, tienen afinidad por el sistema nervioso central y la médula ósea, lo que representa un riesgo significativo para los trabajadores expuestos a concentraciones elevadas (International Agency for Research on Cancer (IARC), s. f.).

La exposición crónica al benceno puede provocar anemia aplásica y leucemia, debido a su capacidad de dañar el ADN de las células de la médula ósea (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR), 2016a, 2016b). Del mismo modo, el tolueno y el xileno también tienen efectos tóxicos agudos y crónicos, impactando órganos vitales como los pulmones, el hígado y el cerebro. Estas exposiciones pueden producir síntomas que van desde euforia hasta trastornos graves como leucoencefalopatía y psicosis (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR), 2016a, 2016b; Rodríguez Padilla, 2020; Universidad del Rosario, 2023).

La evaluación precisa de la exposición al BTX es fundamental para mitigar sus efectos adversos. La biomonitorización a través de biomarcadores, como los indicadores de estrés oxidativo e inflamación, no solo facilita el diagnóstico temprano de enfermedades ocupacionales, sino que también ofrece herramientas cruciales para el desarrollo de estrategias preventivas eficaces (International Agency for Research on Cancer (IARC), s. f.).

Por consiguiente, esta revisión tiene como objetivo describir y analizar los principales biomarcadores de daño genotóxico relacionados con la exposición ocupacional al BTX, con énfasis en su relevancia para la vigilancia de la salud laboral y la implementación de medidas preventivas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión narrativa que responde al objetivo planteado al describir las principales características de los trabajos de investigación relacionados con los biomarcadores de daño genotóxico asociados a la exposición ocupacional al BTX tanto a nivel mundial como en Colombia. El propósito es proporcionar información relevante que pueda servir para el desarrollo de medidas preventivas y estrategias de protección de la salud ocupacional.

Selección de palabras claves

Se formuló una estrategia basada en un conjunto completo de posibles términos de búsqueda, el cual consistió en enumerar los términos de indexación (a partir de encabezados, subtítulos de temas, tipos de investigación) y enumerar las palabras

descriptoras de grupos de conceptos (palabras o frases simples).

Una vez definidas estas palabras se validaron como Descriptores en Ciencias de la Salud para ser usados en la búsqueda y recuperación de literatura científica en las fuentes de información seleccionadas para este estudio. Así se obtuvo como resultado: “Biomarcadores/Biomarkers”, “Genotoxicidad/Genotoxicity”, “Daño en el ADN/DNA damage”, “Análisis citogenético/Cytogenetic Analysis”, “Exposición ocupacional/Occupational exposure”, “Benceno/ Benzene”, “Tolueno/Toluene”, “Xileno/Xilene” (Tabla 1). Asimismo, se establecieron las siguientes combinaciones: “Biomarkers and occupational exposure and benzene and toluene and xylene”, “Biomarkers and genotoxicity or DNA damage and occupational exposure and benzene toluene and xylene”, “cytogenetic analysis and occupational exposure and benzene and toluene and xylene”.

Tabla 1. Palabras claves validadas en descriptores en ciencias de la salud

Palabras claves		
Palabra clave en español	Palabra clave en inglés	Número de registro/código
Biomarcadores	Biomarkers	D015415
Genotoxicidad	Genotoxicity	D009152
Análisis citogenético	Cytogenetic Analysis	D020732
Exposición ocupacional	Occupational Exposure	D016273
Benceno	Benzene	D001554
Tolueno	Toluene	D014050

Tabla realizada por los autores

Criterios de elegibilidad

Como criterios de inclusión se seleccionaron artículos publicados en acceso libre, completos, idioma español e inglés, independiente del año y país, además se incluyeron todo tipo de publicaciones que en su eje principal identificarán la relación entre biomarcadores de exposición y de efecto genotóxico con la exposición ocupacional al BTX, con excepción de correspondencias, reseñas, libros, enciclopedias, resúmenes de conferencia y experimentos en animales (Tabla 2).

Datos de investigación

Para el desarrollo de esta revisión narrativa, se utilizaron datos provenientes de estudios previamente

publicados que investigan los efectos genotóxicos de la exposición ocupacional a BTX y la aplicación de diversos biomarcadores en la evaluación del daño genético. Los datos incluyen resultados de biomonitorización, como niveles de 8-oxoguanina y la presencia de micronúcleos, además de estudios que evalúan la expresión de genes relacionados con estrés oxidativo y alteraciones en la reparación del ADN.

Estos datos abarcan información sobre la exposición de trabajadores en diferentes industrias que trabajan con solventes orgánicos como la del petróleo, laboratorios, pinturas, alimentación, farmacia y otros derivados de hidrocarburos, y el impacto de los compuestos BTX en la salud humana, con detalles sobre técnicas analíticas y ensayos utiliza-

Tabla 2. Selección de criterios de elegibilidad y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos que estén en los idiomas español e inglés.	Artículos que no estén relacionados con el ámbito laboral.
Artículos que estén completos y en acceso libre.	Artículos experimentales en animales.
Artículos que estén publicados en cualquier país.	Artículos centrados en los efectos y manejo en la salud por la exposición ocupacional al BTX.
Estudios longitudinales, transversales, casos y control, revisiones, epidemiológicos, experimentales relacionados con el tema de interés.	Artículos de exposición ocupacional al BTX que no estén relacionados con biomarcadores de efecto genotóxico.
Artículos relacionados con biomarcadores de efecto genotóxico y exposición ocupacional al BTX.	Artículos que no aporten información sobre análisis citogenético en la exposición ocupacional al BTX.
Artículos relacionados con análisis citogenético y exposición ocupacional al BTX.	Artículos de correspondencia, resúmenes de conferencias, capítulos y reseñas de libros, enciclopedia.

Tabla realizada por los autores

dos para evaluar el daño en el ADN. Los estudios revisados proporcionan un marco para comprender la magnitud del daño genotóxico y resaltan las herramientas biomoleculares disponibles para su monitoreo.

En este estudio, los datos se utilizaron para sintetizar y describir los principales biomarcadores y sus aplicaciones en salud ocupacional. Otros autores podrían usar estos datos para realizar metaanálisis, desarrollar nuevas metodologías de biomonitorización, o explorar asociaciones adicionales entre la exposición a BTX y otros marcadores biológicos. Además, los datos podrían ser útiles en estudios epidemiológicos para evaluar riesgos a largo plazo o en investigaciones que busquen identificar intervenciones preventivas más efectivas.

Este enfoque fomenta el desarrollo científico y puede contribuir a una mayor comprensión de la toxicidad química y la protección de los trabajadores.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (Redalyc) y Science Direct de toda la información existente; desde su inicio hasta el 17 de mayo del 2022, con

adicción de otras fuentes de literatura, sitios WEB, revista “Scientific Electronic Library Online” (SciELO) y organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia para sustancias tóxicas y registro de enfermedades (ATSDR) e Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH).

Estrategia de búsqueda

Con fines de esquematizar la estrategia de búsqueda se basó en la herramienta PRISMA 2020, la cual permitía seguir un proceso de pasos en las bases de datos seleccionadas, usando las combinaciones de palabras clave anteriormente descritas.

Procesos de selección

Se recopilaron los estudios de las bases de datos anteriormente descritas, no se utilizó ninguna herramienta automatizada para dicho proceso. Se basó en la realización de un formato de EXCEL, planteado debidamente para la elegibilidad de los artículos por los autores de la actual revisión, permitiendo que cada artículo tuviera un proceso de selección individual, con una lista desplegable de opciones basadas en criterios de exclusión e inclusión aplicados en pasos debidamente estructurados. Para incrementar la calidad y credibilidad del cribado, se implementó la búsqueda y se realizó la

comparación entre ellos, por al menos dos observadores de forma independiente, asimismo se hizo una revisión conjunta en las controversias.

Procesos de recopilación de datos

Para la lectura de los artículos seleccionados mediante el proceso antes mencionado, se diseña un archivo en EXCEL que registra la información más relevante, incluye: autores, año, tipo de estudio, muestra, metodología, resumen de los principales resultados y sesgos (Anexo 1).

RESULTADOS

Selección de los estudios

A partir de las combinaciones de términos de búsqueda mencionadas anteriormente, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva que inicialmente arrojó 816 resultados en las bases de datos seleccionadas. Se eliminaron 729 estudios antes del proceso de cribado: 691 por no estar completos y en acceso libre, 10 por estar en idiomas diferentes al inglés y español, y 28 duplicados. Después de este filtro, quedaron 87 artículos, de los cuales se eliminaron 33 por criterios de exclusión tras revisar títulos,

resúmenes y palabras clave. Finalmente, se evaluaron 54 artículos en texto completo, de los cuales 45 fueron seleccionados y agrupados (Tabla 3). Tres artículos adicionales fueron incluidos a través de métodos alternativos, resultando en un total de 48 artículos (Figura 1).

Características de los resultados

Se ha documentado la utilidad de varios biomarcadores tanto de exposición como de genotoxicidad para identificar el daño en el ADN en trabajadores expuestos a BTX de diferentes ocupaciones como petróleo, que viven cerca de complejos industriales, gasolineras y en la industria de la pintura (Campo et al., 2016; Kim et al., 2021; Londoño-Velasco et al., 2019; Moro et al., 2019; Palma et al., 2015; Salem et al., 2018; Varona-Uribe et al., 2020). Por ejemplo, Moro et al. (2019) relacionaron la disminución de la respuesta inmune con una reducción en la expresión de las citocinas CD80, CD86 y la interleucina seis en individuos expuestos al BTX. Además, se ha observado que ciertos polimorfismos en CYP2E1 incrementan la susceptibilidad a desarrollar cáncer en estas poblaciones (Kim et al., 2021; Varona-Uribe et al., 2020). Otros biomarcadores específicos de exposición, como el benceno

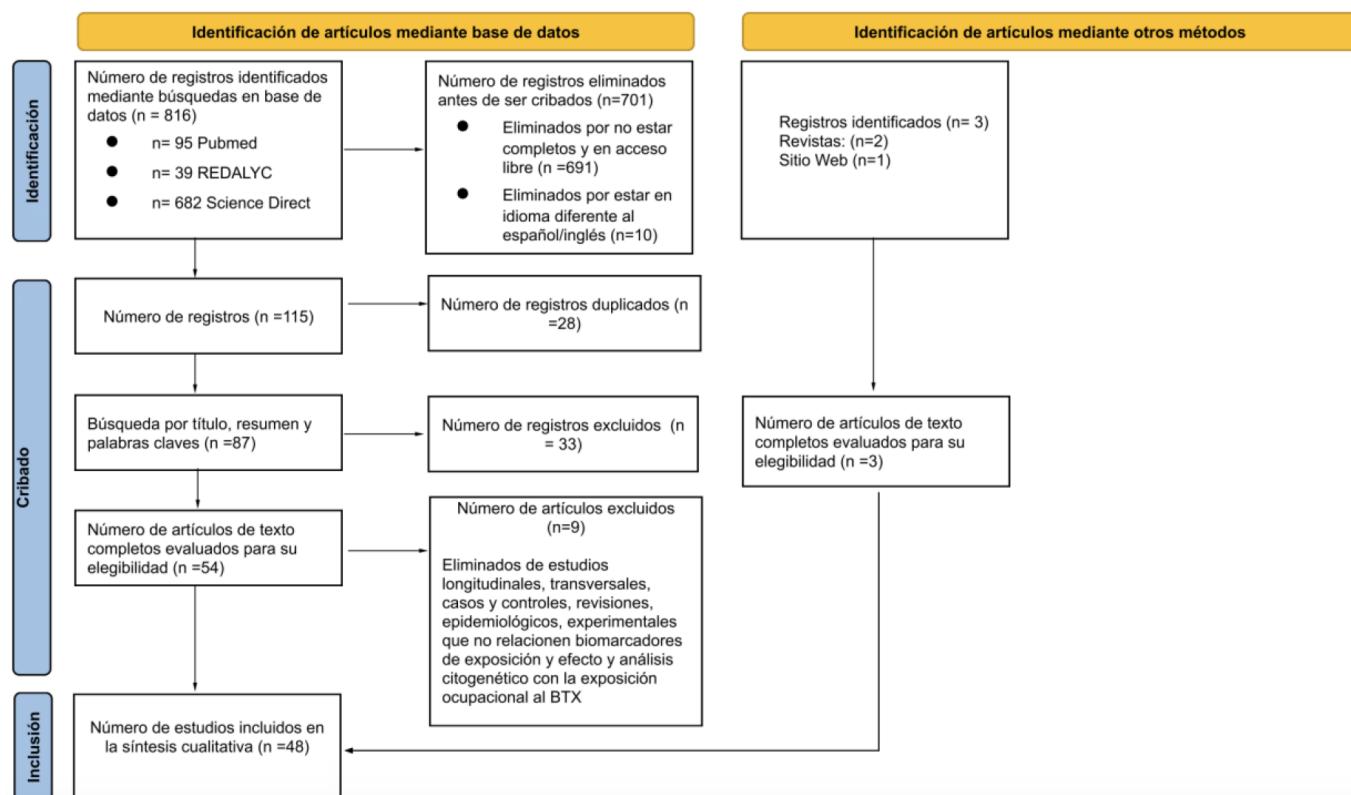


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Diagrama adaptado por los autores (Page et al., 2021).

Tabla 3. Número de registros de estudios analizados para su elegibilidad

Combinación de términos buscados	Pubmed	Redalyc	Science direct
<i>Biomarkers and occupational exposure and benzene and toluene and xylene</i>	11 (Campo et al., 2016; Haro-García et al., 2008; Kim et al., 2021; Lagorio et al., 1994; Moro et al., 2019; Santos et al., 2013; Sisto et al., 2019, 2020a; Varona-Uribe et al., 2020; Villalba-Campos et al., 2016; Xiong et al., 2016)	6 (Torres et al., 2008; Londoño-Velasco et al., 2019; Olivero et al., 2013; Pajaro-Castro et al., 2014; Palma et al., 2015; Vargas 2014)	18 (Alses & Alzeer, 2021; Amoatey et al., 2018; Aragón et al., 2008; Cakmak et al., 2020; Coronas et al., 2009; Croute et al., 2002; Decharat, 2014; Haines et al., 2017; Huang et al., 2021; Khouri et al., 2018; Laffon et al., 2013; McNally et al., 2017; Mora-Barrantes et al., 2021; Rana et al., 2021; Rodríguez Padilla, 2020; Schnatter et al., 2020; Sisto et al., 2020b; Zubizarraga Solá et al., s. f. 2018)
<i>Biomarkers and genotoxicity or damage DNA and occupational exposure and benzene toluene and xylene</i>	3 (Holz et al., 1995; Sallem et al., 2018; Sha et al., 2014)	-	-
Cytogenetic analysis and occupational exposure and benzene and toluene and xylene	2 (Santiago et al., 2014, 2017)	5 (Aquino et al., 2016; Fuente et al., 2013; Gallego-Díez et al., 2016; Mendoza 2009; Santos et al., 2013)	-
Total de referencias:	16	11	18

*Criterios de búsqueda: combinación de palabras clave y base de datos, acceso libre, completos, idioma español e inglés. Fecha de búsqueda 30/01/2022, 31/01/2022, 05/05/2022, 17/05/2022. Tabla realizada por los autores.

urinario y el metil-benceno urinario, han demostrado ser sensibles y específicos para la detección de exposición al BTX (Campo et al., 2016; Kim et al., 2021; Lagorio et al., 1994; Sisto et al., 2020).

En Colombia, Palma et al., (2015), realizaron un estudio descriptivo de corte transversal en el que caracterizaron las condiciones de salud y trabajo de pintores de vehículos en Bogotá expuestos a solventes orgánicos. Se midieron las concentraciones

de BTX en el aire y sus metabolitos en orina (ácidos fenilmercaptúrico, hipúrico y orto-para metilhipúrico). Los resultados mostraron correlaciones positivas entre el tolueno en el aire y el ácido hipúrico en orina, y entre el xileno en el aire y el ácido o-metilhipúrico. El estudio concluyó que los pintores de carros están expuestos a niveles elevados de solventes orgánicos y carecen de condiciones adecuadas de higiene y seguridad industrial en sus lugares de trabajo.

También se han reportado biomarcadores de genotoxicidad como alteraciones cromosómicas, tales como fragilidad, rupturas y translocaciones, junto con niveles elevados de fragmentación de ADN y un mayor porcentaje de células muertas (Kim et al., 2021; Londoño-Velasco et al., 2019; Salem et al., 2018; Santiago et al., 2014; Villalba-Campos et al., 2016). Cambios en la expresión de ADN metiltransferasa y la “proteína dos, MBD2” con dominio de unión a metil-CpG se han observado como indicadores del estado de metilación del ADN, mostrando que las ADN metiltransferasas están disminuidas en personas expuestas al BTX (Sha et al., 2014). El estudio de Londoño-Velasco et al. (2019) investigó el daño oxidativo y por metilación en el ADN de linfocitos de 62 pintores de automóviles en Colombia expuestos a solventes orgánicos y pinturas, comparándolos con 62 individuos no expuestos. Utilizando el ensayo cometa de alta eficiencia acoplado a las enzimas Fpg y AlkA, se evaluaron tres categorías de daño en el ADN: basal, oxidativo y por metilación. Los resultados indicaron que la exposición a solventes orgánicos y pinturas se asocia con un aumento de lesiones oxidativas en el ADN de los linfocitos de los pintores, como la producción de 8-oxodG y otros productos como la formamidopirimidina, considerados altamente mutagénicos. El anexo uno resume los principales hallazgos de los estudios revisados.

Utilidad de los biomarcadores para la evaluación de los efectos genotóxicos por exposición ocupacional al BTX

El metabolismo del benceno genera especies reactivas de oxígeno que dañan el ADN, aumentando el riesgo de mutaciones y cáncer. Este daño es exacerbado por los metabolitos del BTX, que también inducen genotoxicidad. Los cambios genotóxicos más comunes incluyen la formación de aductos, alteraciones en la reparación del ADN, rupturas de cadena simple, intercambio de cromátides hermanas y la aparición de micronúcleos (Holz et al., 1995; Salem et al., 2018; Xiong et al., 2016).

El ensayo cometa modificado es una técnica clave que detecta daño directo y oxidativo en el ADN. La enzima ADN formamidopirimidina glicosilada reconoce y corta las bases oxidadas, principalmente 8-oxoguanina, lo que puede resultar en la generación de rupturas de cadena sencilla en el ADN (Haines et al., 2017). Este método ha demostrado un aumento significativo del daño oxidativo en pin-

tores expuestos al BTX (Haines et al., 2017; Sisto et al., 2020). La técnica de micronúcleos es usada como biomarcador que permite detectar estructuras que se forman fuera del núcleo de las células (micronúcleos-MN) y que representan fragmentos o cromosomas completos rezagados tras la división celular. El incremento en la frecuencia de MN en la población expuesta respecto a la población no expuesta permite identificar el riesgo (International Agency for Research on Cancer (IARC), s. f.).

Otro biomarcador importante es la detección de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG), un indicador sensible del daño en el ADN causado por los metabolitos del benceno y los radicales hidroxilo. La acumulación de 8-OHdG, que ocurre cuando la exposición al BTX es crónica y supera la capacidad de reparación del ADN, está asociada con un mayor riesgo de mutagenicidad y cáncer. Este biomarcador se mide en sangre o en orina, proporcionando una herramienta útil para identificar daño genotóxico en trabajadores de gasolineras (Lagorio et al., 1994; Xiong et al., 2016).

Otros métodos usados incluyen la técnica de "32P postlabeling assay" es un método ultrasensible que permite identificar aductos de ADN, rupturas de cadena e intercambios de cromátides hermanas. Los hallazgos pueden corroborarse mediante citogenética convencional y técnicas de "Fluorescence *in situ* hybridization" (FISH) para evaluar daños cromosómicos (Holz et al., 1995; Santiago et al., 2014, 2017; Villalba-Campos et al., 2016). El método "salting out" también se emplea para extraer ADN y analizar fragmentos indicativos de daño genotóxico (Salem et al., 2018).

La regulación de la expresión génica, influida por procesos complejos como la metilación del ADN, se ve alterada en personas expuestas a altos niveles de BTX. Se ha detectado la expresión de genes relacionados con patrones de metilación del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR -siglas en inglés) cuantitativa en tiempo real, lo que está asociado con un mayor riesgo de cáncer (Sha et al., 2014). Por otra parte, estudios han mostrado un aumento significativo en la frecuencia de micronúcleos en individuos expuestos a solventes orgánicos como el benceno, tolueno y xilenos (BTX), sugiriendo una relación entre dicha exposición y el daño genético observado (Cárdenas-Bustamante et al., 2007; Holz et al., 1995; Salem et al., 2018; Xiong et al., 2016).

DISCUSIÓN

Desde que se documentó la toxicidad del BTX en la literatura científica, particularmente en el caso del benceno, por su potencial carcinogénico y su asociación con enfermedades como la anemia aplásica y la leucemia, se han realizado numerosos estudios para investigar sus efectos adversos (Cárdenas-Bustamante et al., 2007; Holz et al., 1995; Lagorio et al., 1994; Salem et al., 2018; Santiago et al., 2014, 2017; Sha et al., 2014; Villalba-Campos et al., 2016; Xiong et al., 2016). Una de las investigaciones más significativas es la de Yin et al. (1996), quienes llevaron a cabo un estudio de cohorte con 74.947 trabajadores con exposición ocupacional crónica al benceno en 12 ciudades de China, comparando los resultados con 35.805 individuos no expuestos. En este estudio, se reportaron 42 casos de leucemia en el grupo expuesto y solo nueve en el grupo no expuesto, demostrando una clara asociación entre la exposición al benceno y la incidencia de leucemia. De manera similar, Aksoy et al. (1974) documentaron 26 casos de leucemia entre 28.500 trabajadores de la industria del calzado que usaban benceno como solvente entre 1967 y 1973, con una incidencia significativamente mayor (13/100.000; $p > 0,02$) en comparación con la población general (6/100.000).

El mecanismo por el cual el benceno genera daño genotóxico no está completamente elucidado, pero se han propuesto varias vías. El metabolismo del benceno en el hígado, mediado por la enzima Citocromo P4502E1, produce metabolitos tóxicos, como la 1,4-benzoquinona, que inhibe la topoisomerasa II y evita la reparación adecuada de las rupturas en el ADN, lo que lleva a mutaciones. Además, la producción de radicales libres durante el metabolismo del benceno genera daño oxidativo, incrementando la genotoxicidad (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR), 2016a; Rodríguez Padilla, 2020).

Aunque el benceno es el compuesto más estudiado, eltolueno y el xileno también tienen efectos nocivos significativos, con menor toxicidad relativa. La exposición al xileno, por ejemplo, puede causar irritación nasal, dificultad para respirar, palpitaciones cardíacas, síntomas gastrointestinales, náuseas, ansiedad y, en casos crónicos, daños neurológicos como atrofia cerebral difusa e hipoacusia (Rajan, 2014). Los efectos

mencionados adversos de la exposición combinada al BTX en entornos laborales han sido documentados, como se muestra en estudios que indican un riesgo aumentado de efectos perjudiciales cuando los compuestos están presentes simultáneamente (Wang et al., 2021).

La biomonitorización ha emergido como una herramienta crítica en la protección de la salud ocupacional. Los biomarcadores de daño genotóxico, como el ensayo cometa modificado, son esenciales para detectar daño directo y oxidativo en el ADN. Esta técnica permite identificar rupturas de cadena simple y daño específico en bases del ADN, como la 8-oxoguanina (Aquino et al., 2016; Haines et al., 2017). Se ha reportado un aumento significativo de daño oxidativo en individuos expuestos al BTX, corroborado mediante el ensayo cometa (Aquino et al., 2016; Sisto et al., 2020).

La detección de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en sangre u orina es otro biomarcador sensible del daño oxidativo en el ADN, útil para evaluar el riesgo genotóxico en poblaciones expuestas crónicamente al benceno. Esta lesión en el ADN, si no es reparada adecuadamente, puede conducir a mutaciones y cáncer (Lagorio et al., 1994; Xiong et al., 2016). Además, métodos como el "32P postlabeling assay" permiten una evaluación ultrasensible de aductos de ADN, mientras que la citogenética convencional y técnicas como FISH proporcionan evidencia adicional de daño cromosómico (Holz et al., 1995; Santiago et al., 2014, 2017; Villalba-Campos et al., 2016).

La regulación epigenética también juega un papel importante en la genotoxicidad inducida por BTX. Se ha documentado hipometilación en el patrón de expresión de genes mediante PCR en trabajadores expuestos, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer (Salem et al., 2018; Sha et al., 2014). Por otro lado, la detección de micronúcleos en linfocitos o células epiteliales bucales sigue siendo un método confiable para evaluar daño genético. Estudios han demostrado un incremento significativo de micronúcleos en trabajadores expuestos al BTX en comparación con individuos no expuestos (Cárdenas-Bustamante et al., 2007; Holz et al., 1995; Salem et al., 2018; Sha et al., 2014; Xiong et al., 2016).

Estos hallazgos subrayan la necesidad urgente de implementar programas de monitoreo continuo

y medidas preventivas robustas en entornos laborales. El monitoreo ambiental directo, permite la medición en tiempo real de las concentraciones de benceno en el ambiente laboral, facilitando la identificación inmediata de picos de exposición y la implementación de medidas correctivas. Sin embargo, puede no reflejar la dosis interna absorbida por los trabajadores, ya que no considera factores individuales como la tasa de inhalación o la susceptibilidad personal. De aquí la necesidad de un monitoreo biológico mediante biomarcadores de exposición, que podría proporcionar una estimación de la dosis interna de benceno al medir directamente el compuesto o sus metabolitos en fluidos corporales, como la sangre o la orina. Esto permite una evaluación más precisa de la exposición individual. Así, la integración de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad en estudios longitudinales ofrece una visión integral de los riesgos asociados a la exposición al benceno.

Los biomarcadores de exposición permiten cuantificar la dosis interna de benceno o sus metabolitos, proporcionando una medida directa de la carga química en el organismo. Los biomarcadores de efecto indican cambios bioquímicos o celulares que reflejan una respuesta biológica a la exposición, facilitando la identificación temprana de efectos adversos en la salud. Por su parte, los biomarcadores de susceptibilidad revelan variaciones genéticas o fenotípicas que pueden influir en la respuesta individual a la exposición al benceno, ayudando a identificar subpoblaciones más vulnerables (Cárdenas-Bustamante et al., 2007; Palma et al., 2015; Sha et al., 2014; Xiong et al., 2016). La aplicación conjunta de estos biomarcadores en estudios longitudinales permite entonces monitorear la evolución temporal de la exposición y sus efectos en la salud, identificar relaciones causales entre la exposición al benceno y resultados de salud específicos, y desarrollar estrategias de intervención personalizadas basadas en la susceptibilidad individual.

Las políticas públicas deben promover condiciones de trabajo seguras y estrategias educativas que aumenten la conciencia sobre los riesgos del BTX. A medida que se avanza en la comprensión de los mecanismos genotóxicos y en la evaluación de riesgos, es fundamental adoptar un enfoque proactivo para minimizar los efectos adversos

y proteger la salud de los trabajadores y de la comunidad en general.

CONCLUSIÓN

En conclusión, esta revisión destaca la relevancia de los biomarcadores identificados y enfatiza la necesidad de acciones preventivas y políticas efectivas para mitigar los riesgos asociados a la exposición al BTX, cumpliendo con el objetivo de proteger la salud pública.

Esta revisión narrativa pretende determinar los diferentes biomarcadores para detectar el daño genotóxico por exposición ocupacional al BTX, con el fin de generar estudios a futuro e implementar un programa de vigilancia médica en aquellos entes interesados en incorporar los diferentes biomarcadores y ajustarlos a sus propósitos. Es fundamental destacar que estas herramientas facilitan la detección temprana de daños en el ADN causados por la exposición a agentes físicos, químicos o biológicos; en este caso, a compuestos químicos como los solventes orgánicos BTX (Londoño-Velasco et al., 2019; Palma et al., 2015). La integración de técnicas de monitoreo ambiental y biológico, junto con el análisis completo de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad, resulta clave para evaluar el riesgo de manera integral y aplicar medidas preventivas efectivas en entornos laborales donde hay presencia de benceno.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Minciencias, convocatoria Colciencias 807-2018 para la financiación de proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud, código Colciencias 126780763345 que financió el proyecto de investigación “Determinación de la susceptibilidad genética, daño en el ADN y alteraciones epigenéticas por exposición ocupacional al benceno en trabajadores de la industria del calzado de la ciudad de Bucaramanga (Santander) 2019-2020”, del cual se derivó posteriormente la idea para iniciar la presente revisión de tema.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Cada uno de los autores del texto contribuyó significativamente a su construcción. Julieth Restrepo y Juan Camilo Areiza realizaron la

mayor parte de consulta bibliográfica y redacción; David Velásquez contribuyó con redacción, edición, consulta bibliográfica, compilación y sometimiento, Lina Barrera contribuyó con ideación, redacción, edición y consulta bibliográfica.

CONFLICTO DE INTERESES

Este artículo, así como los autores, no presentan conflicto de intereses

REFERENCIAS

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2016a). *Resumen de la declaración de salud pública: benceno*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_ph3.html
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2016b). *Resumen de la declaración de salud pública: xileno*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_ph71.html
- Aksoy, M., Erdem, S. & DinÇol, G. (1974). Leukemia in Shoe-Workers Exposed Chronically to Benzene. *Blood*, 44(6), 837-841. <https://doi.org/10.1182/blood.V44.6.837.837>
- Alses, M. & Alzeer, S. (2021). Evaluation of some biological parameters of gasoline station attendants in Damascus, Syria. *Helijon*, 7(5), e07056. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07056>
- Amoatey, P., Omidvarborna, H., Baawain, M. S. & Al-Mamun, A. (2018). Indoor air pollution and exposure assessment of the gulf cooperation council countries: A critical review. *Environment International*, 121, 491-506. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.043>
- Aquino, T. D., Zenkner, F. F., Ellwanger, J. H., Prá, D. & Rieger, A. (2016). DNA damage and cytotoxicity in pathology laboratory technicians exposed to organic solvents. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88(1), 227-236. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150194>
- Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., Astray, J., Gil, E., María Pérez-Meixeira, A., De Paz, C., Iriso, A., Cisneros, M., De Santos, A., Arias, P., Carlos Sanz, J., Asensio, Á., Antonio Fernández, M., José González, M., De León, A., Miguel García-Sagredo, J., Pollán, M., López-Abente, G., Frutos García, J. & Martínez, M. (2008). Biomonitoring of exposure to environmental pollutants in newborns and their parents in Madrid, Spain (BioMadrid): Study design and field work results. *Gaceta Sanitaria*, 22(5), 483-491. <https://doi.org/10.11177/13126931>
- Cakmak, S., Cole, C., Hebborn, C., Andrade, J. & Dales, R. (2020). Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study. *Environment International*, 145, 106121. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106121>
- Calera Rubio, A., Roel Valdés, J. M., Casal Lareo, A., Gadea Merino, R. & Rodrigo Cencillo, F. (2005). Riesgo químico laboral: Elementos para un diagnóstico en España. *Revista Española de Salud Pública*, 79(2), 283-295. <https://doi.org/10.1590/S1135-57272005000200014>
- Campo, L., Rossella, F., Mercadante, R. & Fustinoni, S. (2016). Exposure to BTEX and ethers in petrol station attendants and proposal of biological exposure equivalents for urinary benzene and MTBE. *Annals of Occupational Hygiene*, 60(3), 318-333. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev083>
- Cárdenas-Bustamante, O., Varona-Uribe, M., Patiño-Florez, R. I., Groot-Restrepo, H., Sicard-Suárez, D., Tórres-Carvajal, M. M. & Pardo-Pardo, D. (2007). Exposición a solventes orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de fábricas de pinturas en Bogotá. *Revista de Salud Pública*, 9(2). <https://doi.org/10.1590/S0124-00642007000200011>
- Coronas, M. V., Pereira, T. S., Rocha, J. A. V., Lemos, A. T., Fachel, J. M. G., Salvadori, D. M. F. & Vargas, V. M. F. (2009). Genetic biomonitoring of an urban population exposed to mutagenic airborne pollutants. *Environment International*, 35(7), 1023-1029. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.05.001>
- Croute, F., Poinsot, J., Gaubin, Y., Beau, B., Simon, V., Murat, J. C. & Soleilhavoup, J. P. (2002). Volatile organic compounds cytotoxicity and expression of HSP72, HSP90 and GRP78 stress proteins in cultured human cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1591(1-3), 147-155. [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(02\)00271-9](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(02)00271-9)
- Decharat, S. (2014). Hippuric acid levels in paint workers at steel furniture manufacturers in Thailand. *Safety and Health at Work*, 5(4), 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2014.07.006>
- Fuente, A., McPhersonY, B. & Hormazabal, X. (2013). Self-reported hearing performance in workers exposed to solvents. *Revista de Salud Pública*, 47(1), 86-93. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102013000100012>
- Gallego-Díez, M. L., Correa-Ochoa, M. A. & Saldarriaga-Molina, J. C. (2016). Validation of a methodology to determine Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes concentration present in the air and adsorbed in activated charcoal passive samplers by GC/FID chromatography. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 79, 138-149. <https://doi.org/10.17533/udea.redin.n79a13>
- Haines, D. A., Saravanabhan, G., Werry, K. & Khoury, C. (2017). An overview of human biomonitoring of

- environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007–2019. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(2), 13-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.002>
- Haro-García, L. C., González-Bonilla, C. R., Chacón-Salinas, R., Pérez-Lucio, C., Juárez-Pérez, C. A. & Borja-Aburto, V. H. (2008). Exposición ocupacional a mezcla de benceno-tolueno-xileno: Manifestaciones hematoinmunológicas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 44(6), 643-650. <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-medica-del-instituto-mexicano-del-seguro-social/articulo/exposicion-ocupacional-a-mezcla-de-benceno-tolueno-xileno-manifestaciones-hematoinmunologicas>
- Holz, O., Scherer, G., Brodtmeier, S., Koops, F., Warncke, K., Krause, T., Austen, A., Angerer, J., Tricker, A. R. & Adlkofer, F. (1995). Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(6), 420-428. <https://doi.org/10.1136/oem.52.6.420>
- Huang, L., Cheng, H., Ma, S., He, R., Gong, J., Li, G. & An, T. (2021). The exposures and health effects of benzene, toluene and naphthalene for Chinese chefs in multiple cooking styles of kitchens. *Environment International*, 156, 106721. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106721>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (s. f.). *Agents Classified by the IARC Monographs* (Nos. 1-132). <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
- Khoury, C., Werry, K., Haines, D., Walker, M. & Malowany, M. (2018). Human biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009–2013. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(4), 684-696. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.03.003>
- Kim, S., Park, E., Song, S.-H., Lee, C.-W., Kwon, J.-T., Park, E. Y. & Kim, B. (2021). Toluene concentrations in the blood and risk of thyroid cancer among residents living near national industrial complexes in South Korea: A population-based cohort study. *Environment International*, 146, 106304. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106304>
- Laffon, B., Aguilera, F., Ríos-Vázquez, J., García-Lestón, J., Fuchs, D., Valdiglesias, V. & Pásaro, E. (2013). Endocrine and immunological parameters in individuals involved in Prestige spill cleanup tasks seven years after the exposure. *Environment International*, 59, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.05.014>
- Lagorio, S., Tagesson, C., Forastiere, F., Iavarone, I., Axelson, O. & Carere, A. (1994). Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(11), 739-743. <https://doi.org/10.1136/oem.51.11.739>
- Londoño-Velasco, E., Martínez-Perafán, F., Carvajal, S., García-Vallejo, F. & Hoyos-Giraldo, L. S. (2019). Evaluación del daño oxidativo y por metilación del ADN de pintores expuestos ocupacionalmente a solventes orgánicos y pinturas. *Biomédica*, 39(3), 464-477. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4289>
- McNally, K., Sams, C., Loizou, G. D. & Jones, K. (2017). Evidence for non-linear metabolism at low benzene exposures? A reanalysis of data. *Chemico-Biological Interactions*, 278, 256-268. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.09.002>
- Mendoza, A., Gutiérrez, A. A., & Pardo, E. I. (2009). Volatile organic compounds in the downtown area of Mexicali, México during the spring of 2005: Analysis of ambient data and source-receptor modeling. *Atmósfera*, 22(2), 195-217. <https://www.revistascca.unam.mx/atm/index.php/atm/article/view/8624>
- Mitchell, C. (2014). *La OPS/OMS advirtió sobre el riesgo para la salud de la exposición a sustancias químicas cancerígenas en el lugar de trabajo*. World Health Organization. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9504:2014-pahowho-warns-of-health-risks-from-occupational-exposure-to-chemical-carcinogens&Itemid=135&lang=es
- Mora-Barrantes, J. C., Morera Ramos, L., Ulate-Salas, M., Núñez-Agüero, V., Acuña-Salazar, E. & Cordero-Carvajal, M. (2021). Clasificación del riesgo químico de solventes orgánicos mediante la aplicación del método “CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents”. Un caso de estudio en cursos de docencia universitaria de química orgánica y bioquímica. *Revista Tecnología en Marcha*, 35(1), 28-43. <https://doi.org/10.18845/tm.v35i1.5370>
- Moro, A. M., Sauer, E., Brucker, N., Charão, M. F., Gauer, B., Do Nascimento, S. N., Goethel, G., Duarte, M. M. M. F. & Garcia, S. C. (2019). Evaluation of immunological, inflammatory, and oxidative stress biomarkers in gasoline station attendants. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 20(S1), 75. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0355-1>
- Olivero, J., Noguera, K. & Maldonado, W. (2013). Caracterización por cromatografía de gases-espectrometría de masas del thinner comercialmente disponible en la ciudad de Cartagena. *Ciencias de la Salud*, 11(3). <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2806>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *Protección de la salud de los trabajadores* [Digital]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/protecting>

- workers'-health
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pajaro-Castro, N., Caballero-Gallardo, K. & Olivero-Verbel, J. (2014). Identification of volatile organic compounds (VOCs) in plastic products using gas chromatography and mass spectrometry (GC/MS). *Ambiente e Agua - An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, 9(4), 610-620. <https://doi.org/10.4136/ambi-agua.1435>
- Palma, M., Briceño, L., Idrovo, A. J. & Varona, M. (2015). Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pintores de carros de la ciudad de Bogotá. *Biomédica*, 35(2), 66-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2268>
- Rajan, S. T. (2014). Health Hazards of Xylene: A Literature Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), RC01-RC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7544.4079>
- Rana, I., Dahlberg, S., Steinmaus, C. & Zhang, L. (2021). Benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis of human studies. *The Lancet Planetary Health*, 5(9), e633-e643. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00149-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00149-2)
- Rodríguez Padilla, C. (2020). Intoxicación portolueno. *Medicina Legal de Costa Rica*, 37(2), 53-62. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000200053
- Salem, E., El-Garawani, I., Allam, H., El-Aal, B. A. & Hegazy, M. (2018). Genotoxic effects of occupational exposure to benzene in gasoline station workers. *Industrial Health*, 56(2), 132-140. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0126>
- Santiago, F., Alves, G., Otero, U. B., Tabalipa, M. M., Scherrer, L. R., Kosyakova, N., Ornellas, M. H. & Liehr, T. (2014). Monitoring of gas station attendants exposure to benzene, toluene, xylene (BTX) using three-color chromosome painting. *Molecular Cytogenetics*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-15>
- Santiago, F., Lima, S., Pinheiro, T., Silvestre, R. T., Otero, U. B., Tabalipa, M. M., Kosyakova, N., Ornellas, M. H., Liehr, T. & Alves, G. (2017). Benzene poisoning, clinical and blood abnormalities in two Brazilian female gas station attendants: Two case reports. *BMC Research Notes*, 10(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2369-8>
- Santos, M. D. A., Tavora, B. E., Koide, S. & Caldas, E. D. (2013). Human risk assessment of benzene after a gasoline station fuel leak. *Revista de Saúde Pública*, 47(2), 335-344. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004381>
- Schnatter, A. R., Rooseboom, M., Kocabas, N. A., North, C. M., Dalzell, A., Twisk, J., Faulhammer, F., Rushton, E., Boogaard, P. J., Ostapenkaite, V. & Williams, S. D. (2020). Derivation of an occupational exposure limit for benzene using epidemiological study quality assessment tools. *Toxicology Letters*, 334, 117-144. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.05.036>
- Sha, Y., Zhou, W., Yang, Z., Zhu, X., Xiang, Y., Li, T., Zhu, D. & Yang, X. (2014). Changes in poly(ADP-Ribosyl)ation patterns in workers exposed to BTX. *PLoS ONE*, 9(9), e106146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106146>
- Sisto, R., Capone, P., Cerini, L., Sanjust, F., Paci, E., Pigini, D., Gatto, M. P., Gherardi, M., Gordiani, A., L'Episcopo, N., Tranfo, G. & Chiarella, P. (2019). Circulating microRNAs as potential biomarkers of occupational exposure to low dose organic solvents. *Toxicology Reports*, 6, 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.01.001>
- Sisto, R., Capone, P., Cerini, L., Paci, E., Pigini, D., Gherardi, M., Gordiani, A., L'Episcopo, N., Tranfo, G., & Chiarella, P. (2020a). Occupational exposure to volatile organic compounds affects microRNA profiling: Towards the identification of novel biomarkers. *Toxicology Reports*, 7, 700-710. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.05.006>
- Sisto, R., Cavallo, D., Ursini, C. L., Fresegna, A. M., Ciervo, A., Maiello, R., Paci, E., Pigini, D., Gherardi, M., Gordiani, A., L'Episcopo, N., Tranfo, G., Capone, P., Carbonari, D., Balzani, B. & Chiarella, P. (2020b). Direct and oxidative DNA damage in a group of painters exposed to VOCs: Dose-response relationship. *Frontiers in Public Health*, 8, 445. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00445>
- Torres, C. H., Varona, M. E., Lancheros, A., Patiño, R. I. & Groot, H. (2008). Evaluación del daño en el ADN y vigilancia biológica de la exposición laboral a solventes orgánicos, 2006. *Biomédica*, 28(1), 126-138. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i1.115>
- Universidad del Rosario. (2023). *Estadísticas de vigilancia médica para los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno*. Repositorio institucional E-docUR.
- Varona-Uribe, M., Ibáñez-Pinilla, M., Briceno-Ayala, L., Herrera, D., Chuaire-Noack, L., Martínez-Agüero, M., Sánchez Corredor, M. C., Palma-Parra, R., Narvaez, D. & Groot de Restrepo, H. (2020). Biomarkers of susceptibility and effect in car painters exposed to organic solvents. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, 51(1), e3646. <https://doi.org/10.25100/cm.v51i1.3646>
- Vargas Ramos, Y. E., & Marrugo Negrete, J. L. (2014). Exposición a COVs en fábricas de muebles de dos

- poblaciones del norte de Colombia. *Revista de Salud Pública*, 16(6), 834–846. <https://doi.org/10.15446/rsap.v16n6.38585>
- Villalba-Campos, M., Chuaire-Noack, L., Sánchez-Corredor, M. C. & Rondón-Lagos, M. (2016). High chromosomal instability in workers occupationally exposed to solvents and paint removers. *Molecular Cytogenetics*, 9(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0256-6>
- Wang, T. S., Song, B., Sun, Q. H., Lin, Y. X., Sun, Y., Sun, P., Jia, X. D., Au, W. W., Mei, C. H. & Xia, Z. L. (2021). Occupational health risk assessment of benzene, toluene, and xylene in Shanghai. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 34(4), 290-298. <https://doi.org/10.3967/bes2021.038>
- 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. (2016). Oxidative stress and genotoxicity of long-term occupational exposure to low levels of BTEX in gas station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(12), 1212. <https://doi.org/10.3390/ijerph13121212>
- Yin, S. N., Hayes, R. B., Linet, M. S., Li, G. L., Dosemeci, M., Travis, L. B., Zhang, Z. N., Li, D. G., Chow, W. H., Wacholder, S. & Blot, W. J. (1996). An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group. *Environmental Health Perspectives*, 104(6), 1339-1341. <https://doi.org/10.1289/ehp.961041339>
- Zubizarreta Solá, A., Martínez Menéndez, J., Rivas Pérez, P., Gómez Iglesias, S. & Sanz Borrás, A. (2018). Revisión de la literatura sobre efectos nocivos de la exposición laboral a hidrocarburos en trabajadores en ambiente externo. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 64(252), 271-294. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2018000300271&lng=es&tng=es.