



doi: 10.4321/s0465-546x2022000300004

Revisión sistemática

Efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno. Revisión sistemática

Neurological effects in workers exposed to toluene. Systematic review

Susana Alonso-Perarnau¹

Tivisay García-Yáñez²

Mercedes Durán-Pérez¹

Álvaro Andrés-Sanz³

¹Hospital Universitario Clínico San Carlos, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Madrid.

²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Madrid.

³Hospital Universitario de Guadalajara, Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Guadalajara.

Correspondencia

Susana Alonso Perarnau

saperarnau@salud.madrid.org

Recibido: 27.10.2022

Aceptado: 28.11.2022

Publicado: 26.12.2022

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido por igual a la realización de esta revisión.

Financiación

Este trabajo no contó con ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Todos los autores de esta revisión declaran ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en convenio con la Unidad Docente de la Comunidad de Madrid y la Unidad Docente de Castilla la Mancha.

Agradecemos a María del Mar Polo de Santos, jefa de Servicio de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, por su tutorización en esta revisión sistemática.

A su vez, agradecemos a Virginia Jiménez Planet por su asesoramiento a la hora de realizar la búsqueda bibliográfica.

Cómo citar este trabajo

Alonso-Perarnau S, García-Yáñez T, Durán-Pérez M, Andrés-Sanz A. Efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno. Revisión sistemática. Med Segur Trab (Internet). 2022;68(268):171-189. doi: 10.4321/s0465-546x2022000300004

Resumen

Introducción y objetivo: el tolueno es un disolvente orgánico derivado del benceno empleado en diversas industrias, con potenciales efectos nocivos para los trabajadores. Este estudio pretende conocer los posibles efectos neurológicos que presentan los trabajadores expuestos a tolueno.

Material y métodos: revisión sistemática de estudios publicados en inglés y español entre enero/2000-diciembre/2021. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE, WOS, Scopus, Embase, LILACS, IBECs y Cochrane Library. La calidad de los estudios se evaluó mediante la declaración STROBE y el nivel de evidencia mediante los criterios SIGN.

Resultados: Se incluyeron 14 estudios observacionales (calidad entre 13-18, nivel de evidencia entre 2+ y 3). Ocho estudios examinaron síntomas neurológicos inespecíficos y alteraciones del comportamiento encontrando un aumento de síntomas como cefalea, náuseas o vómitos, y una disminución del rendimiento motor y atención en trabajadores expuestos a tolueno ($p < 0,05$). Cuatro estudios examinaron los efectos visuales, encontrando valores de Índice de Confusión de Color (CCI) más elevados en el grupo expuesto ($p < 0,05$). Por último, dos estudios examinaron los efectos del tolueno sobre la audición en co-exposición con ruido, observando en uno de ellos agravamiento de la pérdida auditiva en ambiente ruidoso (concentración media 33-164,6ppm), ($p < 0,001$); mientras que en el otro estudio no se observaron efectos a concentraciones ≤ 50 ppm.

Conclusión: la exposición laboral a tolueno produce efectos neurológicos como síntomas inespecíficos, alteraciones del comportamiento, y efectos en la visión y en la audición. No obstante, es necesario realizar estudios con mejor diseño y calidad metodológica, ajustando factores de confusión y con mayor tamaño muestral.

Palabras clave: tolueno; exposición ocupacional; efectos neurológicos; defectos en la visión del color; pérdida de audición.

Abstract

Introduction and objective: toluene is an organic solvent derived from benzene used in various industries, with potential harmful effects for workers. This study aims to determine the possible neurological effects of workers exposed to toluene.

Material and methods: Systematic review of studies published in English and Spanish between January/2000-December/2021. The databases consulted were MEDLINE, WOS, Scopus, Embase, LILACS, IBECs and Cochrane Library. Study quality was assessed using the STROBE statement and the level of evidence using the SIGN criteria.

Results: 14 observational studies were included (quality between 13-18, level of evidence between 2+ and 3). Eight studies examined non-specific neurological symptoms and behavioral alterations, finding an increase in symptoms such as headache, nausea or vomiting, and a decrease in motor performance and attention in workers exposed to toluene ($p < 0.05$). Four studies examined visual effects, finding higher Color Confusion Index (CCI) values in the exposed group ($p < 0.05$). Finally, two studies examined the effects of toluene on hearing in co-exposure with noise observing in one of them aggravation of hearing loss in noisy environment (mean concentration 33-164.6ppm), ($p < 0.001$); while in the other study no effects were observed at concentrations ≤ 50 ppm.

Conclusion: occupational exposure to toluene produces neurological effects such as nonspecific symptoms, behavioral alterations, and effects on vision and hearing. However, it is necessary to carry out studies with better design and methodological quality, adjusting for confounding factors and with a larger sample size.

Keywords: toluene; occupational exposure; neurological effects; color vision defects; hearing loss.

Introducción

Debido al aumento progresivo de la actividad industrial, el uso de hidrocarburos aromáticos se ha visto incrementado. En la actualidad se emplean como productos puros o mayoritariamente en forma de mezclas⁽¹⁾. Estos compuestos, en concentraciones elevadas o en casos de exposición prolongada representan un riesgo para la salud, por ello se crearon organizaciones como la OIT (Organización Internacional del Trabajo), en la cual se establecen normas y medidas para prevenir lesiones y enfermedades en el ámbito laboral.

Uno de los disolventes más empleado en la industria es el tolueno, también conocido como metilbenceno. El tolueno es un hidrocarburo aromático que forma parte de los compuestos orgánicos volátiles (COVs). Su fórmula molecular es: C₆H₅CH₃ – C₇H₈. Es incoloro e inflamable, por lo que tiene la capacidad de formar mezclas explosivas con el aire. Es soluble en alcohol, benceno y éter, y muy poco soluble en agua⁽²⁾. La forma de contacto más habitual con este disolvente es inhalada o tópica⁽²⁾. La mayor parte de la absorción se produce a nivel pulmonar y tracto gastrointestinal. Se acumula rápidamente en el cerebro y posteriormente se deposita en otros tejidos en función de su contenido lipídico. La principal ruta metabólica del tolueno es su rápida oxidación a ácido benzoico, que se conjuga con glicina formando ácido hipúrico excretándose por vía urinaria. La concentración de ácido hipúrico en orina se ha utilizado como biomarcador de la exposición a tolueno. No obstante, este metabolito aparece en orina en cantidades significativas por otras causas, como la alimentación o el metabolismo fisiológico. Es por ello que, en Europa, este parámetro no puede emplearse para medir exposición a tolueno cuando las concentraciones en aire en el lugar de trabajo son inferiores a 100 ppm (384 mg/mm³)⁽³⁾. Otra manera de medir la exposición a tolueno es la medición de o-cresoles en orina, que tienen una buena correlación con los niveles de exposición⁽³⁾. El procedimiento para la determinación de la concentración de tolueno en el aire presente en el entorno laboral se realiza mediante la captación con un muestreador por difusión, expuesto durante un periodo de tiempo determinado, y su análisis por cromatografía de gases⁽⁴⁾.

Las personas pueden estar expuestas a tolueno en entornos laborales o medioambientales, por vertidos o emisiones en aire, agua o suelo⁽²⁾. Por otro lado, puede existir una exposición deliberada a tolueno mediante la inhalación de pegamentos⁽⁵⁾. En el ámbito laboral se emplea el tolueno como disolvente en la industria de aceites, resinas, lacas, pinturas, barnices, caucho natural y sintético, plantas de impresión de huecograbado, aditivo del petróleo, o como mezcla con otros disolventes⁽³⁾.

El tolueno produce diferentes efectos a nivel de la salud, dependiendo del tiempo y de la concentración de exposición, actuando como depresor del sistema nervioso central (SNC). Como tóxico agudo se asocia con cefalea, mareo, ligera irritación transitoria del tracto respiratorio superior y ocular; y en concentraciones superiores a 800 ppm puede causar irritación inmediata de ojos y tracto respiratorio, somnolencia, mareos, ataxia, incluso coma narcótico⁽³⁾. La inhalación crónica de tolueno afecta principalmente al SNC, sobre todo a la sustancia blanca, causando leucoencefalopatía y psicosis, así como trastornos del comportamiento como son la disminución de la capacidad de memoria, deterioro cognitivo y síntomas depresivos⁽⁵⁾. La Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) de Estados Unidos sugiere que su exposición diaria a largo plazo puede causar también alteración en la visión y en la audición⁽⁶⁾.

En cuanto a los efectos visuales, el tolueno puede producir discromatopsia adquirida, que es una alteración en la percepción de los colores, cuya patogénesis no está completamente definida. Se ha observado que los disolventes orgánicos son responsables de cambios producidos en diferentes partes del sistema visual, incluyendo el cristalino, retina o el nervio óptico⁽⁷⁾.

En cuanto a los efectos auditivos, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo informó del potencial ototóxico que tiene este compuesto y el daño que puede ocasionar en las células ciliadas externas⁽⁸⁾. Además, hay estudios que evidencian un patrón de daño en el órgano de Corti, afectando inicialmente las frecuencias medias y posteriormente las agudas⁽⁹⁾. Otro factor importante es el sinergismo entre el ruido y los disolventes, como el tolueno, cuyo efecto puede aumentar con el ruido incluso a umbrales seguros por debajo de 85 dB establecidos según la normativa⁽⁸⁾.

Además de los efectos a nivel neurológico, se han notificado otros efectos a nivel sistémico como efectos cardiovasculares (sobre todo arritmias), alteraciones hematológicas (leucopenia), alteraciones hepáticas (hepatomegalia) y efectos a nivel renal (acidosis metabólica⁽²⁾).

Debido a los efectos en la salud de relevante importancia que tienen determinados agentes químicos como el tolueno, se hace necesaria la aplicación de normativas para la protección de los trabajadores, como el Real Decreto 374/2001, que tiene por objeto, en el marco de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, “establecer las disposiciones mínimas para la protección de los trabajadores contra los riesgos derivados o que puedan derivarse de la presencia de agentes químicos en el lugar de trabajo o de cualquier actividad con agentes químicos”⁽¹⁰⁾. Para garantizar dicha protección se han establecido niveles de exposición profesional. El valor límite de exposición diaria a tolueno (VLA- ED) es de 50 ppm (192 mg/m³), y su valor de exposición de corta duración (VLA-EC) es de 100 ppm (384 mg/m³). Por otra parte, en España, la comercialización del tolueno está limitada, así como su utilización bajo la orden PRE/2743/2006 de 5 de septiembre, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989 del 10 de noviembre⁽¹¹⁾.

Aunque los efectos del tolueno sobre la salud se conocen a priori, son pocos los estudios que analizan la relación entre la exposición ocupacional a tolueno y sus efectos a largo plazo de manera específica, ya que, en muchos casos, los trabajadores están expuestos a mezclas de distintas sustancias y a diversos factores que influyen en la obtención de resultados claros (edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, enfermedades previas, ruido...). Por todo ello se realiza el presente estudio que pretende recoger los efectos neurológicos de la exposición laboral a tolueno que existen actualmente en la literatura científica.

Métodos

Búsqueda bibliográfica

Con el fin de localizar la mejor evidencia científica disponible, se consultaron las principales fuentes de información relacionadas con ciencias de la salud. Dicha búsqueda, se realizó en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Library, WOS, SCOPUS, IBECs y LILACS.

Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada, adaptando cada término al tesoro propio de cada base. Para la búsqueda, se emplearon los descriptores y ecuaciones que se recogen en el Anexo I. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados, para localizar estudios no identificados con la búsqueda electrónica. Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero (versión 5.0).

Criterios de inclusión

La recuperación de estudios que relacionaban la exposición ocupacional a tolueno con síntomas neurológicos se realizó de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- Población: hombres y mujeres trabajadoras
- Intervención: exposición laboral a tolueno
- Medidas de resultado: efectos neurológicos producidos por la exposición a tolueno evaluados con distintas herramientas de medida (Tabla 1):
 - a. Síntomas neurológicos inespecíficos y alteraciones del comportamiento: cuestionario EURO-QUEST, test EURONES, batería de prueba neuromotoras.
 - b. Efectos en la visión: Test de Lanthony D-15 desaturado, índice CCI, índice TOTCI.
 - c. Efectos en la audición: audiometría de tonos puros.
- Idioma: estudios en inglés y español
- Fecha de publicación: entre enero de 2000 a diciembre de 2021

Criterios de exclusión

- Estudios con información de mezcla de disolventes sin resultados aislados de tolueno.
- Estudios sin distinción entre exposición ocupacional y no ocupacional.
- Estudios realizados en población general (no en el ámbito laboral).
- Estudios a propósito de un caso, revisiones narrativas, cartas al director y artículos de opinión.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores.

Tabla 1: Herramientas de medida utilizadas en los estudios

	HERRAMIENTAS DE MEDIDA	DESCRIPCIÓN
a)	EUROQUEST (Cuestionario)	Mide síntomas inespecíficos como: neurológicos periféricos y cerebelosos, afectivos y cognitivos, de ansiedad, evaluación subjetiva de salud e irritación de mucosas.
	EURONES (Test psicométrico)	<p>Aborda una amplia gama de funciones neuroconductuales como la atención, el aprendizaje, el control, la memoria visual a corto plazo y de trabajo, el rendimiento de la destreza manual y el nivel de vocabulario.</p> <p>Las pruebas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Digit Span Forward (DSF)/Digit Span Backwards (DSB): mide la memoria a corto plazo y la atención, mediante el cálculo de retención de dígitos hacia delante y hacia atrás. A mayor puntuación indica mejor memoria a corto plazo y atención. -Finger tapping (FT): mide la velocidad motora evaluando el número de veces que los sujetos pueden pulsar una tecla utilizando el dedo índice de su mano dominante y no dominante. A mayor número de pulsaciones de las teclas, la destreza será mejor. -Symbol Digit (SD): mide el tiempo en milisegundos (ms) que se tarda en convertir símbolos con forma de figuras geométricas en números, según una clave establecida. A mayor tiempo indica mayor lentitud motora y disminución de la atención. -Simple Reaction Time (SRT): mide el tiempo de respuesta motora ante un estímulo visual. A mayor tiempo de respuesta indica menor capacidad de reacción. -Selective Attention Test (SAT): mide el tiempo de latencia de discriminación de estímulos visuales relevantes frente a otros irrelevantes presentados en un mismo campo visual. A mayor velocidad de respuesta indica mejor capacidad de atención. -Switching Attention: mide la velocidad de respuesta y la atención. Se realiza mediante 3 pruebas de dificultad creciente, en las cuales el paciente debe reaccionar ante estímulos cambiantes presentados en una pantalla (lado izquierdo/derecho combinado con flechas y cuadrados). A mayor puntuación indica mejor nivel de atención y de velocidad de respuesta.
	Batería de pruebas neuromotoras	Calcula los siguientes parámetros de balanceo, con los ojos abiertos y cerrados: balanceo transversal (mm), balanceo sagital (mm) y área de balanceo (mm ²). También calcula los cocientes de Romberg para las oscilaciones transversales y sagitales, y el área de oscilación. El análisis de la frecuencia de la intensidad del temblor de cada mano se realiza con el método de la transformada rápida de Fourier. A mayor número y área de balanceo indica peor equilibrio. A mayor frecuencia (Hz) indica un aumento de la intensidad del temblor.

	HERRAMIENTAS DE MEDIDA	DESCRIPCIÓN
b)	Test de Lanthony D-15 desaturado	Test utilizado para evaluar la posible presencia de discromatopsia adquirida. Son 15 fichas que se ordenan de mayor a menor según la tonalidad del color. Las fichas de esta prueba tienen mayor desaturación (poseen un tono más claro), por lo que permite al evaluador determinar si el sujeto tiene o no la capacidad de discriminar entre variaciones sutiles de color, y, por lo tanto, puede identificar grados más bajos de discromatopsia que no puedan ser reconocidos por otras pruebas (ej: Farnsworth). Posteriormente, según los resultados obtenidos se calcula el Índice de Confusión de Color (CCI). Si el orden de las fichas es correcto, el CCI es igual a 1, y aumenta su valor a mayor número de errores que se hayan realizado ordenando dichas fichas.
	Índice de Confusión de Color (CCI)	Índice de valoración cuantitativa de la capacidad de discriminación del color. El resultado perfecto (sin errores) es = 1. Los errores aumentan el valor, por lo que, a mayor CCI, existen mayores errores en la visión del color.
	Índice de Confusión Total (TOTCI)	Índice de valoración cuantitativa de la visión del color que tiene la misma interpretación que el CCI.
c)	Audiometría de tonos puros	Método de exploración que permite cuantificar las pérdidas auditivas para las distintas frecuencias. A través de la audiometría se determina la intensidad mínima a la que el trabajador percibe el tono puro para la frecuencia estudiada (umbral auditivo). Esta prueba se representa mediante un gráfico en el que las frecuencias (Hz) se colocan en el eje horizontal y la intensidad (dB) en el eje vertical.

Identificación, selección y revisión de estudios

Los estudios fueron identificados, seleccionados y revisados por cada miembro del equipo investigador de forma independiente. Se realizó una primera selección de estudios mediante lectura de título y resumen. Los artículos que cumplían los criterios de inclusión se revisaron a texto completo, obteniéndose a través de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del Instituto Carlos III, y de las bibliotecas de los siguientes hospitales: Hospital Universitario Clínico San Carlos, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Hospital Universitario de Guadalajara. Las dudas sobre los artículos a incluir se resolvieron por consenso entre los miembros del equipo de investigación.

Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la lista de verificación de la declaración STROBE (Strengthening the reporting of Observational studies in Epidemiology)⁽¹²⁾ (Anexo II). Este documento consiste en una lista de 22 ítems que tienen relación con las secciones de un artículo (título, resumen, introducción, metodología, resultados y discusión); y están desarrollados para ayudar a la redacción de los artículos y a que éstos sean evaluados de forma crítica por los lectores.

El nivel de evidencia de los estudios se definió de acuerdo a los criterios SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁽¹³⁾ (Anexo III). Estos criterios, otorgan una puntuación en función del diseño de cada estudio, siendo el nivel de evidencia más alto el correspondiente a los metaanálisis de gran calidad y revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (nivel 1++), y el más bajo el correspondientes a las opiniones de expertos (nivel 4).

Resultados y discusión

Resultados de la búsqueda bibliográfica

En una primera fase se identificaron un total de 333 referencias, de las cuales 332 se obtuvieron a través de búsquedas en diferentes bases de datos y 1 referencia mediante búsqueda manual (Tabla 2). Tras eliminar las 60 referencias duplicadas se recuperaron 273 registros para revisar por título y resumen. Se descartaron 253 artículos tras aplicar criterios de inclusión y exclusión. El número de artículos a re-

visar a texto completo fue de 20, de los cuales se excluyeron 6 artículos (2 metaanálisis^(14,15) y 4 revisiones sistemáticas⁽¹⁶⁻¹⁹⁾). Finalmente se incluyeron 14 artículos: 10 estudios de cohortes prospectivos⁽²⁰⁻²⁹⁾ y 4 descriptivos transversales⁽³⁰⁻³³⁾ (Figura 1).

Tabla 2: Bases de datos, artículos recuperados y seleccionados

BASES DE DATOS	ARTÍCULOS RECUPERADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	128	10
EMBASE	68	3
COCHRANE Library	1	0
WOS	90	0
SCOPUS	32	0
IBECS	1	0
LILACS	12	0
Búsqueda Manual	1	1
TOTAL	333	14

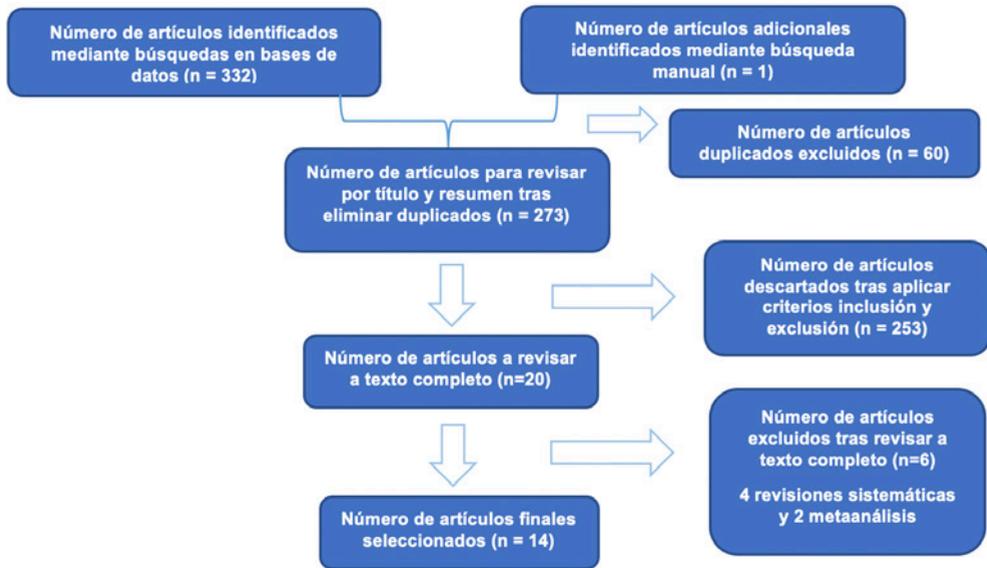


Figura 1: Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo). Fuente: declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)⁽³⁴⁾

Características generales de los estudios incluidos

La tabla 3 recoge las características generales de los estudios incluidos en la revisión. Los trabajadores pertenecían a diferentes tipos de industrias, entre las que destacan las plantas de impresión (9 estu-

dios^(20,21,24,26-31)). La muestra total de los 14 estudios incluidos en la revisión fue de 2087 trabajadores (expuestos y no expuestos). En algunos estudios, dicha muestra se clasificó en diferentes subgrupos en función de determinados criterios, como la duración e intensidad de la exposición a tolueno o el lugar del puesto de trabajo. Un total de 10 estudios recogieron el sexo de los trabajadores que eran sobre todo hombres (en 5 estudios solo participaron hombres^(26,28,29,31,33)).

Tabla 3: Características generales de los estudios incluidos

	AUTOR, AÑO, PAÍS	DISEÑO	LUGAR DE TRABAJO	MUESTRA (n)	SEXO	EDAD (MEDIA ± DE) EN AÑOS
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS INESPECÍFICOS Y ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO	Kiesswetter et al ⁽²⁰⁾ , 2000 Alemania	Cohortes prospectivo	Planta de impresión de huecograbado	n total = 333 al inicio del estudio/n = 278 al final del estudio En 2 subgrupos en función de la intensidad de la exposición: baja (operarios), alta (impresores)	—	38,4 ± 9,5
	Deschamps et al ⁽²¹⁾ , 2001 Francia	Cohortes prospectivo	Planta de impresión, fábrica de lavado de juntas y laboratorio de patología	n total = 133 72 expuestos y 61 no expuestos	- Expuestos: 42 hombres, 30 mujeres - No expuestos: sin datos	- Expuestos: 43,8 ± 1 - No expuestos: 42,9 ± 1,3
	Chouamière et al ⁽²²⁾ , 2002 Francia	Transversal	Planta de impresión	n total = 128 119 expuestos y 9 no expuestos	114 hombres y 14 mujeres	38,5 ± 9
	Tanaka et al ⁽²³⁾ , 2003 Japón	Cohortes prospectivo	2 fábricas químicas de lacas	n total = 29 20 expuestos y 9 no expuestos	- Expuestos: 12 hombres, 8 mujeres - No expuestos: 3 hombres, 6 mujeres	- Expuestos: 43,8 - No expuestos: 44,7
	Iwata et al ⁽²⁴⁾ , 2005 Japón	Cohortes prospectivo	Fábricas de construcción	n total = 97 62 expuestos y 35 no expuestos	- Expuestos: 33 hombres, 29 mujeres - No expuestos: 14 hombres, 21 mujeres	- Expuestos: 44 ± 12 en hombres y 52 ± 9 en mujeres - No expuestos: 49 ± 9 en hombres y 52 ± 4 en mujeres
	Kang et al ⁽²⁵⁾ , 2005 Corea	Transversal	3 fábricas: petróleo, huecograbado, fabricación de barcos	n total = 54, en 3 subgrupos en función de la intensidad de la exposición: Baja exposición: 21 Moderada exposición: 13 Alta exposición: 20	Hombres	35,3 ± 7,96
	Seeber et al ⁽²⁶⁾ , 2005 Alemania	Cohortes prospectivo	Planta de impresión	n total = 192, en 2 subgrupos en función de la intensidad de la exposición: Baja exposición: 86 Alta exposición: 106	—	37,5 ± 9,3
	Decharat ⁽²⁷⁾ , 2014 Tailandia	Transversal	Fábricas de pintura	n total = 174 87 expuestos y 87 no expuestos	- Expuestos: 53 hombres, 34 mujeres - No expuestos: 53 hombres, 34 mujeres	- Expuestos 66,7% (rango entre 20-34) - No expuestos 69% (rango entre 20-34)
	Cavalleri et al ⁽²⁸⁾ , 2000 Italia	Cohortes prospectivo	Fábrica de caucho	n total = 49 33 expuestos y 16 no expuestos	—	- Expuestos: 36,7 ± 8,6 - No expuestos: 33,5 ± 4,5
	EFECTOS EN LA VISIÓN	Campagna et al ⁽²⁹⁾ , 2001 Francia	Cohortes prospectivo	Planta de impresión de huecograbado	n total = 125 106 expuestos: 72 expuestos directamente y 34 indirectamente 19 no expuestos	Hombres
Schäper et al ⁽³⁰⁾ , 2004 Alemania		Cohortes prospectivo	Plantas de impresión de huecograbado	n total = 162, en 4 subgrupos según duración e intensidad de la exposición - Corta-Baja: 41 - Larga-Baja: 28 - Corta-Alta: 54 - Larga-Alta: 39	—	- Corta-Baja: 34,8 ± 6,7 - Larga-Baja: 46,32 ± 6,78 - Corta-Alta: 32,43 ± 7,25 - Larga-Alta: 43,97 ± 7,70
Muttray et al ⁽³¹⁾ , 2019 Alemania		Cohortes prospectivo	Plantas de impresión de huecograbado	n total = 102 51 expuestos, en 2 subgrupos: impresores, y APE; y 51 no expuestos	Hombres	- Expuestos: 35,9 ± 10 - No expuestos: 36,3 ± 10,3
Chang et al ⁽³²⁾ , 2006 Taiwán		Transversal	Fábrica de materiales adhesivos	n total = 176, en 3 subgrupos - 58 expuestos al ruido - 58 expuestos al ruido y tolueno - 60 no expuestos	Hombres	40
Schäper et al ⁽³³⁾ , 2008 Alemania		Cohortes prospectivo	Planta de impresión de huecograbado	n total = 333, en 4 subgrupos según duración e intensidad de la exposición de tolueno y ruido - Corta-Baja: 86 - Larga-Baja: 66 - Corta-Alta: 90 - Larga-Alta: 91	Hombres	- Corta-Baja: 32,9 ± 8,0 - Larga-Baja: 45,4 ± 6,7 - Corta-Alta: 32,1 ± 9,4 - Larga-Alta: 43,7 ± 7,5

DE: desviación estándar; APE: asistentes permanentemente expuestos

Resultados clínicos

Resultados relacionados con síntomas neurológicos inespecíficos y alteraciones del comportamiento

Un total de 8 estudios evaluó los efectos de la exposición laboral a tolueno sobre la aparición de síntomas neurológicos inespecíficos y alteraciones del comportamiento en los trabajadores, 5 de los cuales se centraron en las funciones neuroconductuales^(20,21,24,30,31) y 3 en los síntomas neurológicos inespecíficos^(22,23,32) (Tabla 4).

Respecto a las alteraciones del comportamiento, 2 de los 5 estudios encontraron resultados inesperados a favor del grupo expuesto^(20,21). Así, en el estudio de Deschamps et al.⁽²¹⁾, los trabajadores expuestos tuvieron mejores puntuaciones en las pruebas de vocabulario (expuestos: 21±0,6 vs. no expuestos: 19±0,8; p<0,05); y en el de Kiesswetter et al.⁽²⁰⁾, los trabajadores expuestos a mayor concentración de tolueno y con mayor edad obtuvieron mejores resultados en los test psicométricos SRT (p=0,039) y Switching Attention (p=0,04) sin tener en cuenta el cofactor inteligencia verbal. Al ajustar por este cofactor, el test Switching attention dejó de ser significativo (p=0,058). Este hecho coincide con lo encontrado por Meyer Baron et al.⁽¹⁴⁾, que sugiere que, cuando se investiga la exposición a tolueno, se deberían homogenizar los grupos de estudio de acuerdo a la inteligencia y los antecedentes culturales, y que sería necesario realizar futuras investigaciones en las que se tuvieran en cuenta estos factores de

confusión. 1 estudio no encontró diferencias en el comportamiento entre los dos grupos analizados (alta y baja exposición) ($p > 0,05$)⁽²⁴⁾; 1 estudio encontró un empeoramiento en la memoria a corto plazo y en la atención de los trabajadores expuestos incluso a bajas concentraciones de tolueno (0-27 ppm) (descenso de las puntuaciones en los test DSF, $p = 0,04$; y DSB, $p = 0,01$)⁽³⁰⁾; y 1 estudio encontró que, los trabajadores con alta exposición (70-80ppm), experimentaron un descenso en la velocidad motora (FT, $p = 0,002$), y un aumento del tiempo de latencia para discriminar estímulos visuales relevantes (SAT, $p = 0,000$)⁽³¹⁾.

Respecto a los síntomas neurológicos inespecíficos, 1 estudio encontró relación entre exposición a tolueno y deterioro de las funciones neuromotoras de acuerdo a las medidas de balanceo postural y temblor ($p < 0,005$)⁽²³⁾. Los otros 2 estudios utilizaron el ácido hipúrico en orina como método para medir la exposición a tolueno, encontrando correlación positiva entre ambos ($p < 0,01$)^{(22),(32)}. Así, el estudio de Tanaka et al.⁽²²⁾ recogió, en el grupo de trabajadores expuestos, síntomas inespecíficos generales (prurito naso-ocular, tos, dolor abdominal, hemorragia gingival, entre otros) durante y fuera del trabajo ($p < 0,0001$), y síntomas neurológicos inespecíficos (cefalea, náuseas, vómitos, espasmos, ansiedad, insomnio, entre otros) fuera del trabajo ($p < 0,05$). Por otra parte, el estudio de Decharat et al.⁽³²⁾ encontró correlación positiva entre niveles elevados de ácido hipúrico en orina y los siguientes síntomas neurológicos inespecíficos: cefalea, mareo, náuseas y espasmos musculares ($p < 0,001$). No obstante, habría que considerar que, como se ha comentado anteriormente, el ácido hipúrico en orina es un biomarcador que se correlaciona con los niveles altos de exposición a tolueno, pero actualmente parece no ser adecuado como estimador de la relación exposición-respuesta o de las alteraciones del sistema nervioso, debido a que la concentración de tolueno en el lugar de trabajo está disminuyendo gracias a la mejora de las condiciones de los entornos laborales (sistemas de ventilación, EPIs,...)⁽²²⁾.

Resultados relacionados con efectos en la visión

Un total de 4 estudios⁽²⁵⁻²⁸⁾ evaluó los efectos de la exposición a tolueno sobre la aparición de efectos nocivos en la visión de los trabajadores, en concreto, sobre la alteración de la visión del color (discromatopsia) (Tabla 5). Los 4 estudios utilizaron métodos de evaluación cualitativos (test de Lanthony D-15 desaturado) y cuantitativos (Índice de Confusión de Color (CCI)). El estudio de Cavalleri et al.⁽²⁵⁾ utilizó, además, el Índice de Confusión Total (TOTCI). La concentración de tolueno fue < 50 ppm en 3 estudios⁽²⁵⁻²⁷⁾, límite establecido en la normativa vigente⁽¹⁰⁾; mientras que en 1 estudio en el que la muestra se dividió en subgrupos, en el denominado “asistentes permanentemente expuestos” (APE) la concentración media fue de 65 ppm⁽²⁸⁾.

Respecto a los efectos en la visión, 1 estudio encontró que en el grupo de expuestos se cometieron mayor cantidad de errores en cuanto a la discriminación del color (CCI expuestos=1,29 vs. no expuestos=1,1; $p < 0,01$) (TOTCI expuestos=1,49 vs. no expuestos=1,16; $p < 0,001$)⁽²⁵⁾. Igualmente, otro estudio⁽²⁶⁾ observó que los trabajadores con exposición directa o indirecta discriminaban peor el color que los no expuestos (CCI 1,23 vs. 1,19 vs. 1,08; $p < 0,05$), y la prevalencia de discromatopsia fue mayor en los expuestos directa (52%) e indirectamente (56%) que entre los no expuestos (21%). Los odds ratios (OR) de discromatopsia adquirida fueron significativos para la exposición actual (en el tiempo de duración del estudio) a tolueno en el aire (OR=1,27; IC95%: 1,02-1,58), y para la exposición acumulada a tolueno (OR=1,21; IC95%: 1,04-1,39), es decir, que se produce discromatopsia tanto en los trabajadores que están actualmente expuestos a tolueno, como en los que han tenido exposición acumulada al mismo.

Sin embargo, 1 estudio⁽²⁷⁾ en el que establecieron valores individuales de CCI que se transformaron logarítmicamente y se analizaron en conjunto en un modelo global con métodos de medidas repetidas ANCOVA, observó que ni la concentración de tolueno ni la intensidad de la exposición afectaron significativamente a la visión de los trabajadores (P valor=0,885 intensidad tolueno; P valor=0,208 duración de la exposición). Por último, Muttray et al.⁽²⁸⁾ elaboraron dos mediciones del CCI, y observaron que el CCI global del grupo de trabajadores expuestos no obtuvo peores resultados que los no expuestos: 1ª medición (1,06 vs. 1,04); 2ª medición (1,0 vs. 1,0); ($p > 0,05$). Sin embargo, en cuanto a los subgrupos, se observó que en el grupo de mayor exposición (APE) obtuvo peores resultados de CCI: APE vs. no expuestos: 1ª medición (1,08 vs. 1,02; $p < 0,02$) 2ª medición (1,08 vs. 1,0; $p < 0,05$).

Algunos autores se plantean si la concentración límite de tolueno de 50ppm es suficiente para proteger a los trabajadores de los efectos tóxicos sobre la visión del color. Así, 2 de los estudios incluidos en esta revisión se plantearon la duda^(25,26), mientras 2 estudios mantienen que esa concentración es adecuada ya que las alteraciones se producen en aquellos trabajadores expuestos a concentraciones >50ppm^(27,28). Hay que destacar que en 2 estudios^(25,28) la discromatopsia se dio de forma subclínica, es decir, los trabajadores no eran conscientes de la pérdida en la visión del color.

Otro aspecto estudiado en los estudios de Cavalleri et al.⁽²⁵⁾ y Campagna et al.⁽²⁶⁾ fue si existía una correlación positiva entre los niveles de exposición y los valores de CCI, es decir, que se produzca una pérdida progresiva de la visión del color a medida que la exposición a tolueno es continuada. Esta hipótesis se abordó realizando el cálculo de la exposición acumulada (CumExp) a tolueno de los trabajadores, y Cavalleri et al.⁽²⁵⁾ determinaron que ambos, CCI y TOTCI, se correlacionaban con este parámetro (CCI $p=0,003$; TOTCI $p=0,0003$).

La alteración en la visión del color o discromatopsia, de acuerdo a la clasificación de Verriest⁽³⁵⁾ y al rango cromático afectado, se clasifica en 3 tipos: tipo I (rango rojo-verde), tipo III (rango amarillo-azul), y tipo II (combinación entre tipo I y III). El estudio de Campagna et al.⁽²⁶⁾ encontró que el 48% de los participantes presentaban discromatopsia, principalmente tipo III, (tipo I: 4%, tipo II: 4%, tipo III: 40%). Igualmente, en Muttray et al.⁽²⁸⁾ la mayor parte de errores en los APE se produjeron en el rango azul-amarillo (tipo III).

Los estudios incluidos refieren que la patogénesis de la discromatopsia adquirida no está del todo clara. En la mayoría se afecta el rango cromático azul-amarillo, un efecto así en ese rango de colores sugiere que la localización de la lesión esté en la retina (Regla de Kollner). Cavalleri et al.⁽²⁵⁾ y Campagna et al.⁽²⁶⁾ refieren que la discromatopsia tipo III refleja posibles cambios en las capas externas de la retina. Muttray et al.⁽²⁸⁾ informan que existen estudios que sugieren que el efecto tóxico del tolueno existente en personas con un gran abuso de esta sustancia (ej: inhalación de pegamento) puede producirse en cualquier parte de la vía visual, incluyendo la parte distal y el epitelio pigmentario de la retina^(36,37) y concluyen que un efecto tóxico del tolueno en la retina parece posible, pero esta hipótesis no puede ser probada en base a los datos disponibles.

Finalmente, es posible que, en los resultados de los estudios incluidos en la revisión, existan factores de confusión como la edad, el consumo de alcohol y tabaco, la cualificación del puesto de trabajo, etc. En este sentido, 2 estudios^(25,26) no encontraron asociación entre pérdida de visión del color y edad; sin embargo, 1 estudio⁽²⁷⁾ encontró asociación entre edad y cualificación requerida del puesto de trabajo (a mayor edad mayor valor de CCI ($p=0,000$), y a mayor cualificación en el puesto de trabajo menor valor de CCI ($p=0,015$)).

Resultados relacionados con efectos en la audición

Un total de 2 estudios^(29,33) evaluó los efectos de la exposición a tolueno sobre la aparición de efectos nocivos en la audición de los trabajadores, ambos en co-exposición con ruido (Tabla 6). Los 2 estudios evaluaron la pérdida de audición mediante audiometría de tonos puros, y uno de ellos, además, empleó otoscopia y timpanometría⁽³³⁾.

El primer estudio⁽³³⁾ evaluó los efectos auditivos en 3 grupos (grupo I: tolueno más ruido, grupo II: solo ruido, y grupo III: no expuestos). La prevalencia de pérdida auditiva con intensidad de ruido ≥ 25 dB, al incluir el tono puro de frecuencia 0,5kHz, fue mayor en el grupo I (86,2%) con respecto a los grupos II (44,8%) y III (5,0 %) ($p<0,001$). Cuando se excluyeron los 0,5kHz de frecuencia de la estimación, la prevalencia de pérdida auditiva fue 67,2% en grupo I, 32,8% en grupo II y 8,3% en grupo III, ($p<0,001$). Los OR generales en los que se incluyó los 0,5kHz de frecuencia de la estimación, evidenciaron que el riesgo de pérdida auditiva potenciado por tolueno y ruido fue mayor que el riesgo provocado solo por el ruido (OR=140, IC95%: 32,1-608 vs. OR=12,8, IC95%: 3,4-47,6, respectivamente). Además, las magnitudes del efecto ototóxico del tolueno fueron diferentes para varias frecuencias de tonos puros, afectándose principalmente las frecuencias más bajas. Por lo tanto, es relevante tomar en cuenta que la exposición simultánea a tolueno y ruido podría agravar la pérdida auditiva de los trabajadores.

El segundo estudio⁽²⁹⁾ encontró que la edad fue el único factor que elevó de forma significativa el riesgo de pérdida auditiva bilateral de alta frecuencia (OR=1,14 IC95%: 1,05-1,24). Sin embargo, ni la intensidad de la exposición a tolueno (OR=1, IC95%: 0,96-1,04) ni la duración de la exposición a tolueno (OR=1,02 IC95%: 0,95-1,10) ni la intensidad de exposición a ruido (OR=0,99 IC95%: 0,98-1,01) contribuyeron de forma significativa a la pérdida de audición de alta frecuencia. Es posible que para que se produzca una pérdida de audición debida a la exposición de tolueno más ruido se requieran dosis superiores a 50 ppm.

En relación con la audición, un estudio de revisión⁽¹⁸⁾ señaló que los estudios epidemiológicos disponibles no permiten establecer una clara relación dosis-respuesta y su efecto, a pesar de que la ototoxicidad en estudios experimentales en ratas esté demostrada. Por lo cual, son necesarios más estudios que permitan caracterizar claramente los límites de exposición a tolueno, los efectos en sus concentraciones picos, así como las medidas necesarias para una adecuada vigilancia médica. Por otra parte, existen factores añadidos en el entorno laboral que pueden interactuar (como la presencia de agentes químicos o de ruido) que hacen difícil generalizar los resultados. Es frecuente que los trabajadores industriales estén expuestos al ruido, lo que dificulta determinar la causa de la pérdida auditiva ya sea por exposiciones previas, laborales o no, debido a que en ocasiones se desestima. Finalmente, se sugiere que los trabajadores tienen mayor riesgo de pérdida auditiva cuando se encuentran expuestos simultáneamente a tolueno y ruido, en comparación con la exposición a ruido exclusivamente. Sin embargo, esta co-exposición se debe seguir estudiando.

Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia

La calidad metodológica de los 14 estudios observacionales incluidos se analizó mediante la lista de 22 ítems de verificación de la declaración STROBE⁽¹²⁾. La calidad osciló entre 13 y 18. El nivel de evidencia se evaluó de acuerdo a los criterios SIGN⁽¹³⁾. Un total de nueve estudios⁽²⁰⁻²⁸⁾ alcanzaron un nivel de evidencia 2+ que corresponde a estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal. Un estudio⁽²⁹⁾ alcanzó un nivel de evidencia 2- que corresponde a estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo. Por último, cuatro estudios⁽³⁰⁻³³⁾ alcanzaron un nivel de evidencia 3, que corresponde a estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. Los estudios revisados presentaron una calidad metodológica y un nivel de evidencia limitados, hecho que hace que los resultados obtenidos no puedan considerarse concluyentes.

Limitaciones de la revisión

Para realizar esta revisión sistemática se decidió incluir los estudios publicados desde el año 2000 para disponer de la evidencia científica más reciente. No se encontraron ensayos clínicos, considerados los estudios con mayor nivel de evidencia, sino únicamente estudios observacionales (cohortes prospectivos y transversales). Es por ello por lo que esta revisión presenta las limitaciones típicas de este tipo de estudios que aportan un nivel de evidencia limitado y no permiten establecer conclusiones definitivas. Entre otros aspectos, los tamaños muestrales de los estudios fueron relativamente pequeños, en general no se describieron posibles pérdidas en el seguimiento, y la mayoría de los participantes fueron hombres. Además, de acuerdo con los criterios de inclusión considerados, se pretendió analizar exclusivamente el efecto del tolueno, por lo que se excluyeron estudios en los que formaba parte de una mezcla de disolventes y es posible que algún estudio con datos interesantes no haya sido incluido.

En la evaluación de los efectos de tolueno sobre la audición nos encontramos con un factor de confusión a destacar, el ruido, ya que intrínsecamente puede producir daño en la audición por sí mismo. Además, el ruido se encuentra presente en casi todos los entornos laborales en los que se trabaja con tolueno. Es por ello por lo que no es fácil individualizar los efectos ototóxicos de cada uno de los componentes y, además, podría haber un efecto sinérgico entre ambos. Otros posibles factores de confusión serían el consumo de alcohol, tabaco, la edad o el coeficiente intelectual.

Por último, existen diferentes formas de medir la concentración de tolueno en el lugar de trabajo, y se utilizan diferentes herramientas para medir sus efectos (escalas, cuestionarios...) que varían de unos estudios a otros. Todo ello podría limitar la validez de los resultados.

Tabla 4. Resultados relacionados con síntomas neurológicos inespecíficos y alteraciones del comportamiento

AUTOR Y AÑO	CONCENTRACIÓN DE TOLUENO EN EL AIRE	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (MEDIA ± DE) EN AÑOS	MÉTODOS PARA EVALUAR LA EXPOSICIÓN AL TOLUENO	EFFECTOS EVALUADOS	MÉTODOS PARA EVALUAR LOS EFFECTOS	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA	STROBE
Descamps et al ¹⁰¹ , 2001	9-467 ppm	13,9 ± 0,9	· Muestreo en aire ambiental · Muestreadores pasivos individuales	· Funciones neuroconductuales · Muestreadores pasivos individuales · Síntomas inespecíficos generales (en los que se incluyen síntomas neurológicos)	EURONES EUROQUEST	Prueba de vocabulario (p<0,05) - Expuestos: 21 ± 0,6 - No expuestos: 19 ± 0,8 Irritación de mucosas (p<0,005) - Expuestos: 1,54 ± 0,007 - No expuestos: 1,37 ± 0,006	2+	16
Kiesewetter et al ¹⁰² , 2000	· Baja: 7-17ppm (operarios) · Alta: 35-62 ppm (impresores)	13,4 ± 9,3	Muestreo en aire ambiental	Funciones neuroconductuales	EURONES	Resultados ajustados por edad y exposición en función del cofactor inteligencia verbal: · Sin cofactor: - Simple Reaction Time (SRT): 2,23 (p=0,039) - Symbol Digit (SD): 1,18 (p=0,304) - Switching attention: 2,15 (p=0,04) · Con cofactor: - SRT: 2,29 (p=0,034) - SD: 0,89 (p=0,528) - Switching attention: 1,58 (p=0,058)	2+	17
Seeber et al ¹⁰³ , 2005	· Baja 3 ppm · Alta 26 ppm	-	Muestreo en aire ambiental	Funciones neuroconductuales	EURONES	Baja exposición vs Alta exposición: - Symbol Digit (SD): (p=0,35) OR=0,604 IC (0,21-1,75) - Switching attention: (p=0,30) OR=0,669 IC (0,31-1,44) - Simple Reaction Time (SRT): (p=0,20) OR= 0,385 IC (0,09-1,67) - Finger Tapping (FT): (p=0,39) OR= 2,734 IC (0,49-15,0)	2+	16
Chouanere et al ¹⁰⁴ , 2002	0-27 ppm	14 ± 10	Muestreo en aire ambiental	· Funciones neuroconductuales · Síntomas inespecíficos generales (en los que se incluyen síntomas neurológicos)	EURONES	· Digit Span Forward (DSF): descenso de 1 punto por cada 40 ppm, (p=0,04) · Digit Span Backwards (DSB): descenso de 1 punto por cada 25 ppm, (p=0,01)	3	18
Kang et al ¹⁰⁵ , 2005	· Baja (<10 ppm) · Moderada (10-30 ppm) · Alta (70-80 ppm)	8,25	Muestreo en aire ambiental	Funciones neuroconductuales	EURONES	· Finger Tapping (FT), (p=0,002) - Baja exposición: 123 ± 30,5 - Moderada exposición: 109 ± 15,7 - Alta exposición: 104 ± 15,8 · Selective Attention Test (SAT) (p=0,000) - Baja exposición: 192 ± 54,3 - Moderada exposición: 164 ± 38,6 - Alta exposición: 268 ± 75,8	3	13
Iwata et al ¹⁰⁶ , 2005	0,02-8,7 ppm	12	Muestreadores pasivos individuales	Funciones neuromotoras medidas por el balanceo postural y el temblor	Batería de pruebas neuromotoras	Alteración de las pruebas neuromotoras en relación específica con el tolueno (p=0,05) medidas mediante coeficientes de regresión estandarizados: - Balanceo transversal con ojos abiertos: 0,367 - Balanceo sagital con los ojos abiertos: 0,395 - Intensidad del temblor a 10,0-13,5 Hz: 0,413	2+	18
Tanaka et al ¹⁰⁷ , 2003	15,3-31,4 ppm	12,6	· Tubo de detección de gas tolueno · Concentración ácido hipúrico en orina	· Síntomas inespecíficos generales durante el trabajo: 12 síntomas · Síntomas inespecíficos generales fuera del trabajo: 54 síntomas (19 síntomas neurológicos inespecíficos)	Cuestionario individual	Correlación positiva entre exposición a tolueno y niveles de ácido hipúrico en orina (p<0,01) · Síntomas inespecíficos generales "durante" el trabajo (9 de 12 síntomas), (p=0,0001) - Expuestos: 13,8% - No expuestos: 0,9% · Síntomas inespecíficos generales "fuera" del trabajo (46 de 54 síntomas), (p<0,0001) - Expuestos: 14,4% - No expuestos: 6,0% · Síntomas neurológicos inespecíficos "fuera" del trabajo, (p<0,05) - Expuestos: 16,8% - No expuestos: 9,4%	2+	18
Decharat et al ¹⁰⁸ , 2014	12-198 ppm	92% > 5 8% < 5	· Muestreadores pasivos individuales · Concentración ácido hipúrico en orina	Síntomas neurológicos inespecíficos	Cuestionario individual	· Correlación positiva entre exposición a tolueno y niveles de ácido hipúrico en orina (p<0,001) - Expuestos: 800 mg/g Creatinina (Cr) - No expuestos: 200 mg/gCr · Correlación síntomas agudos con niveles de ácido hipúrico en trabajadores expuestos (p<0,001) - Cefalea (si/no): 1145/545 mg/gCr - Mareo (si/no): 945/460 mg/gCr - Náuseas (si/no): 860/450 mg/gCr - Espasmos musculares (si/no): 1145/545 mg/gCr	3	18

Síntomas inespecíficos generales: prurito naso-ocular, tos, dolor abdominal, hemorragia gingival, etc.
Síntomas neurológicos inespecíficos: cefalea, náuseas, vómitos, espasmos, ansiedad, insomnio, etc.
DE: desviación estándar

Tabla 5. Resultados relacionados con efectos en la visión

AUTOR Y AÑO	CONCENTRACIÓN DE TOLUENO EN AIRE	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (MEDIA ± DE) EN AÑOS	MÉTODO PARA EVALUAR LA EXPOSICIÓN AL TOLUENO	EFFECTOS EVALUADOS	MÉTODO PARA EVALUAR LA VISIÓN DEL COLOR	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA	STROBE
Cavalleri et al ²⁰ , 2000	42 ppm (media)	9,8	- Excreción urinaria de la forma no modificada del tolueno (TolU) - Exposición acumulada del disolvente (CumExp)	- Alteración en la visión en color - Comprobar si la alteración de visión del color se correlaciona con la exposición acumulada	- Test de Lanthony D-15 desaturado - CCI - TOTCI	- CCI exp = 1,29 CCI no exp = 1,1 p<0,01 - TOTCI exp = 1,49 TOTCI no exp = 1,16 p < 0,001 - Correlación positiva CCI y TOTCI con CumExp (CCI p=0,003; TOTCI p=0,0003)	2+	16
Campagna et al ²¹ , 2001	- Exp. Directa: 136 mg/m3 - Exp indirecta: 32 mg/m3 - 50 ppm = 188 mg/m3	- Exposición directa: 18 - Exposición indirecta: 19	Muestreadores pasivos individuales	- Alteración en la visión en color - Tipo de discromatopsia que se produce	- Test de Lanthony D-15 desaturado - CCI	- CCI exp direct = 1,23 CCI exp indirect = 1,19 p<0,05 CCI no exp 1,08 - Prevalencia discromatopsia: - Direct e indirect 52% y 56% - No exp 21% - 40% Discromatopsia tipo III - Correlación positiva entre niveles de exposición y valores de CCI - OR discromatopsia - 1,27 [1,02-1,58] exp actual - 1,21 [1,04-1,39] exp acumulada	2+	18
Schäper et al ²² , 2004	- Alta: 26 ppm - Baja: 3 ppm	- Larga exposición: 23 ± 6 - Corta exposición 7±2	Muestreadores activos individuales	Alteración en la visión en color	- Test de Lanthony D-15 desaturado - CCI	Resultados de medidas repetidas ANCOVA para log CCI: - Intensidad de exposición: P valor=0,885 - Duración de exposición: P valor=0,208 - Edad: P valor=0,000 - Cualificación: P valor=0,015	2+	17
Muttray et al ²³ , 2019	- Impresores: 51 ppm - APE: 65 ppm	8,3 años	Monitorización sanguínea	Alteración en la visión en color	- Test de Lanthony D-15 desaturado - CCI	- Se realizan 2 mediciones del CCI - 51 exp vs 51 no exp: 1ª medición (1,06 vs 1,04) 2ª medición (1,0 vs 1,0). (p>0,05) - Impresores vs no exp: 1ª (1,0 vs 1,08) 2ª (1,0 vs 1,0). (p>0,05) - APE vs no exp: 1ª (1,08 vs 1,02; p<0,02) 2ª (1,08 vs 1,0). p<0,05) - Mayor parte de errores de APE fueron en rango azul-amarillo (Tipo III)	2+	17

APE: asistentes permanentemente expuestos; CCI: Índice de Confusión del Color; TOTCI: Índice de Confusión Total; DE: desviación estándar

Tabla 6. Resultados relacionados con efectos en la audición

AUTOR Y AÑO	CONCENTRACIÓN DE TOLUENO EN AIRE	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (MEDIA ± DE) EN AÑOS	MÉTODO PARA EVALUAR LA EXPOSICIÓN AL TOLUENO	EFFECTOS EVALUADOS	MÉTODO PARA EVALUAR LA FUNCIÓN AUDITIVA	RESULTADOS	NIVEL DE EVIDENCIA	STROBE
Chang et al ²⁴ , 2006	33,0-164,6 ppm	-	Muestreo de aire ambiental	Pérdida de audición	- Audiometría de tonos puros	- Prevalencia de pérdida auditiva de ≥25 dB incluyendo 0,5 kHz (p < 0,001) en trabajadores: - Tolueno+Ruido (I): 86,2% OR 140 IC 95% (32,1-608) - Solo Ruido (II): 44,8% OR 12,8 IC 95% (3,4-47,6) - No expuestos (III): 5,0 % - Prevalencia de pérdida auditiva de ≥25 dB excluyendo 0,5 kHz (p < 0,001) en trabajadores: - Tolueno+Ruido (I): 67,2% - Solo Ruido (II): 32,8% - No expuestos (III): 8,3%	3	13
Schäper et al ²⁵ , 2008	- Baja: 3,2 ± 3,1 ppm (Zona de procesamiento final) - Alta: 25,7 ± 20,1 ppm (Zona de impresión)	- Corta-baja: 6,3 ± 2,3 - Larga-baja: 21,4 ± 7,4 - Corta-alta: 5,6 ± 3,8 - Larga-alta: 22 ± 7,5	- Muestreadores activos individuales - Determinación de concentraciones de ácido hipúrico y o-cresol en orina	Pérdida de audición	- Audiometría de tonos puros - Otoscopia - Timpanometría	- Pérdida auditiva bilateral de alta frecuencia: Edad: OR 1,14 IC 95% (1,05-1,24) (p < 0,01) - Duración exposición a tolueno (años): OR 1,02 IC 95% (0,95-1,10) - Intensidad exposición a tolueno: OR 1 IC 95% (0,96-1,04) - Intensidad exposición a ruido: OR 0,99 IC95% (0,98-1,01)	2-	17

DE: desviación estándar

Conclusiones

Tras realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los efectos neurológicos más destacables producidos por la exposición laboral a tolueno, se concluye lo siguiente:

- La exposición laboral a tolueno produce efectos neurológicos como síntomas neurológicos inespecíficos y alteraciones del comportamiento, así como efectos nocivos en la visión y en la audición de los trabajadores.
- Los síntomas inespecíficos producidos por la exposición a tolueno pueden ser generales (como prurito naso-ocular, tos, dolor abdominal, y hemorragia gingival entre otros), neurológicos (como cefalea, náuseas, vómitos, espasmos, ansiedad, insomnio, entre otros), o afectar a funciones neuromoto-

ras (balanceo, temblor). Es importante considerar estos síntomas a la hora de realizar una adecuada anamnesis en los trabajadores ya que pueden pasar desapercibidos.

- Las funciones neuroconductuales especialmente afectadas por la exposición a tolueno son aquellas relacionadas con la memoria, la atención y la destreza motora, observándose efectos significativos incluso desde bajas concentraciones de exposición. Estas funciones están influenciadas también por factores de confusión como el nivel cultural e intelectual de los trabajadores.
- La alteración visual más relevante producida por la exposición a tolueno es la discromatopsia o alteración de la visión del color, existiendo mayor riesgo cuando la concentración es >50 ppm. No obstante, algunos estudios reflejan que pueden existir alteraciones en la visión a concentraciones <50 ppm, que es la que marca la normativa vigente. El rango cromático más afectado parece ser la visión de los colores azul-amarillo. La patogénesis de la discromatopsia no está claramente definida, parece que puede producirse por daños en distintas zonas de la vía visual y es posible que la retina sea uno de los componentes más involucrados.
- La alteración más relevante en la audición producida por exposición a tolueno es la pérdida auditiva. Los trabajadores de la mayoría de las industrias que utilizan tolueno lo hacen en co-exposición con ruido que actúa como factor de confusión. El descenso en la audición de los trabajadores se ve incrementado cuando existe co-exposición tolueno-ruido.
- Es necesario llevar a cabo más estudios que tengan en cuenta las diversas limitaciones que se han detectado en la lectura de los artículos recopilados en esta revisión sistemática. Se recomienda realizar estudios con mejor diseño y calidad metodológica, ajustando factores de confusión y con mayor tamaño muestral.

Bibliografía

1. Stellman JM. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. [Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 1998 [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/162038/6.+Hidrocarburos+arom%C3%A1ticos+-+Hidrocarburos+arom%C3%A1ticos+halogenados+-+Hidrocarburos+poliarom%C3%A1ticos+-+Isocianatos+-+Cetonas>
2. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial de Colombia. Guías para manejo seguro y gestión ambiental de 25 sustancias químicas peligrosas y Guías ambientales de almacenamiento y transporte por carretera de sustancias químicas peligrosas y residuos peligrosos. [Internet] Bogotá: El Ministerio; 2003. [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://documentacion.ideam.gov.co/openbiblio/bvirtual/018903/Links/Guia25.pdf>
3. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional del tolueno [Internet]. 2007. [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/290254/DLEP+39.pdf/10f0339d-d2c9-47fd-8328-a502541f03e5?version=1.0&t=1528396299582>
4. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Tolueno. Determinación de hidrocarburos aromáticos (Tolueno, Etilbenceno, m-Xileno y Estireno) en aire – Método de captación con muestreadores por difusión - Desorción térmica/ Cromatografía de gases [Internet]. 2015. [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/359043/MA_061_A14.pdf/c85e73bc-0e52-49d6-bf14-33e9a0c07c65
5. Padilla CR. Intoxicación por tolueno. *Med Leg Costa Rica*. 2020; 37(2):53-62
6. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. ToxFAQs™ – Tolueno [Internet]. 2017 [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts56.html
7. Lee E-H, Eum KD, Cho S-I, Cheong H-K, Paek DM. Acquired dyschromatopsia among petrochemical industry workers exposed to benzene. *Neurotoxicology*. 2007;28(2):356-63.

- 8.** Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Exposición combinada a ruido y agentes químicos. 2016;(89):14-6.
- 9.** Hernández NG. Ototóxicos laborales primera parte: Solventes Orgánicos [Internet]. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Chile; 2017. [citado 10 de marzo] Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/NotaTecnicaOtotoxicos.pdf>
- 10.** 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. Boletín Oficial del Estado, nº104, (01-05-2001).
- 11.** Orden PRE/2743/2006, de 5 de septiembre, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercialización y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos (tolueno y triclorobenceno). Boletín Oficial del Estado, nº214 (07-09-2006).
- 12.** von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008;22(2):144-50.
- 13.** Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
- 14.** Meyer-Baron M. A meta-analytical approach to neurobehavioural effects of occupational toluene exposure. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005;19(3):651-7.
- 15.** Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A. Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology.* 2004;25(5):803-16.
- 16.** Iregren A, Andersson M, Nylén P. Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects. *Neurotoxicology.* 2002;23(6):719-33.
- 17.** Gobba F, Cavalleri A. Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals. *Neurotoxicology.* 2003;24(4-5):693-702.
- 18.** Hoet P, Lison D. Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. *Crit Rev Toxicol.* 2008;38(2):127-70.
- 19.** Filley CM. Occupation and the risk of chronic toxic leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2015;131:73-91.
- 20.** Kiesswetter E, Sietmann B, Zupanic M, Seeber A. Neurobehavioral study on the interactive effects of age and solvent exposure. *Neurotoxicology.* 2000;21(5):685-95.
- 21.** Deschamps D, Géraud C, Dally S. Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74(4):285-8.
- 22.** Tanaka K, Maeda T, Kobayashi T, Tanaka M, Fukushima T. A survey of urinary hippuric acid and subjective symptoms among occupational low toluene exposed workers. *Fukushima J Med Sci.* 2003;49(2):129-39.
- 23.** Iwata T, Mori H, Dakeishi M, Onozaki I, Murata K. Effects of mixed organic solvents on neuromotor functions among workers in Buddhist altar manufacturing factories. *J Occup Health.* 2005;47(2):143-8.
- 24.** Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, Van Thriel C, Zupanic M. Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50 ppm? *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005;19(3):635-43.
- 25.** Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Environ Health.* 2000;55(6):399-404.
- 26.** Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limasset JC, Diebold F, Michard D, et al. Color vision and occupational toluene exposure. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(5):473-80.

- 27.** Schäper M, Demes P, Kiesswetter E, Zupanic M, Seeber A. Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. *Toxicol Lett.* 2004;151(1):193-202.
- 28.** Muttray A, Wolters V, Rose D-M. Blue-yellow dyschromatopsia in toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(5):699-707.
- 29.** Schäper M, Seeber A, van Thriel C. The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *Int J Occup Med Environ Health.* 2008;21(3):191-200.
- 30.** Chouanière D, Wild P, Fontana J-M, Héry M, Fournier M, Baudin V, et al. Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am J Ind Med.* 2002;41(2):77-88.
- 31.** Kang S-K, Rohlman DS, Lee M-Y, Lee H-S, Chung S-Y, Anger WK. Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005;19(3):645-50.
- 32.** Decharat S. Hippuric acid levels in paint workers at steel furniture manufacturers in Thailand. *Saf Health Work.* 2014;5(4):227-33.
- 33.** Chang S-J, Chen C-J, Lien C-H, Sung F-C. Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect.* 2006;114(8):1283-6.
- 34.** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2021;74(9):790-9.
- 35.** Zvalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Skender LJ. Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998;71(3):194-200.
- 36.** Kiyokawa M, Mizota A, Takasoh M, Adachi-Usami E. Pattern visual evoked cortical potentials in patients with toxic optic neuropathy caused by toluene abuse. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43(5):438-42.
- 37.** Toyonaga N, Adachi-Usami E, Yamazaki H. Clinical and electrophysiological findings in three patients with toluene dependency. *Doc Ophthalmol.* 1989;73(2):201-7.

Anexos

Anexo I. Bases de datos. Ecuaciones y descriptores de búsqueda

BASES DE DATOS	ECUACIONES Y DESCRIPTORES
Medline	(((["Occupational Exposure"[MeSH Terms]] OR ((((((["Occupational Exposure"*[Title/Abstract]] OR ["Exposure Occupational"[Title/Abstract]]) OR ["Exposures Occupational"[Title/Abstract]] OR ["Work Exposure"*[Title/Abstract]] OR ["Labor Exposure"*[Title/Abstract]]) OR ["Occupational Exposition"*[Title/Abstract]] OR ["Job Exposure"*[Title/Abstract]]) OR ["Job Exposition"*[Title/Abstract]]) AND (["toluene"[MeSH Terms]] OR ((((((Toluene[Title/Abstract]] OR (methacide[Title/Abstract]) OR (methylbenzene[Title/Abstract]) OR (phenylmethane[Title/Abstract]) OR ("toluene isomer"[Title/Abstract]) OR (toluol[Title/Abstract]) OR (tolylene[Title/Abstract]))) AND (["Nervous System Diseases"[MeSH Terms]] OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Nervous System Disease"*[Title/Abstract]) OR ["Disease Nervous System"[Title/Abstract]) OR ["Diseases Nervous System"[Title/Abstract]]) OR ["Neurologic Disorder"*[Title/Abstract]]) OR ["Disorder Neurologic"[Title/Abstract]]) OR ["Disorders Neurological"[Title/Abstract]]) OR ["Nervous System Disorder"*[Title/Abstract]]) OR ["Disorder Nervous System"[Title/Abstract]]) OR ["Disorders Nervous System"[Title/Abstract]]) OR ["neurologic disease"[Title/Abstract]]) OR ("autoimmune diseases of the nervous system"[Title/Abstract]) OR ("nervous disease"[Title/Abstract]) OR ("nervous disorder"[Title/Abstract]) OR ("nervous system disease"*[Title/Abstract]) OR ("nervous system disorder"[Title/Abstract]) OR ("neural disease"[Title/Abstract]) OR ("neurogenic disease"[Title/Abstract]) OR ("neurologic complaint"[Title/Abstract]) OR ("neurologic disorder"[Title/Abstract]) OR ("neurologic disturbance"[Title/Abstract]) OR ("neurologic dysfunction"[Title/Abstract]) OR ("neurologic manifestations"[Title/Abstract]) OR ("neurologic sign"[Title/Abstract]) OR ("neurologic symptom"[Title/Abstract]) OR ("neurologic syndrome"[Title/Abstract]) OR ("neurological complaint"[Title/Abstract]) OR ("neurological deficiency"[Title/Abstract]) OR ("neurological disease"[Title/Abstract]) OR ("neurological disorder"[Title/Abstract]) OR ("neurological disturbance"[Title/Abstract]) OR ("neurological sign"[Title/Abstract]) OR ("neurological symptom"[Title/Abstract]) OR ("neurological syndrome"[Title/Abstract]) OR ("ototoxic chemicals"[Title/Abstract]) OR ("ototoxic substances"[Title/Abstract]) OR ("ototoxicity"[Title/Abstract]) OR ("hearing loss"[Title/Abstract]) OR ("hearing impairment"[Title/Abstract]) OR ("Hypacusis"[Title/Abstract]) OR ("deaf"[Title/Abstract]) OR (tinnitus[Title/Abstract]) OR ("Neurobehavioral Manifestations"[Title/Abstract]) OR ("behavior disorder"[Title/Abstract]) OR ("Neurobehavioral performance"[Title/Abstract]) OR ("Color Vision Defect"*[Title/Abstract]) OR (dyschromatopsia[Title/Abstract]) OR (Leukoencephalopath*[Title/Abstract])))))))
Embase	[occupational exposure'/exp OR [occupational exposure"*:ti,ab,kw OR 'exposure' occupational':ti,ab,kw OR 'work exposure'*:ti,ab,kw OR 'labor exposure'*:ti,ab,kw OR 'occupational exposition':ti,ab,kw OR 'job exposure'*:ti,ab,kw OR 'job exposition':ti,ab,kw] AND ('toluene':ti,ab,kw OR methacide:ti,ab,kw OR methylbenzene:ti,ab,kw OR phenylmethane:ti,ab,kw OR 'toluene isomer':ti,ab,kw OR toluol:ti,ab,kw OR tolylene:ti,ab,kw) AND ('neurologic disease'/exp OR ('nervous system disease':ti,ab,kw OR 'disease' nervous system':ti,ab,kw OR 'neurologic disorder':ti,ab,kw OR 'disorder* neurologic':ti,ab,kw OR 'neurological disorder':ti,ab,kw OR 'disorder* neurologic':ti,ab,kw OR 'nervous system disorder':ti,ab,kw OR 'disorder* neurologic':ti,ab,kw OR 'nervous system disorder':ti,ab,kw OR 'disorder* nervous system':ti,ab,kw OR 'neurologic disease':ti,ab,kw OR 'autoimmune diseases of the nervous system':ti,ab,kw OR 'nervous dis*':ti,ab,kw OR 'neur* disease':ti,ab,kw OR 'neurologic complaint':ti,ab,kw OR 'neurologic* disturbance':ti,ab,kw OR 'neurologic dysfunction':ti,ab,kw OR 'neurologic manifestations':ti,ab,kw OR 'neurologic* sign':ti,ab,kw OR 'neurologic* symptom':ti,ab,kw OR 'neurologic* syndrome':ti,ab,kw OR 'neurological complaint':ti,ab,kw OR 'neurological deficiency':ti,ab,kw OR 'neurological disease':ti,ab,kw OR 'neurological disease':ti,ab,kw OR 'sign neurologic':ti,ab,kw OR 'symptom neurological':ti,ab,kw OR 'ototoxic chemicals':ti,ab,kw OR 'ototoxic substances':ti,ab,kw OR 'ototoxicity':ti,ab,kw OR 'hearing loss':ti,ab,kw OR 'hearing impairment':ti,ab,kw OR hypacusis*:ti,ab,kw OR deaf*:ti,ab,kw OR tinnitus:ti,ab,kw OR 'neurobehavioral manifestations':ti,ab,kw OR 'behavior disorder':ti,ab,kw OR 'neurobehavioral performance':ti,ab,kw OR 'color vision defect':ti,ab,kw OR dyschromatopsia:ti,ab,kw OR leukoencephalopath*:ti,ab,kw))
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Occupational Exposure] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Toluene] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Nervous System Diseases] explode all trees #4: #1 AND #2 AND #3
WOS	1) TS=(["occupational exposure"* OR "exposure* occupational" OR "work exposure"* OR "labor exposure"* OR "occupational exposition"* OR "job exposure"* OR "job exposition*"]) 2) TS=(toluene OR methacide OR methylbenzene OR phenylmethane OR "toluene isomer" OR toluol OR tolylene) 3) TS=(("nervous system disease"* OR "disease* nervous system" OR "neurologic disorder"* OR "disorder* neurologic" OR "neurological disorder"* OR "disorder* neurologic" OR "nervous system disorder"* OR "disorder* nervous system" OR "neurologic disease" OR "autoimmune diseases of the nervous system" OR "nervous dis*" OR "neur* disease" OR "neurologic complaint" OR "neurologic* disturbance" OR "neurologic dysfunction" OR "neurologic manifestations" OR "neurologic* sign" OR "neurologic* symptom" OR "neurologic* syndrome" OR "neurological complaint" OR "neurological deficiency" OR "neurological disease" OR "sign neurologic" OR "symptom neurological" OR "ototoxic chemicals" OR "ototoxic substances" OR "ototoxicity" OR "hearing loss" OR "hearing impairment" OR hypacusis* OR deaf* OR tinnitus OR "neurobehavioral manifestations" OR "behavior disorder" OR "neurobehavioral performance" OR "color vision defect"* OR dyschromatopsia OR leukoencephalopath*) 4) #1 AND #2 AND #3
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (["occupational exposure"* OR "exposure* occupational" OR "work exposure"* OR "labor exposure"* OR "occupational exposition"* OR "job exposure"* OR "job exposition*"]) AND TITLE-ABS-KEY ((toluene OR methacide OR methylbenzene OR phenylmethane OR "toluene isomer" OR toluol OR tolylene)) AND TITLE-ABS-KEY (("nervous system disease"* OR "disease* nervous system" OR "neurologic disorder"* OR "disorder* neurologic" OR "neurological disorder"* OR "disorder* neurologic" OR "nervous system disorder"* OR "disorder* nervous system" OR "neurologic disease" OR "autoimmune diseases of the nervous system" OR "nervous dis*" OR "neur* disease" OR "neurologic complaint" OR "neurologic* disturbance" OR "neurologic dysfunction" OR "neurologic manifestations" OR "neurologic* sign" OR "neurologic* symptom" OR "neurologic* syndrome" OR "neurological complaint" OR "neurological deficiency" OR "neurological disease" OR "sign neurologic" OR "symptom neurological" OR "ototoxic chemicals" OR "ototoxic substances" OR "ototoxicity" OR "hearing loss" OR "hearing impairment" OR hypacusis* OR deaf* OR tinnitus OR "neurobehavioral manifestations" OR "behavior disorder" OR "neurobehavioral performance" OR "color vision defect"* OR "dyschromatopsia" OR leukoencephalopath*))) AND NOT INDEX (medline)
IBECs	Tolueno AND ocupacional AND neuro\$
LILACS	Tolueno ocupacional neuro\$

Anexo II. Declaración STROBE (Strengthening the reporting of Observational studies in Epidemiology)⁽¹²⁾

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resume el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen (a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

Anexo III. Criterios SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁽¹³⁾

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.