



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CÁNCER RESPIRATORIO DE ORIGEN OCUPACIONAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO
AMBIENTE

CARLOS JESUS JUNIOR MEREGILDO
CARRANZA

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

MG. JESÚS ARTURO SANTIANI ACOSTA

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. HENRY ALEXANDER CUEVA VASQUEZ

PRESIDENTE

MG. CINTHIA KARINA CRUZ MEZA

VOCAL

MG. MIRKO ROGERS PEZOA VILLANUEVA

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A mis padres, por su infinito amor, paciencia y apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. Su ejemplo de esfuerzo y perseverancia ha sido mi mayor inspiración para seguir adelante.

A don Víctor y doña Nelly, quienes siempre me brindaron su cariño y apoyo incondicional. Su legado siempre estará presente en cada uno de mis logros.

A mis maestros, quienes con su dedicación y enseñanza han dejado una huella imborrable en mi formación, no solo académica, sino también en valores y principios que me acompañarán siempre.

A aquellas personas que me han motivado a mejorar en todas las esferas de mi vida y que con su esfuerzo diario han contribuido significativamente a mis logros, especialmente a mi Nalda.

AGRADECIMIENTOS.

A la Universidad Peruana Cayetano Heredia, porque su exigencia y calidad educativa que me han permitido desarrollar un pensamiento crítico, fortalecer mis habilidades y adquirir conocimientos que serán la base de mi ejercicio profesional.

Agradezco también la valiosa amistad y el compañerismo de mis colegas de estudio. Compartir desafíos, aprendizajes y experiencias con ellos ha sido una parte fundamental de mi crecimiento, convirtiéndose en un pilar importante en mi desarrollo tanto académico como personal.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación autofinanciado.



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	MEREGILDO CARRANZA CARLOS JESUS JUNIOR

Integración: 11/12/2025 10:00 AM

Pertencientes al programa de la **MAESTRÍA EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE**, autores del trabajo titulado: **CÁNCER RESPIRATORIO DE ORIGEN OCUPACIONAL**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN MEDICINA OCUPACIONAL Y DEL MEDIO AMBIENTE** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	SANTIANI ACOSTA JESÚS ARTURO	FAMED	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **13%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2843732502**; fecha de entrega: **11-12-2025**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 11 de diciembre de 2025**

Firma del asesor
N° DNI: 40649852
ORCID: 0009-0004-7327-8385

Firma del Co-asesor

N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I. Introducción	1
II. CAPÍTULO 1: Agentes carcinogénicos predominantes en entornos laborales	7
II.1. Principales agentes carcinógenos asociados al cáncer respiratorio	17
II.2. Mecanismos de acción de los agentes carcinógenos	26
II.3. Factores moduladores de la carcinogénesis ocupacional	30
II.4. Normativas internacionales y límites de exposición ocupacional	35
II.5. Evaluación del nivel de riesgo de cáncer en ocupaciones específicas	38
III. CAPÍTULO 2: Principales tipos de cáncer respiratorio de origen ocupacional	41
III.1. Carcinoma Nasofaríngeo	43
III.2. Carcinoma Pulmonar	52
III.3. Mesotelioma Pleural Maligno	62
III.4. Carcinoma de Laringe	67
IV. CAPÍTULO 3: Estrategias preventivas y su impacto en la vigilancia en salud ocupacional	71
IV.1. Prevención primaria: reducción de la exposición: medidas de control técnico y ambiental	72
IV.2. Prevención secundaria: detección precoz y monitoreo de trabajadores 83	
IV.3. Prevención terciaria: manejo y rehabilitación de trabajadores afectados 89	
IV.4. Educación y capacitación en prevención	92
IV.5. Impacto de las estrategias preventivas en la vigilancia ocupacional	93
IV.6. Innovaciones tecnológicas y su aplicación	94
CONCLUSIONES	96
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

RESUMEN

El cáncer respiratorio de origen ocupacional es un problema de salud pública asociado a la exposición crónica a agentes carcinogénicos en el ambiente laboral. Sustancias como el asbesto, sílice, hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales pesados han sido vinculadas con el desarrollo de cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de laringe y mesotelioma pleural maligno. Esta revisión narrativa describe la relación entre factores ocupacionales y el desarrollo de cáncer respiratorio, con un enfoque en los principales agentes carcinogénicos, los sectores laborales más afectados y las estrategias de prevención disponibles. Se realizó una búsqueda en bases de datos científicas y normativas internacionales y nacionales. Se identificó que la exposición prolongada en industrias como minería, construcción y manufactura incrementa significativamente el riesgo de cáncer respiratorio. Los mecanismos incluyen daño en el ADN, inflamación crónica y alteraciones epigenéticas. La prevención primaria mediante controles de ingeniería y uso de equipos de protección personal es clave para mitigar el riesgo, mientras que la vigilancia médica con biomarcadores y pruebas de imagen mejora la detección precoz. Además, la rehabilitación y adaptación laboral favorecen la calidad de vida de los trabajadores afectados. La modernización de los sistemas de vigilancia ocupacional con tecnologías innovadoras es fundamental para reducir la carga del cáncer respiratorio de origen laboral, así como fortalecer la regulación de exposiciones y promover la educación continua en salud ocupacional.

PALABRAS CLAVE

FACTORES OCUPACIONALES, CÁNCER RESPIRATORIO, SALUD OCUPACIONAL, CARCINÓGENOS (DeCS/BIREME)

ABSTRACT

Occupational respiratory cancer is a public health problem associated with chronic exposure to carcinogenic agents in the work environment. Substances such as asbestos, silica, polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals have been linked to the development of lung cancer, nasopharyngeal carcinoma, laryngeal carcinoma and malignant pleural mesothelioma. This narrative review describes the relationship between occupational factors and the development of respiratory cancer, with a focus on the main carcinogenic agents, the most affected occupational sectors and the available prevention strategies. A search was carried out in international and national scientific and regulatory databases. It was identified that prolonged exposure in industries such as mining, construction and manufacturing significantly increases the risk of respiratory cancer. The mechanisms include DNA damage, chronic inflammation and epigenetic alterations. Primary prevention through engineering controls and the use of personal protective equipment is key to mitigate the risk, while medical surveillance with biomarkers and imaging tests improve early detection. Furthermore, occupational rehabilitation and adaptation improve the quality of life of affected workers. Modernizing occupational surveillance systems with innovative technologies is essential to reduce the burden of occupational respiratory cancer, as well as strengthening exposure regulation and promoting continuing education in occupational health.

KEYWORDS

OCCUPATIONAL FACTORS, RESPIRATORY CANCER, OCCUPATIONAL HEALTH, CARCINOGENS (MeSH/NLM)

I. Introducción

El cáncer respiratorio ocupacional, que incluye principalmente el carcinoma pulmonar y el mesotelioma pleural, representa una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 se registraron aproximadamente 1,8 millones de muertes por carcinoma pulmonar, lo que equivale al 18% de todas las muertes relacionadas con cáncer a nivel global (1). Dentro de este grupo, una proporción considerable de los casos se debe a exposiciones ocupacionales a agentes carcinogénicos inhalados en entornos laborales, tales como el asbesto, la sílice, el arsénico, metales pesados y otros compuestos tóxicos. Específicamente sobre carcinoma pulmonar, se estima que entre un 10 y un 20% de los cánceres de pulmón tienen un origen ocupacional, aunque este porcentaje podría ser mayor debido a la dificultad para establecer una relación causal directa y a los posibles subregistros en los sistemas de vigilancia epidemiológica.

El carcinoma pulmonar se clasifica según sus características histológicas, clínicas y moleculares, siendo la clasificación histológica la más utilizada en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica, ya que permite establecer relaciones entre la exposición a agentes carcinogénicos y el desarrollo de subtipos específicos de la enfermedad. Existen dos grandes grupos histológicos: el carcinoma pulmonar de células pequeñas y el de células no pequeñas. Esta clasificación es crucial, ya que influye en la evolución de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del paciente (2).

El carcinoma pulmonar de células pequeñas representa aproximadamente el 15% del total de los casos y se distingue por su rápido crecimiento, alta capacidad metastásica y fuerte asociación con el tabaquismo. Se origina en células neuroendocrinas pulmonares y presenta dos variantes: la clásica, que es la más frecuente y agresiva, y la combinada, que comparte características con el carcinoma de células no pequeñas. En contraste, el carcinoma pulmonar de células no pequeñas representa el 85% de los casos y se subdivide en tres tipos principales: el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes (2).

El adenocarcinoma pulmonar, el subtipo más común, representa entre el 40 y el 50% de los casos. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas y es más frecuente en personas no fumadoras y en mujeres. Se desarrolla en las células epiteliales de las vías respiratorias periféricas y su crecimiento suele ser más lento. Se ha asociado con exposiciones ocupacionales a sustancias como arsénico, níquel y sílice cristalina (3). El carcinoma de células escamosas representa entre el 25 y el 30% de los casos, se origina en los bronquios principales y está relacionado con el tabaquismo y la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, asbestos y metales pesados. Es más común en hombres y suele manifestarse con síntomas como tos crónica y hemoptisis. Por su parte, el carcinoma de células grandes, que representa entre el 10 y el 15% de los casos, es menos frecuente pero altamente agresivo, con crecimiento rápido y alta propensión a la metástasis temprana (4).

En el contexto del carcinoma pulmonar de origen ocupacional, se estima que aproximadamente el 20% de los adenocarcinomas y el 30% de los carcinomas de células escamosas están relacionados con exposiciones laborales a carcinógenos

inhalados. En el caso del carcinoma de células pequeñas, su fuerte asociación con el tabaquismo hace más difícil determinar la influencia directa de factores ocupacionales en su desarrollo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la combinación de tabaquismo y exposición a agentes carcinogénicos en el lugar de trabajo puede potenciar su aparición (5). La identificación precisa del tipo histológico y de las exposiciones ocupacionales relacionadas es crucial para implementar estrategias de prevención y mejorar el diagnóstico temprano de esta enfermedad en trabajadores expuestos a sustancias de alto riesgo. En este estudio, se empleará el término carcinoma pulmonar para referirse al cáncer de pulmón en el contexto ocupacional, con el fin de resaltar su etiología laboral y su impacto en la salud pública (6).

Su desarrollo está influenciado por la exposición crónica a elementos carcinogénicos presentes en diversos ambientes laborales, como el asbesto, la sílice cristalina, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los metales pesados, incluyendo níquel, cromo y arsénico (7). Estas exposiciones son comunes en sectores como la minería, la construcción, la manufactura, la industria química y la metalurgia. Además, la interacción de estos agentes con factores individuales, como el tabaquismo, incrementa significativamente el riesgo de desarrollar estas neoplasias y complica su diagnóstico etiológico (8).

La Organización Internacional del Trabajo (OIT) ha documentado que una de cada ocho muertes laborales se debe a la exposición a agentes carcinógenos en el trabajo (9). El Ministerio de Salud de Perú (Minsa) también ha señalado la importancia de monitorear y controlar los ambientes laborales para reducir los riesgos asociados

con carcinógenos como el asbesto, la sílice y los metales pesados, debido a su alto impacto en la salud respiratoria de los trabajadores (10).

Diversos estudios han confirmado la asociación entre la exposición ocupacional a agentes químicos y el riesgo de cáncer respiratorio. Un meta-análisis evidenció que el benceno, ampliamente utilizado en la industria química y petroquímica, incrementa el riesgo de carcinoma pulmonar, resaltándose la obligatoriedad de mejorar las medidas de protección en el ámbito laboral (11). Asimismo, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, presentes en industrias como la del carbón, el petróleo y la metalurgia, han sido vinculados con un mayor riesgo de cáncer de laringe, lo que remarca la importancia de implementar estrategias de control y reducción de la exposición (12).

El cromo hexavalente, utilizado en procesos de galvanoplastia, soldadura y fabricación de pigmentos, es otro carcinógeno ocupacional relevante. Un meta-análisis en Irán demostró que la exposición prolongada a este compuesto eleva significativamente el riesgo de carcinoma pulmonar, evidenciando la necesidad de regulaciones más estrictas (13). Asimismo, el polvo de madera, inhalado por carpinteros y trabajadores de la industria maderera, ha sido vinculado con un mayor riesgo de cáncer de laringe, según múltiples estudios epidemiológicos (14).

El impacto de estos agentes ha sido reconocido por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), que ha identificado más de 20 sustancias ocupacionales como carcinógenos pulmonares confirmados. De manera complementaria, la Organización Internacional del Trabajo (OIT) también ha señalado como prioritarios el asbesto, la sílice cristalina, el benceno, los

hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales pesados como el arsénico, el níquel y el cromo hexavalente (15).

Asimismo, el Ministerio de Salud del Perú (Minsa) ha resaltado la importancia de la vigilancia y el control de agentes carcinogénicos en el ámbito ocupacional, identificando las principales exposiciones de riesgo en actividades mineras, de construcción y en la manufactura de productos químicos y metalúrgicos. En respuesta, se han promovido normativas y estrategias de prevención para reducir la incidencia del cáncer ocupacional, con énfasis en la detección temprana y en la mejora de las condiciones de seguridad laboral (16).

A pesar de la creciente evidencia sobre la relación entre factores ocupacionales y cáncer respiratorio, persisten vacíos en la literatura. Entre ellos destacan la variabilidad en los métodos de evaluación de la exposición, las limitaciones en los estudios epidemiológicos y la falta de consenso sobre niveles de exposición seguros (17). Además, la mayoría de las investigaciones se han realizado en contextos específicos, con escasa representatividad de países en vías de desarrollo, donde las condiciones laborales son más precarias y las regulaciones en seguridad ocupacional son insuficientes (18).

En este contexto, la presente revisión narrativa tiene como objetivo describir la relación entre factores ocupacionales y el desarrollo de cáncer respiratorio, con un enfoque en los principales agentes carcinogénicos, los sectores laborales más afectados y las estrategias de prevención disponibles. Además, se buscará identificar qué aspectos aún no están completamente comprendidos y qué

investigaciones futuras podrían ayudar a mejorar la prevención y el control de este problema de salud pública.

II. CAPÍTULO 1: Agentes carcinogénicos predominantes en entornos laborales

Para comprender el impacto de los agentes carcinogénicos en los entornos laborales, es fundamental establecer con claridad algunos conceptos clave. La identificación y clasificación de estos agentes permiten evaluar el riesgo de exposición y desarrollar estrategias de prevención eficaces. A continuación, se presentan las definiciones esenciales de los agentes carcinogénicos en el ámbito ocupacional.

- Agente carcinogénico: es cualquier sustancia, compuesto químico, radiación o microorganismo capaz de inducir la transformación maligna de células en un organismo, promoviendo el desarrollo de cáncer. La exposición a estos agentes puede ser de origen ambiental, ocupacional o endógeno.
- Carcinogénesis ocupacional: se refiere al desarrollo de cáncer como resultado de la exposición a agentes carcinogénicos en el ambiente de trabajo. Los trabajadores en ciertos sectores industriales tienen mayor riesgo debido a la exposición prolongada a sustancias nocivas sin las medidas adecuadas de protección.

Dado el impacto de los agentes carcinogénicos en la salud de los trabajadores, múltiples organizaciones nacionales e internacionales han desarrollado sistemas de clasificación que permiten evaluar su nivel de peligrosidad y riesgo de exposición en los entornos laborales. Estas clasificaciones son esenciales para establecer

medidas de prevención, regular la manipulación de sustancias peligrosas y diseñar estrategias de control en los diferentes sectores productivos.

Entre las principales entidades encargadas de la clasificación de agentes carcinogénicos se encuentran la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y el Ministerio de Salud (MINSA), este último en Perú. A continuación, se presentan sus principales criterios y categorías de clasificación de cada identidad.

A. Clasificación de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)

La IARC, organismo perteneciente a la OMS, es la principal autoridad a nivel global en la evaluación del potencial carcinogénico de diversas sustancias químicas, agentes físicos, biológicos y factores ocupacionales. Su clasificación se fundamenta en un riguroso análisis sistemático de la evidencia científica disponible, incluyendo estudios epidemiológicos y experimentales. Además, esta clasificación se revisa y actualiza periódicamente en base a los avances en la investigación, garantizando una evaluación precisa y basada en los datos más recientes.

La IARC agrupa los agentes carcinogénicos en cinco categorías:

- ✓ Grupo 1: Carcinógenos para humanos. tienen suficiente evidencia científica que confirma que causan cáncer en humanos. Esta conclusión se basa en estudios epidemiológicos sólidos, consistentes y bien diseñados, que establecen una relación causal clara entre la exposición y el desarrollo de cáncer. Además, las pruebas provenientes de modelos animales y el conocimiento de mecanismos

biológicos refuerzan estos hallazgos. Ejemplos de carcinógenos ocupacionales en este grupo incluyen el asbesto, el benceno, el polvo de sílice, los humos de soldadura y el escape de motores diésel (7,19–21).

- ✓ Grupo 2A: Probablemente carcinógenos para humanos. Existe evidencia limitada en humanos, pero los estudios en animales proporcionan pruebas suficientes de su capacidad cancerígena. Aunque la evidencia epidemiológica no es concluyente, los datos experimentales y los mecanismos biológicos plausibles respaldan su clasificación. Algunos agentes ocupacionales en este grupo son ciertos pesticidas y compuestos químicos (formaldehído, emisiones de diésel, acrilamida) (22).
- ✓ Grupo 2B: Son aquellos para los cuales la evidencia de causar cáncer es más débil. En este grupo, los estudios en humanos son limitados o insuficientes, y las pruebas en animales presentan inconsistencias o son poco concluyentes. Sin embargo, no se descarta su capacidad cancerígena, y los datos disponibles pueden ser preliminares o indirectos. Ejemplos de agentes posibles carcinógenos incluyen los campos electromagnéticos de los dispositivos de telefonía móviles y los extractos de hojas de Aloe vera (7).
- ✓ Grupo 3: No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para humanos. La evidencia es inadecuada en humanos y animales (7).
- ✓ Grupo 4: Probablemente no carcinógenos para humanos. Este grupo es raro y contiene muy pocos agentes (7).

B. Clasificación de la OIT (Organización Internacional del Trabajo)

La OIT actualizó en 2010 su lista oficial de enfermedades profesionales, la cual es una revisión de su versión anterior de 2002. Esta lista organiza las patologías laborales en diferentes categorías, considerando su origen etiológico o el sistema del cuerpo afectado (23).

Dentro de este marco, las enfermedades neumológicas ocupacionales se encuentran principalmente en los capítulos 1, 2 y 3 de la clasificación de la OIT.

- a) Capítulo 1: Enfermedades profesionales causadas por la exposición a agentes derivados de la actividad laboral.
 - ✓ Subcapítulo 1.1: Incluye enfermedades pulmonares producidas por la exposición a agentes químicos, tales como compuestos metálicos tóxicos, solventes industriales y gases irritantes.
 - ✓ Subcapítulo 1.2: Considera enfermedades relacionadas con la exposición a agentes físicos, como las generadas por cambios en la presión del aire y por radiaciones ionizantes, las cuales pueden provocar alteraciones en la función pulmonar.
 - ✓ Subcapítulo 1.3: Comprende patologías de origen biológico, entre ellas la tuberculosis ocupacional, el ántrax pulmonar y la fiebre del humidificador, enfermedades que afectan el aparato respiratorio debido a la exposición a microorganismos infecciosos en entornos laborales específicos (23).

b) Capítulo 2: Enfermedades profesionales clasificadas según el órgano o sistema afectado.

- ✓ En el subcapítulo 2.1, se incluyen todas las enfermedades del sistema respiratorio, exceptuando aquellas que afectan solo las vías aéreas superiores, ya que no se consideran estrictamente neumológicas.

c) Capítulo 3: Cáncer profesional.

- ✓ En el subcapítulo 3.1, se reconocen los cánceres pulmonares y pleurales cuyo desarrollo ha sido vinculado a agentes carcinogénicos ampliamente documentados por IARC y la OIT en sus revisiones más recientes (23). A continuación, se enumeran algunos de los agentes enlistados que se han asociado al cáncer respiratorio:

- Amianto o asbesto
- Compuestos de cromo VI
- Alquitrans de hulla, brea de carbón u hollín
- Benceno
- Derivados nitrados y amínicos tóxicos del benceno o de sus homólogos
- Alquitrán, brea, betún, aceite mineral, antraceno, o los compuestos, productos o residuos de estas sustancias
- Emisiones de hornos de coque
- Compuestos de níquel
- Polvo de madera

- Arsénico y sus compuestos
- Berilio y sus compuestos
- Cadmio y sus compuestos

C. Clasificación según el Ministerio de Salud del Perú (MINSA)

En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) establece un marco normativo para la identificación y control de enfermedades profesionales mediante la Norma Técnica de Salud NTS N°068-MINSA/DGSPV.1. Este documento técnico, publicado en 2008, proporciona un Listado de Enfermedades Profesionales, clasificándolas según su agente causal y permitiendo su reconocimiento dentro del sistema de salud ocupacional del país (24).

La estructura de clasificación establecida en esta norma se basa en la naturaleza del agente etiológico y se divide en seis grupos principales:

1. Patologías causadas por agentes químicos.
2. Trastornos derivados de agentes físicos.
3. Enfermedades originadas por agentes biológicos.
4. Afecciones resultantes de la inhalación de sustancias no clasificadas en otros sistemas.
5. Enfermedades laborales derivadas de múltiples factores etiológicos.
6. Cánceres ocupacionales asociados a agentes carcinógenos.

Las enfermedades neumológicas aparecen en los grupos 1, 2, 3, 4 y 6, debido a la alta incidencia de afecciones respiratorias en trabajadores expuestos a partículas en suspensión, sustancias químicas y agentes biológicos en diversos sectores industriales.

Con el avance de la investigación epidemiológica y la aparición de nuevas amenazas laborales, el MINSA ha integrado nuevas enfermedades en su listado oficial. Desde 2020, se incorporó la COVID-19 como una enfermedad ocupacional, reconociendo el alto riesgo de exposición entre los trabajadores de la salud y otros sectores esenciales.

No obstante, la lista actual presenta algunas redundancias, ya que ciertos diagnósticos aparecen en múltiples grupos según su origen. Para mejorar su interpretación, se podría estructurar la clasificación según manifestaciones clínicas específicas en lugar de solo considerar los agentes etiológicos.

De acuerdo con la norma técnica del MINSA (NTS N°068-MINSA/DGSPV.1) y otras referencias científicas, se pueden categorizar las principales enfermedades respiratorias de origen ocupacional en los siguientes grupos clínicos (24).

1. Neumoconiosis y enfermedades pulmonares intersticiales

- Silicosis: causada por la inhalación de sílice cristalina.
- Neumoconiosis del minero de carbón: generada por la exposición prolongada al polvo de carbón.
- Asbestosis: enfermedad pulmonar fibrosa por inhalación de fibras de asbesto.
- Talcosis, silicocaolinosis y otras silicatosis: asociadas a la inhalación de minerales industriales.
- Afecciones pleurales fibrosantes inducidas por amianto.
- Fibrosis intersticial difusa ocupacional

2. Enfermedades inflamatorias y químicas del aparato respiratorio

- Bronconeumopatías inducidas por sustancias químicas tóxicas.
- Edema pulmonar agudo asociado a la exposición química.
- Neumopatía profesional hiperreactiva por antimonio y derivados.
- Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS).

3. Afecciones respiratorias alérgicas y reactivas

- Asma ocupacional, derivada de la exposición a irritantes laborales.
- Alveolitis alérgica extrínseca (neumonitis por hipersensibilidad).
- Bisinosis y otras neumopatías por exposición a partículas vegetales (Cannabiosis, Bagazosis, Yuterosis, etc.).
- Fiebre de los metales, producida por inhalación de humos metálicos.

4. Enfermedades infecciosas y zoonóticas respiratorias

- Tuberculosis ocupacional (*M. tuberculosis*, *M. bovis*).
- Hidatidosis pulmonar.
- Carbunco pulmonar.
- Ornitosis/psitacosis, adquirida por contacto con aves infectadas.
- Neumonía causada por *Legionella pneumophila*.
- Infecciones virales como la influenza ocupacional y el COVID-19.

5. Cáncer ocupacional del sistema respiratorio

- Carcinoma de pulmón y bronquios, inducido por exposición a agentes como arsénico, berilio, cromo VI, cadmio y níquel.
- Neoplasias malignas del pulmón asociadas a sílice, radón y radiaciones ionizantes.
- Mesotelioma pleural, directamente vinculado a la exposición al asbesto.

En resumen, considerando lo divulgado por los tres organismos, los siguientes agentes han sido identificados como carcinógenos ocupacionales, respaldados por la evidencia científica la cual demuestra su estrecha relación con el desarrollo de cáncer respiratorio en trabajadores expuestos.

Sustancia/Agente	Organismo Clasificador	Cáncer Respiratorio Asociado	Ocupaciones de Riesgo
Asbesto	IARC OIT MINSa	Mesotelioma, Carcinoma pulmonar	Minería, construcción, industria naval, aislamiento térmico
Cromo hexavalente (VI)	IARC OIT MINSa	Carcinoma pulmonar	Metalurgia, soldadura, manufactura de pinturas
Arsénico	IARC OIT MINSa	Carcinoma pulmonar	Agricultura, minería, manufactura de pesticidas
Níquel	IARC OIT MINSa	Carcinoma pulmonar y nasofaríngeo	Metalurgia, manufactura
Cadmio	IARC OIT	Carcinoma pulmonar	Metalurgia, baterías
Sílice cristalina	IARC MINSa	Carcinoma pulmonar	Minería, albañilería, manufactura de vidrio y cerámica

Benceno	OIT MINSA	Carcinoma pulmonar	Industria química, refinerías, impresión
Radiaciones ionizantes	OIT MINSA	Carcinoma pulmonar	Industria nuclear, hospitales
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs)	IARC	Carcinoma pulmonar	Industria del carbón, alquitrán, producción de caucho
Emisiones de coque	OIT	Carcinoma pulmonar	Siderurgia, refinerías
Polvo de madera	OIT	Cáncer nasofaríngeo	Carpintería, manufactura de muebles
Erionita	OIT	Mesotelioma pleural	Minería, construcción
Berilio	MINSA	Carcinoma pulmonar	Metalurgia
Radón	MINSA	Carcinoma pulmonar	Construcción, minería, espacios subterráneos

II.1. Principales agentes carcinógenos asociados al cáncer respiratorio

Pormenorizadamente, los principales agentes carcinógenos asociados al cáncer respiratorio se agrupan en tres categorías principales: químicos, metales pesados y gases tóxicos. Estos agentes contribuyen al desarrollo de cáncer, principalmente del

pulmón, a través de la exposición ocupacional y/o ambiental. A continuación, se describen los agentes más relevantes en cada categoría:

a) Químicos:

- **Asbesto:** es un carcinógeno ampliamente reconocido, asociado principalmente con el mesotelioma y el carcinoma pulmonar. Su peligrosidad radica en la inhalación de fibras microscópicas, como la crocidolita y la amosita, que pueden alojarse en los pulmones y la pleura, provocando inflamación crónica y daño celular a largo plazo. Debido a su resistencia y persistencia en el tejido pulmonar, estas fibras generan procesos patológicos que pueden conllevar al desarrollo de cáncer (25,26).

El mesotelioma es un tipo de cáncer agresivo que afecta principalmente la pleura y, en menor medida, el peritoneo. Su aparición está fuertemente vinculada con la exposición al asbesto, ya que las fibras inhaladas pueden migrar hasta la pleura y desencadenar una respuesta inflamatoria crónica que, con el tiempo, favorece la transformación maligna de las células mesoteliales (25). Aunque el mesotelioma es menos frecuente que el carcinoma pulmonar, su mal pronóstico lo transforma en un problema de salud pública de gran relevancia (26,27).

El asbesto también representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de carcinoma pulmonar, actuando tanto como un carcinógeno directo como un potenciador de los efectos del tabaquismo. La combinación de exposición al asbesto y consumo de

tabaco incrementa de manera sinérgica el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Además, el riesgo de carcinoma pulmonar asociado al asbesto es proporcional a la dosis y duración de la exposición (28,29). Por otro lado, algunas enfermedades pulmonares benignas relacionadas con el asbesto, como las placas pleurales, han sido vinculadas con un mayor riesgo de mesotelioma. Sin embargo, su asociación con el carcinoma pulmonar aún no es concluyente. La exposición al asbesto sigue siendo una de las principales preocupaciones en entornos laborales, lo que resalta la importancia de regulaciones estrictas y medidas de prevención que busquen disminuir el impacto de este agente carcinogénico en la salud de los trabajadores (27).

- **Sílice cristalina:** es un carcinógeno humano reconocido, clasificado por la IARC como un carcinógeno del Grupo 1. La exposición ocupacional a la sílice cristalina se encuentra asociada con un aumento del riesgo de carcinoma pulmonar, y este riesgo aumenta con la exposición acumulativa (30,31). Los mecanismos de carcinogénesis asociados con la exposición a sílice cristalina en trabajadores incluyen principalmente la inflamación crónica y el daño al ADN. La inflamación crónica desempeña un papel central en este proceso: la inhalación de partículas de sílice cristalina activa macrófagos y otras células del sistema inmunitario, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) capaces de inducir daño genotóxico (32,33). Este proceso inflamatorio persistente puede

llevar a la activación de vías de señalización que promueven la proliferación celular y la transformación neoplásica (34).

Además, se ha advertido que la exposición a sílice cristalina puede inducir daño directo al ADN, como roturas de doble cadena, a través de mecanismos que no dependen exclusivamente de ROS, sino también de la despolarización mitocondrial mediada por NLRP3 (35). Este daño al ADN puede ser un paso crítico en la carcinogénesis, facilitando la transformación maligna de las células epiteliales respiratorias.

La interacción entre la exposición a sílice y el tabaquismo también es significativa, mostrando efectos exponenciales en el riesgo de carcinoma pulmonar, lo que sugiere que el tabaquismo puede potenciar los efectos carcinogénicos de la sílice (36).

- **Compuestos orgánicos volátiles (VOCs) como el benceno, el formaldehído y el cloruro de vinilo:** son agentes carcinógenos químicos bien documentados asociados con el cáncer respiratorio. Estos compuestos son ubicuos en el ambiente y se encuentran en diversas fuentes industriales y domésticas.
 - Benceno: es un conocido carcinógeno humano, clasificado por la IARC como un carcinógeno del Grupo 1. La exposición al benceno está asociada con un mayor riesgo de leucemia y otros cánceres hematológicos, pero también se ha implicado en el carcinoma pulmonar debido a su presencia en el aire ambiental y su capacidad para causar daño

- genotóxico (37,38). En estudios realizados en China, el benceno ha sido reconocido como uno de los principales contribuyentes al riesgo de cáncer por inhalación (37,39).
- Formaldehído: es otro carcinógeno del Grupo 1 según la IARC, está asociado con cánceres nasofaríngeos y de las vías respiratorias superiores. La exposición al formaldehído en interiores, como en oficinas y vehículos, ha sido vinculada a riesgos de cáncer que superan los niveles aceptables en varios estudios (40,41). En particular, el formaldehído es un contribuyente significativo al riesgo de cáncer en ambientes urbanos debido a su uso en materiales de construcción y productos de consumo (39).
 - Cloruro de vinilo: es un carcinógeno del Grupo 1 que se utiliza principalmente en la producción de plásticos como el PVC. La exposición ocupacional al cloruro de vinilo está asociada con un mayor riesgo de angiosarcoma hepático, pero también se ha relacionado con cánceres respiratorios debido a su inhalación en ambientes industriales (38).
 - **Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs):** son agentes carcinógenos bien documentados asociados con el cáncer respiratorio, especialmente el carcinoma pulmonar. Estos compuestos se generan principalmente durante la combustión incompleta de materia orgánica y se encuentran presentes en el aire como parte del material particulado fino (PM). Las principales

fuentes de PAHs engloba la combustión de combustibles fósiles, emisiones de tráfico vehicular, quema de biomasa y carbón, y volatilización de combustibles no quemados (42).

Los PAHs de alto peso molecular (HMW-PAHs), como el benzo[a]pireno, dibenzo[a,h]antraceno, benzo[b]fluoranteno e indeno[1,2,3-cd]pireno, son particularmente relevantes debido a su alta toxicidad y capacidad carcinogénica. Estos compuestos representan una proporción significativa de la toxicidad carcinogénica total de los PAHs. La exposición a estos compuestos está asociada con un riesgo elevado de carcinoma pulmonar, especialmente en áreas urbanas con alta contaminación del aire (42). El mecanismo de carcinogénesis de los PAHs implica la activación del receptor de hidrocarburos arílicos (AhR), que induce la expresión de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, aumentando el metabolismo de los PAHs y la formación de metabolitos reactivos que causan daño al ADN y estrés oxidativo. Además, los PAHs pueden promover el crecimiento tumoral en células con mutaciones oncogénicas adquiridas naturalmente, lo que sugiere que la promoción tumoral es un factor clave en el desarrollo del carcinoma pulmonar inducido por la exposición a PM ambiental (42).

b) Metales pesados:

- **Cromo hexavalente (Cr(VI)):** es un carcinógeno pulmonar bien establecido, con exposición frecuente en entornos industriales y ocupacionales. El Cr(VI) induce inestabilidad cromosómica, un

proceso clave en la carcinogénesis pulmonar, al causar rupturas de doble cadena en el ADN y al inhibir la reparación por recombinación homóloga, lo que lleva a un daño genético acumulativo (43).

Además, el Cr(VI) promueve la inflamación pulmonar mediante la activación de varias vías de señalización, como NF- κ B y MAPK, que contribuyen a la carcinogénesis (44,45). También se ha observado que el Cr(VI) puede estimular cambios epigenéticos, como alteraciones en la metilación del ADN y modificaciones de histonas, lo que puede influir en la expresión génica y contribuir al desarrollo del cáncer (46).

- **Arsénico:** es clasificado como un carcinógeno del Grupo 1 por la IARC, lo que implica que hay evidencia suficiente de su efecto carcinogénico en humanos (47,48). Puede causar carcinoma pulmonar a través de dos rutas principales de exposición: inhalación e ingestión (49). La exposición inicial de este compuesto, como la que ocurre en trabajadores de fundiciones y en la industria de pesticidas, ha sido asociada con un mayor riesgo de carcinoma pulmonar (48). Además, la exposición al arsénico en el agua potable también se ha vinculado con un aumento del riesgo de carcinoma pulmonar, aunque la evidencia es más limitada en comparación con la exposición por inhalación (48). Incluso, la exposición a arsénico trióxido en forma particulada ha demostrado inducir un mayor daño al ADN y generar especies reactivas de oxígeno en células epiteliales pulmonares en comparación con el arsenito soluble, lo

que sugiere que la exposición por inhalación de arsénico particulado juega un papel importante en la carcinogénesis pulmonar (50). Además, la exposición combinada al arsénico y a otros carcinógenos, como el benzo(a)pireno presente en el humo del tabaco, puede tener un efecto sinérgico, aumentando significativamente el riesgo de carcinoma pulmonar en fumadores expuestos al arsénico (51,52).

- **Níquel:** es un metal que se encuentra comúnmente en ambientes industriales, especialmente en la producción de acero inoxidable y otras aleaciones. La exposición al níquel puede ocurrir a través de la inhalación de polvo y humos en el lugar de trabajo. Los mecanismos de carcinogénesis del níquel incluyen la inducción de estrés oxidativo, daño al ADN y alteraciones epigenéticas, como la metilación del ADN y modificaciones de histonas, que pueden llevar a la transformación maligna de las células (47,53).
- **Cadmio:** es un subproducto de la fundición de zinc y se utiliza en baterías, pigmentos y recubrimientos. La exposición al cadmio acontece principalmente por la inhalación de humo de cigarrillo y en ambientes industriales. El cadmio es conocido por su capacidad para inducir daño al ADN, estrés oxidativo y alteraciones epigenéticas, lo que contribuye a su potencial carcinogénico. Estudios han demostrado que niveles elevados de cadmio en el cuerpo están asociados con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad por carcinoma pulmonar (47).

c) **Gases tóxicos:**

- **Radón:** es un gas radiactivo que se origina de manera natural a partir de la descomposición del uranio en el suelo, las rocas y el agua. Es un agente carcinógeno significativo asociado con el cáncer respiratorio, especialmente el carcinoma pulmonar. El radón y sus productos de descomposición, como el polonio-218 y el polonio-214, emiten partículas alfa que pueden causar daño significativo al ADN de las células epiteliales bronquiales (54,55).

La exposición a esta sustancia es la segunda causa más importante de carcinoma pulmonar después del tabaquismo y la principal causa en no fumadores (56,57). Aproximadamente entre el 10% y el 20% de los casos de carcinoma pulmonar a nivel mundial se atribuyen a la exposición al radón. La exposición al radón es particularmente relevante en ambientes interiores, donde el gas puede acumularse, especialmente en áreas propensas al radón (56).

Los efectos carcinogénicos del radón se deben a la alta densidad de ionización que producen las partículas alfa en los tejidos, lo que resulta en un daño biológico significativo. Este daño incluye mutaciones, aberraciones cromosómicas y la generación de especies reactivas de oxígeno, que pueden llevar a la carcinogénesis (58). Además, se ha observado que la exposición al radón puede alterar la expresión de microARNs en las células

epiteliales bronquiales, lo que conlleva a la transformación maligna.

- Dióxido de nitrógeno (NO₂): es un componente de los NO_x, ha sido identificado como un agente carcinógeno potencial. Un metaanálisis ha demostrado que un aumento de 10 µg/m³ en la exposición a NO₂ se asocia con un incremento del 4% en el riesgo de carcinoma pulmonar (59). Este gas actúa como un radical libre reactivo, capaz de inducir daño genotóxico, como la rotura de cadenas de ADN y la formación de enlaces cruzados entre ADN y proteínas, lo que puede contribuir a la carcinogénesis (60).
- Dióxido de azufre (SO₂) también se ha estudiado en el contexto de la carcinogénesis respiratoria. Aunque la evidencia de su acción carcinogénica directa es menos concluyente, se ha sugerido que podría tener un efecto co-carcinogénico, es decir, que podría potenciar los efectos de otros carcinógenos presentes en el aire (61). Además, estudios han mostrado que la exposición a SO₂, junto con otros contaminantes del aire, está asociada con un aumento en el riesgo de carcinoma pulmonar (62,63).

II.2. Mecanismos de acción de los agentes carcinógenos

Los agentes carcinogénicos pueden ingresar al cuerpo humano principalmente a través de dos rutas principales: inhalación y absorción dérmica. Cada una de estas vías posee mecanismos de acción específicos que contribuyen al proceso de

carcinogénesis. La identificación y comprensión de estos mecanismos es crucial para la prevención y reducción del riesgo de cáncer.

a) **Inhalación:** es una de las principales vías de entrada de carcinógenos, especialmente aquellos presentes en el aire, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y el material particulado fino (PM2.5 y PM10). Estos contaminantes, al ser inhalados, pueden inducir una serie de efectos adversos a nivel celular y molecular (64).

- Estrés oxidativo y daño al ADN: Los PAHs pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que provoca daño oxidativo en el ADN, proteínas y lípidos de las células pulmonares. Este daño puede derivar en mutaciones y favorecer la transformación maligna de las células.
- Metabolismo enzimático y formación de aductos de ADN: Los PAHs son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP1A1/1B1), dando lugar a metabolitos altamente reactivos. Estos metabolitos pueden formar aductos con el ADN, provocando mutaciones en genes clave, como TP53, que desempeña un rol esencial en la regulación del ciclo celular y la apoptosis.
- Activación del receptor de hidrocarburos arílicos (AhR): La interacción de los PAHs con este receptor activa la expresión de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, lo que intensifica el metabolismo de estos compuestos y, en consecuencia, la producción de metabolitos tóxicos.

- Exposición a partículas finas (PM_{2.5} y PM₁₀): Estas partículas pueden transportar carcinógenos adsorbidos y, al depositarse en los pulmones, inducir la producción de especies reactivas de oxígeno, promover la inflamación crónica y facilitar la carcinogénesis.

Además de los PAHs, otros carcinógenos inhalados, como el cromo hexavalente [Cr(VI)], presentan un mecanismo de acción distinto. Este metal pesado se deposita en las bifurcaciones de los pulmones y evade los mecanismos de aclaramiento celular. Una vez absorbido, el Cr(VI) se reduce intracelularmente, generando estrés oxidativo severo y promoviendo daño en el ADN y proteínas, lo que contribuye a la formación de tumores pulmonares (42).

b) **Absorción dérmica:** es otra vía importante de entrada de carcinógenos, especialmente para compuestos lipofílicos como los PAHs. Estos pueden atravesar la barrera cutánea y ser metabolizados en el organismo, aumentando la carga carcinogénica total (65).

- Bioacumulación y transporte sistémico: Una vez absorbidos, los PAHs pueden acumularse en el tejido adiposo y ser liberados gradualmente en la circulación sanguínea. Allí, son metabolizados por el sistema CYP450, generando metabolitos reactivos que pueden formar aductos con el ADN y proteínas.
- Comparación con la inhalación: En ciertos escenarios, como la exposición a humos de barbacoa, la absorción dérmica de PAHs puede ser comparable o incluso superior a la inhalación. Estudios han demostrado que la piel puede actuar como un reservorio de estos

compuestos, prolongando su presencia en el cuerpo y aumentando el riesgo de efectos tóxicos y carcinogénicos.

Ambas rutas de entrada, inhalación y absorción dérmica juegan un papel clave en la exposición a carcinógenos ambientales y ocupacionales. Comprender su impacto es esencial para diseñar estrategias efectivas de prevención y control del cáncer. (42,64).

Los agentes carcinogénicos pueden inducir cáncer mediante una combinación de alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan la estabilidad y función celular. A continuación, se presentan los principales mecanismos carcinogénicos:

1) Alteraciones genéticas: daño directo al ADN

Los agentes carcinogénicos pueden inducir modificaciones estructurales en el ADN, que incluyen (66):

- Formación de aductos de ADN: Unión de metabolitos reactivos a la estructura del ADN, interfiriendo en la replicación y transcripción.
- Roturas de cadenas simples y dobles: Dificultan la reparación del ADN y pueden generar mutaciones irreversibles.
- Bases mal apareadas y errores en la reparación del ADN: Favorecen la inestabilidad genómica y la transformación maligna de las células.

Estos cambios pueden afectar genes críticos en la regulación del ciclo celular, como TP53, RB1 y KRAS, promoviendo la proliferación celular descontrolada (67).

2) Alteraciones epigenéticas: cambios en la expresión génica sin alterarse la secuencia del ADN.

Las modificaciones epigenéticas juegan un papel crucial en la carcinogénesis y pueden ser inducidas por carcinógenos genotóxicos y no genotóxicos. Estos mecanismos incluyen (68):

- Metilación del ADN: La hipermetilación en regiones promotoras de genes supresores de tumores puede silenciar su expresión, mientras que la hipometilación global puede contribuir a la inestabilidad genómica.
- Modificaciones de histonas: Alteraciones en la acetilación o metilación de histonas pueden cambiar la estructura de la cromatina y afectar la expresión génica.
- Regulación por ARN no codificantes: Los microARNs (miRNAs) pueden modular la expresión de genes involucrados en la proliferación celular, apoptosis y reparación del ADN (69).

3) Estrés oxidativo, inflamación y alteración de la reparación del ADN

La exposición a agentes carcinogénicos también puede generar estrés oxidativo crónico, lo que desencadena una cascada de eventos inflamatorios que favorecen la progresión del cáncer. Además, ciertos metales pesados como el cromo, níquel y cadmio han sido asociados con alteraciones epigenéticas que contribuyen a la carcinogénesis (53,67–69).

II.3. Factores moduladores de la carcinogénesis ocupacional

La carcinogénesis ocupacional está influenciada por diversos factores moduladores relacionados con la duración e intensidad de la exposición a carcinógenos. Estos factores determinan en gran medida el riesgo individual de desarrollar cáncer laboral y han sido largamente documentados en la literatura científica.

Duración e intensidad de la exposición

La duración prolongada de la exposición a carcinógenos ocupacionales aumenta el riesgo de desarrollar cáncer. Se ha observado que la exposición prolongada al asbesto está fuertemente asociada con el mesotelioma pleural, siendo este riesgo más significativo cuando la exposición ocurre en las primeras etapas de la vida laboral. Asimismo, la duración de la exposición al humo del tabaco se correlaciona con un incremento en los niveles de aductos de ADN, lo que sugiere un mayor daño genético en exposiciones prolongadas (70,71). De manera similar, la intensidad de la exposición es un factor crítico, ya que estudios han demostrado que una exposición intensa al asbesto hace más de 40 años antes del diagnóstico tiene una asociación más fuerte con el riesgo de carcinoma pulmonar que la exposición más reciente. Esto sugiere que la intensidad de la exposición en diferentes momentos puede influir de manera variable en el riesgo de desarrollar cáncer (72).

La interacción entre duración e intensidad también juega un papel relevante. Un estudio sobre el tabaquismo y el carcinoma pulmonar demostró que la intensidad del consumo de tabaco modifica negativamente la asociación entre los años de consumo y el riesgo de cáncer, especialmente en fumadores intensos. Esto indica que no solo la cantidad total de exposición es importante, sino también la forma en que se distribuye en el tiempo. Además, el momento en que ocurre la exposición es otro factor determinante, pues se ha evidenciado que la exposición temprana a carcinógenos tiene un impacto desproporcionado en comparación con exposiciones que ocurren más tarde en la vida laboral (73).

La evaluación del riesgo de cáncer ocupacional es un proceso complejo, influenciado por múltiples factores como la vía de ingreso del carcinógeno al

organismo, la susceptibilidad individual y las condiciones laborales específicas. La combinación de estos factores hace que el análisis de la carcinogénesis ocupacional requiera un enfoque integral y multidisciplinario (74).

Principales carcinógenos ocupacionales

Las condiciones laborales deficientes pueden incrementar significativamente la probabilidad de desarrollar cáncer ocupacional debido a la exposición prolongada a sustancias carcinogénicas en entornos industriales. Según la literatura médica, los principales agentes carcinógenos ocupacionales incluyen (21,62,75–78):

- Asbesto: Altamente relacionado con el carcinoma pulmonar y el mesotelioma pleural. Su riesgo se ve amplificado por el tabaquismo, ya que ambos factores interactúan de manera sinérgica, aumentando la probabilidad de daño celular irreversible.
- Metales pesados (cromo, níquel, cadmio, arsénico, plomo): Estos metales pueden inducir alteraciones epigenéticas, modificar la expresión génica y generar especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que facilita la inestabilidad genómica y la carcinogénesis.
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs): Presentes en la combustión incompleta de materiales orgánicos, estos compuestos pueden inducir mutaciones en genes supresores de tumores y activar vías proinflamatorias.
- Formaldehído: Relacionado con cánceres del tracto respiratorio y leucemia mieloide, debido a su capacidad en la formación de aductos de ADN y generar estrés oxidativo.

- Escape de motores diésel: Contiene una mezcla de partículas finas y compuestos orgánicos volátiles con potencial carcinogénico, particularmente en relación con el carcinoma pulmonar (21,76).

Las condiciones laborales que facilitan la exposición a estos carcinógenos incluyen trabajos en industrias como la minería, la metalurgia, la construcción y la manufactura de productos químicos. La exposición prolongada y sin protección adecuada a estos agentes en el lugar de trabajo representa un factor clave en la carcinogénesis ocupacional. La puesta en marcha de medidas de seguridad ocupacional y la vigilancia en ocupaciones de alto riesgo son esenciales para reducir la exposición a estos carcinógenos y, por ende, el riesgo de desarrollar cáncer (77,78).

Interacciones sinérgicas entre carcinógenos

Uno de los aspectos más desafiantes de la carcinogénesis ocupacional es la interacción entre múltiples agentes tóxicos, lo que puede potenciar el riesgo de cáncer. Diversas combinaciones de carcinógenos han sido identificadas con efectos sinérgicos, lo que significa que su combinación genera un riesgo mayor que la suma de los efectos particulares de cada sustancia (79).

Estudios han demostrado que la exposición combinada a varios agentes carcinogénicos en el lugar de trabajo genera un riesgo de cáncer superior al que resultaría de la exposición individual a cada agente. El estudio SYNERGY evaluó el impacto de la exposición simultánea a asbesto, sílice cristalina, metales pesados (como níquel y cromo-VI) e hidrocarburos aromáticos policíclicos en el desarrollo del carcinoma pulmonar. Los resultados indicaron que la coexposición a estos

agentes incrementa significativamente el riesgo de cáncer, aunque la magnitud de esta sinergia depende del tipo de agente y del perfil individual del trabajador.

Uno de los casos más estudiados de sinergia carcinogénica es la combinación de exposición al asbesto con el tabaquismo. Un metaanálisis demostró que los trabajadores expuestos al asbesto que fuman tienen un riesgo de carcinoma pulmonar hasta 50 veces mayor en comparación con los no fumadores sin exposición ocupacional. Esto se debe a que el asbesto causa daño en el epitelio respiratorio, mientras que los carcinógenos del tabaco favorecen la mutación y proliferación celular descontrolada (80).

Otro caso relevante es la exposición crónica al arsénico, que, en combinación con el tabaquismo, potencia el riesgo de cáncer pulmonar. Un estudio realizado en Chile encontró que las personas expuestas a altas concentraciones de arsénico en el agua potable y que además fumaban tenían un riesgo significativamente mayor de carcinoma pulmonar en comparación con aquellos expuestos a solo uno de estos factores (81).

Si bien la evidencia sobre los efectos de dosis bajas de mezclas químicas es más limitada, diversos estudios han sugerido que la exposición simultánea a múltiples compuestos químicos en el entorno laboral puede generar efectos carcinogénicos sinérgicos. Este fenómeno se debe a que distintos compuestos pueden actuar en múltiples vías de señalización celular, generando alteraciones epigenéticas, estrés oxidativo y disrupción del ciclo celular. Estos hallazgos subrayan la importancia de una regulación estricta de los entornos laborales, con especial atención a la exposición combinada a agentes carcinogénicos (82).

II.4. Normativas internacionales y límites de exposición ocupacional

La regulación de la exposición ocupacional a sustancias carcinogénicas es un elemento clave en la prevención del cáncer respiratorio de origen laboral. Diversos organismos internacionales y nacionales establecen límites para la exposición a agentes peligrosos, con el objetivo de disminuir los riesgos para la salud de los trabajadores. Entre los principales referentes se encuentran la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), que publica los Valores Límite Umbral (TLV) e Índices de Exposición Biológica, y las normativas locales, como el Decreto Supremo 015-2005-SA en Perú, que establece los Valores Límite Permisibles (VLPs) para diversas sustancias (83,84).

Límites de Exposición Ocupacional Según la ACGIH® y Normativa Peruana

Los Valores Límite Umbral (TLV®) son pautas internacionales que sirven como referencia para la exposición laboral segura a sustancias químicas. No son valores legalmente vinculantes, pero son utilizados ampliamente en diversas jurisdicciones como base para regulaciones nacionales. La normativa peruana, a través del DS 015-2005-SA y su actualización con la Resolución Ministerial N° 733-2024/MINSA, establece valores límite permisibles (VLPs) similares, diseñados para proteger la salud de los trabajadores y prevenir enfermedades ocupacionales. A continuación, se presentan algunos de los límites de exposición ocupacional para agentes carcinogénicos clave en la aparición del cáncer respiratorio (83,84):

Agente	Límite TLV-TWA® (ACGIH 2025)	TLVs Perú (DS 015-2005-SA y RM N° 733-2024/MINSA)	Riesgo Asociado
Sílice Cristalina (fracción respirable)	0.025 mg/m ³	0.025 mg/m ³	Carcinoma pulmonar, silicosis
Cromo Hexavalente (Cr VI)	0.0002 mg/m ³	0.0002 mg/m ³	Carcinoma pulmonar, irritación respiratoria
Arsénico	0.01 mg/m ³	0.01 mg/m ³	Carcinoma pulmonar
Cadmio	0.002 mg/m ³	0.002 mg/m ³	Carcinoma pulmonar
Níquel	0.1 mg/m ³	0.1 mg/m ³	Carcinoma pulmonar y nasal
Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs) (mezcla general)	0.2 mg/m ³	No especificado	Carcinoma pulmonar
Formaldehído	0.1 ppm	0.1 ppm	Cáncer nasofaríngeo, irritación respiratoria
Escape de Motores Diésel (fracción particulada)	0.02 mg/m ³	No especificado	Carcinoma pulmonar

Impacto de los límites de exposición en la prevención del cáncer respiratorio

El cumplimiento de estos límites de exposición es fundamental para la prevención del cáncer ocupacional. La reducción de la exposición a sílice cristalina, por ejemplo, ha evidenciado ser eficaz en la reducción de la incidencia de carcinoma pulmonar y silicosis en trabajadores de minería, construcción y manufactura. De igual manera, la regulación de los niveles de cromo hexavalente ha sido clave en la protección de soldadores y trabajadores de la industria del metal.

En el caso del arsénico y cadmio, su regulación estricta ha reducido significativamente los casos de carcinoma pulmonar y otros trastornos hematológicos en industrias de fundición y producción de baterías. Asimismo, la limitación del benceno en la industria petroquímica ha sido crucial en la reducción de la incidencia de leucemia y cánceres hematopoyéticos.

Normativas y enfoques preventivos a nivel internacional

Diferentes países han adoptado estrategias de control basadas en estos límites de exposición. En la Unión Europea, el Reglamento REACH establece restricciones estrictas sobre el uso de sustancias carcinogénicas, mientras que, en los Estados Unidos, la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) regula los límites de exposición a carcinógenos bajo los *Permissible Exposure Limits (PELs)*, que suelen ser menos estrictos que los TLVs de la ACGIH, pero son legalmente vinculantes.

El estudio de Chen-Xu en el año 2023 evaluó el impacto del cromo hexavalente en la carga de carcinoma pulmonar en la Unión Europea y concluyó que la implementación de límites de exposición más bajos podría reducir significativamente los costos en salud pública y la incidencia de cáncer ocupacional

(85). Por otro lado, un informe de Methner en el año 2020 publicado por el CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) identificó que las exposiciones a metales en trabajadores de metalurgia superaban los límites TLV en más del 50% de los casos, subrayando la necesidad de tener mejoras en las estrategias de control en el lugar de trabajo (86).

II.5. Evaluación del nivel de riesgo de cáncer en ocupaciones específicas

El riesgo de cáncer respiratorio asociado a ocupaciones específicas ha sido objeto de múltiples estudios epidemiológicos, los cuales han identificado una relación significativa entre ciertas actividades laborales y el desarrollo de neoplasias pulmonares. La exposición prolongada a carcinógenos inhalados como el asbesto, la sílice cristalina, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), el cromo hexavalente y las emisiones de diésel ha sido reconocida como un factor clave en la incidencia de cáncer pulmonar y otras enfermedades respiratorias en trabajadores de diversas industrias.

En Canadá, se han realizado estudios que indican un riesgo elevado de cáncer pulmonar en trabajadores expuestos a sustancias tóxicas, incluyendo tecnólogos en radiación médica, trabajadores ferroviarios, operadores de transporte motorizado y profesionales de telecomunicaciones, quienes pueden estar en contacto con agentes carcinogénicos como la sílice y metales pesados. Estos hallazgos sugieren que la exposición a contaminantes del aire y radiaciones ionizantes en el entorno laboral puede aumentar la incidencia de cáncer respiratorio en estos trabajadores (87).

En Dinamarca, un estudio sobre trabajadores del sector transporte, rescate y seguridad reveló una mayor incidencia de carcinoma pulmonar en la industria

marítima y el transporte terrestre, lo que sugiere una fuerte asociación con la exposición a emisiones de diésel y partículas en suspensión. De manera similar, se observó que los oficiales de policía y las mujeres en la aviación presentaban una mayor incidencia de cáncer, posiblemente debido a la exposición ocupacional a contaminantes en espacios cerrados y al uso prolongado de equipos electrónicos que emiten radiación (88).

En Suiza, el carcinoma pulmonar mostró una mayor prevalencia en fumadores actuales, pero también en trabajadores de ciertas categorías ocupacionales con exposición prolongada a sustancias carcinogénicas. Profesionales en industrias químicas, de la construcción y manufactura presentaron una incidencia significativamente mayor de cáncer respiratorio, lo que refuerza la importancia de las regulaciones sobre límites de exposición ocupacional para reducir estos riesgos (89).

En Japón, un estudio evidenció que ciertas ocupaciones con alta actividad física, como la agricultura, estaban asociadas con un menor riesgo de cáncer en general, incluyendo el carcinoma pulmonar en hombres. Sin embargo, trabajadores industriales y manufactureros con exposición a polvos minerales y compuestos químicos mostraron una tasa más alta de enfermedad respiratoria y cáncer pulmonar (90).

Los bomberos han sido vinculados como un grupo de alto riesgo para diversas neoplasias malignas, incluyendo el carcinoma pulmonar y pleura. Su exposición recurrente a productos de combustión, gases tóxicos y partículas ultrafinas presentes en el humo de incendios incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y cáncer. Un estudio

realizado en Estados Unidos encontró que la prevalencia de carcinoma pulmonar en bomberos era superior al promedio poblacional, lo que resalta la necesidad de estrategias preventivas, monitoreo médico regular y el uso adecuado de equipos de protección respiratoria en este grupo (91).

Estos estudios resaltan la importancia de considerar tanto las exposiciones ocupacionales como los factores de riesgo modificables al evaluar la incidencia de cáncer respiratorio en diferentes sectores laborales. La implementación y el cumplimiento de normativas internacionales sobre límites de exposición ocupacional, como las establecidas por la ACGIH y las regulaciones nacionales, son esenciales para la prevención del cáncer pulmonar en trabajadores expuestos a agentes carcinogénicos en sus entornos laborales.

III. CAPÍTULO 2: Principales tipos de cáncer respiratorio de origen ocupacional

Entre los principales tipos de cáncer respiratorio ocupacional se incluyen el carcinoma pulmonar, el carcinoma nasofaríngeo, el mesotelioma pleural y el carcinoma de laringe, los cuales han sido ampliamente asociados con la exposición a compuestos como el asbesto, la sílice cristalina, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), los metales pesados y los vapores industriales (85,92).

Carcinoma Pulmonar

El carcinoma pulmonar es la forma más frecuente de cáncer respiratorio de origen ocupacional y está directamente relacionado con la exposición a agentes como el asbesto, el cromo hexavalente, el arsénico, el níquel, el cadmio y las partículas de diésel. Se ha reportado que entre el 10 y el 20% de los casos de carcinoma pulmonar tienen una causa ocupacional, aunque este porcentaje podría ser mayor debido a la dificultad para establecer una relación causal directa (93). Su manifestación clínica suele incluir tos crónica, disnea, hemoptisis y pérdida de peso progresiva, lo que dificulta su diagnóstico temprano.

Carcinoma Nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo es menos frecuente pero ha sido vinculado a la exposición ocupacional a formaldehído y polvos de madera en trabajadores de la industria de carpintería, impresión y manufactura química. Su presentación clínica incluye obstrucción nasal, otalgia y linfadenopatía cervical, lo que suele retrasar su diagnóstico. Un estudio reciente sugirió que la suma de la exposición ocupacional y factores genéticos puede incrementar el riesgo de esta neoplasia en trabajadores expuestos a solventes industriales (86).

Mesotelioma Pleural

El mesotelioma pleural es una neoplasia agresiva casi exclusivamente asociada con la exposición al asbesto, afectando predominantemente a trabajadores de la industria de la construcción, minería y manufactura de materiales aislantes. Su largo período de latencia, que puede extenderse entre 20 y 50 años, dificulta su detección temprana y la identificación del agente causal. La presentación clínica suele incluir dolor torácico, disnea y derrame pleural recurrente. A pesar de la prohibición del asbesto en muchos países, el mesotelioma sigue presentando altas tasas de incidencia en trabajadores con exposiciones pasadas (85).

Carcinoma de Laringe

El carcinoma de laringe ha sido vinculado a la exposición ocupacional a vapores ácidos, solventes orgánicos y humos metálicos en industrias como la metalurgia, soldadura y refinería de petróleo. Además, la combinación de exposición ocupacional con el tabaquismo y el consumo de alcohol puede incrementar exponencialmente el riesgo de esta enfermedad. Sus síntomas más comunes incluyen disfonía persistente, odinofagia y disnea progresiva. Se ha sugerido que la exposición crónica a ciertos agentes industriales puede inducir mutaciones en el epitelio laríngeo, favoreciendo la progresión neoplásica (92).

A pesar de los avances en la regulación de estos agentes carcinogénicos, la incidencia de estas neoplasias sigue siendo elevada debido a la latencia prolongada entre la exposición y la manifestación clínica. Esto resalta la importancia de programas de vigilancia epidemiológica, monitoreo ocupacional y el fortalecimiento de medidas de control de exposición en sectores de alto riesgo. La identificación temprana de estos cánceres, junto con un diagnóstico diferencial

preciso, es fundamental para su reconocimiento como enfermedad laboral y para la instauración de estrategias de prevención y compensación laboral. Es por ello, que a continuación se detallan cada uno de los cánceres mencionados desde un enfoque nosológico.

III.1. Carcinoma Nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es una neoplasia maligna que afecta la nasofaringe, ubicada en la parte posterior de la cavidad nasal y superior a la orofaringe. Su distribución geográfica y sus factores de riesgo son únicos en comparación con otros tipos de cáncer de cabeza y cuello. Aunque la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es un factor etiológico bien establecido, diversos estudios han revelado que la exposición a ciertos agentes carcinogénicos en el ambiente laboral también desempeña un papel significativo en su desarrollo (94,95).

Epidemiología

El carcinoma nasofaríngeo es un cáncer raro en muchas regiones del mundo, pero altamente prevalente en el sudeste asiático, el norte de África y partes de China, donde la incidencia puede ser de hasta 25-50 casos por cada 100,000 habitantes (94). En países occidentales, la tasa de incidencia es significativamente menor, entre 0.5 y 2 casos por cada 100,000 habitantes (95).

Los factores de riesgo principales incluyen:

- Infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) (95).
- Predisposición genética con antecedentes familiares de CNF (96).
- Consumo de alimentos ricos en nitrosaminas como el pescado salado y encurtidos fermentados.

Los estudios epidemiológicos han identificado varios agentes ocupacionales que aumentan el riesgo de CNF (97):

✓ Polvo de madera:

El polvo de madera ha sido clasificado como carcinógeno del grupo 1 por la IARC, aumentando el riesgo de CNF en carpinteros, ebanistas y trabajadores de la industria del mueble (98).

✓ Formaldehído:

El formaldehído, un químico utilizado en la industria química, de plásticos y laboratorios de embalsamamiento, se ha asociado con una mayor incidencia de CNF en trabajadores expuestos por largos periodos (99).

✓ Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs):

Los HAPs, presentes en humo de diésel y emisiones industriales, han sido vinculados con mutaciones epigenéticas que favorecen la oncogénesis en la nasofaringe (99).

Fisiopatología

Mecanismos de carcinogénesis en el carcinoma nasofaríngeo ocupacional

1. Exposición a agentes carcinogénicos y daño al ADN

La inhalación crónica de sustancias tóxicas genera un proceso inflamatorio persistente en la mucosa nasofaríngea. El formaldehído, por ejemplo, es un irritante respiratorio que puede formar aductos con el ADN, desencadenando mutaciones genéticas en oncogenes y genes supresores de tumores. Estudios han demostrado que trabajadores

expuestos a formaldehído, como los empleados en la industria maderera y en laboratorios de anatomía patológica, presentan un riesgo considerablemente mayor de desarrollar CNF en comparación con la población general (99).

2. Estrés oxidativo y daño celular

La exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y compuestos orgánicos volátiles genera un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que conduce a daño oxidativo del ADN y disrupción de la homeostasis celular. Esto facilita la activación de oncogenes como c-MYC y p53, que desempeñana un rol central en la proliferación celular descontrolada y en la resistencia a la apoptosis (100).

3. Alteración epigenética y silenciamiento de genes supresores de tumores

Los compuestos carcinogénicos inhalados pueden inducir modificaciones epigenéticas, tales como hipermetilación del ADN y alteraciones en la expresión de microARNs (miRNAs). Se ha observado que la metilación aberrante del gen RASSF1A, un regulador clave de la proliferación celular, está presente en la mayoría de los casos de carcinoma nasofaríngeo asociado a exposiciones laborales prolongadas (101).

4. Inflamación crónica y activación de vías oncogénicas

Los irritantes respiratorios presentes en entornos laborales pueden generar una inflamación crónica en la nasofaringe, lo que activa vías

oncogénicas como NF- κ B e IL-6, favoreciendo la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis. Esta inflamación prolongada puede facilitar la transformación maligna del epitelio nasofaríngeo y aumentar la susceptibilidad a mutaciones genéticas acumulativas (102).

5. Infección por el Virus de Epstein-Barr (EBV) y sinergia con exposiciones ocupacionales

El virus de Epstein-Barr (EBV) es un factor etiológico ampliamente reconocido en el desarrollo del carcinoma nasofaríngeo, ya que su infección persistente puede desencadenar la expresión de oncogenes virales, como LMP1 y LMP2, que estimulan la proliferación celular y la evasión del sistema inmunológico. La exposición ocupacional a formaldehído y polvo de madera puede potenciar la acción carcinogénica del EBV, al inducir alteraciones en la respuesta inmune local, facilitando la transformación neoplásica del epitelio nasofaríngeo (103).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del CNF depende de la etapa del tumor, su extensión y la afectación de estructuras vecinas. En los casos de origen ocupacional, la patogenia puede estar influenciada por la exposición crónica a sustancias carcinogénicas como polvo de madera, formaldehído e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) (7,99).

- Se origina en la mucosa de la nasofaringe, afectando principalmente la región del techo faríngeo y las paredes laterales.

- Curso clínico insidioso, con síntomas iniciales inespecíficos que pueden retrasar el diagnóstico.
- Mayor tendencia a la afectación ganglionar cervical temprana (en el 60-70% de los casos al momento del diagnóstico) (95).
- En estadios avanzados, puede invadir la base del cráneo, generando afectación neurológica significativa (94).

El CNF presenta una progresión clínica en tres principales grupos de síntomas: nasales, óticos y neurológicos. A diferencia de otras neoplasias de cabeza y cuello, su localización anatómica dificulta su detección precoz (96).

- Síntomas Iniciales (Tempranos):

Estos síntomas suelen ser inespecíficos y pueden confundirse con infecciones recurrentes o inflamaciones crónicas:

- Congestión nasal unilateral persistente (puede ser confundida con rinitis ocupacional).
- Epistaxis leve y recurrente (sangrado nasal espontáneo).
- Otagia (dolor de oído) unilateral.
- Sensación de plenitud ótica y disminución progresiva de la audición en un solo oído (por disfunción de la trompa de Eustaquio).
- Adenopatías cervicales indoloras en la región retroauricular o submandibular (presente en el 60-80% de los casos en estadios iniciales) (104,105).

- Síntomas Avanzados (Progresión Tumoral):

A medida que el tumor crece y afecta estructuras circundantes, los síntomas se vuelven más evidentes:

- Otolgia intensa y persistente.
- Obstrucción nasal completa en un lado.
- Epistaxis severa con sangrados más frecuentes.
- Afectación de pares craneales, lo que provoca: Diplopía (visión doble), cefalea intensa y persistente, parálisis facial parcial o completa.
- Adenopatías cervicales más grandes y palpables, con tendencia a la fusión en conglomerados (103,105).

Sin embargo, dependiendo de la dirección del crecimiento tumoral, los síntomas pueden variar:

- Expansión hacia la base del cráneo: Puede invadir el foramen lacerum y el seno cavernoso, comprometiendo los nervios craneales III, IV y VI, lo que se manifiesta clínicamente con diplopía y oftalmoplejía.
- Compresión de la trompa de Eustaquio: Puede generar disfunción auditiva y predisposición a otitis media serosa recurrente, afectando la calidad de vida del paciente.
- Extensión lateral a ganglios linfáticos cervicales: Puede provocar la aparición de adenopatías firmes e indoloras, que en muchos casos constituyen el primer signo clínico detectado en el diagnóstico.
- Extensión anterior hacia la cavidad nasal: Puede ocasionar obstrucción nasal progresiva y rinorrea sanguinolenta, síntomas que suelen alertar a los pacientes y motivar la consulta médica.

- Invasión de la base del cráneo y fosa infratemporal: Puede generar neuralgia facial intensa debido al compromiso de ramas nerviosas, así como trismus, lo que complica la apertura bucal y limita la función masticatoria.

Diagnóstico del CNF de origen ocupacional

El diagnóstico del carcinoma nasofaríngeo se basa en una combinación de historia clínica, exploración física, estudios de imagen y pruebas histopatológicas.

Métodos Diagnósticos

- Nasofaringoscopia: Permite la visualización directa de la nasofaringe y la obtención de biopsias para confirmar la presencia de carcinoma.
- Imagenología:
 - Tomografía computarizada (TC): Identifica la extensión del tumor y la afectación de estructuras adyacentes.
Resonancia magnética (RM): Evalúa la invasión tumoral en tejidos blandos y base del cráneo.
 - Tomografía por emisión de positrones (PET-CT): Útil para detectar metástasis a distancia.
- Pruebas serológicas: Se pueden emplear marcadores serológicos para la detección del virus de Epstein-Barr en pacientes con sospecha de CNF asociado al VEB.
- Biopsia y estudio histopatológico: Es la prueba definitiva para confirmar el diagnóstico de CNF.

Diagnóstico Diferencial

El carcinoma nasofaríngeo puede confundirse con varias patologías debido a su ubicación y sintomatología. Entre las entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial se incluyen:

- Tumores Malignos
 - Carcinoma escamocelular: Puede originarse en la orofaringe y extenderse hacia la nasofaringe, presentando características similares al CNF.
 - Linfoma nasofaríngeo: Puede manifestarse con síntomas similares, como obstrucción nasal y adenopatías cervicales.
 - Sarcoma de tejidos blandos: Puede afectar la nasofaringe y presentar una morfología similar al CNF en estudios de imagen (106).
- Tumores Benignos
 - Angiofibroma nasofaríngeo juvenil: Tumor vascular que puede causar obstrucción nasal y epistaxis recurrente en adolescentes varones.
 - Papiloma invertido: Puede imitar al CNF debido a su localización y patrón de crecimiento (106).
- Enfermedades Inflamatorias e Infecciosas
 - Tuberculosis nasofaríngea: Puede producir masas inflamatorias en la nasofaringe con síntomas similares al CNF.
 - Granulomatosis con poliangitis: Puede simular una masa tumoral con destrucción ósea en la nasofaringe.

A continuación, se presenta un cuadro comparativo de las principales diferencias nosológicas entre el carcinoma nasofaríngeo de origen ocupacional y el de origen no ocupacional (107,108):

Características	CNF de Origen Ocupacional	CNF de Origen No Ocupacional
Factor de riesgo principal	Exposición a polvo de madera, formaldehído y HAPs	Infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) o Virus del Papiloma Humano (VPH).
Distribución geográfica	Trabajadores en industrias de alto riesgo (madera, construcción, minería)	Alta incidencia en el sudeste asiático y norte de África
Edad de presentación	Mayor incidencia en adultos expuestos durante largo tiempo en el trabajo	Frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad
Síntomas iniciales	Obstrucción nasal generalmente unilateral, epistaxis recurrente, hipoacusia unilateral	Linfadenopatía cervical sin síntomas nasales
Histopatología	Mayor frecuencia de carcinoma escamoso bien diferenciado	Predominio de carcinoma indiferenciado

Pronóstico	Puede ser más agresivo debido a exposición prolongada a carcinógenos	Mejores tasas de respuesta al tratamiento en etapas tempranas
Prevención	Medidas de protección ocupacional, reducción de la exposición a carcinógenos	Campañas de detección temprana y control del VEB y VPH

III.2. Carcinoma Pulmonar

El carcinoma pulmonar es una de las principales enfermedades malignas relacionadas con la exposición ocupacional a agentes carcinogénicos. Se ha identificado una fuerte relación entre ciertas sustancias presentes en entornos laborales y el desarrollo de distintos tipos histológicos de carcinoma pulmonar. A continuación, se describen los principales tipos de carcinoma pulmonar de origen ocupacional y su asociación con exposiciones laborales específicas.

Carcinoma de Células Escamosas (Epidermoide)

- Exposición ocupacional relacionada: Asbesto, sílice cristalina, vapores de hidrocarburos, metales pesados (cromo, níquel, cadmio), humos de soldadura.
- Características: Se origina en los bronquios proximales y se asocia con la inhalación de sustancias irritantes. Presenta un patrón de crecimiento lento, pero puede obstruir los bronquios y provocar infecciones pulmonares secundarias.

Adenocarcinoma Pulmonar

- Exposición ocupacional relacionada: Radón, humo de diésel, solventes orgánicos, hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- Características: Es el tipo más frecuente de carcinoma pulmonar, especialmente en no fumadores. Se localiza en la periferia del pulmón y tiene un crecimiento más lento a diferencia de otros tipos de cáncer pulmonar.

Carcinoma de Células Pequeñas (Microcítico)

- Exposición ocupacional relacionada: Tabaco pasivo en entornos industriales, radón, uranio, níquel.
- Características: Tumor altamente agresivo y de rápido crecimiento, con fuerte asociación con el tabaquismo y exposición a carcinógenos ocupacionales. Tiene un pronóstico reservado debido a su tendencia a la metástasis temprana.

Carcinoma de Células Grandes

- Exposición ocupacional relacionada: Asbesto, sílice, vapores de metales pesados.
- Características: Representa un grupo heterogéneo de tumores con diferenciación pobre, crecimiento rápido y mayor agresividad. Suele diagnosticarse en estadios avanzados debido a la ausencia de síntomas tempranos (109).

Epidemiología

El carcinoma pulmonar de origen ocupacional representa una fracción significativa de los casos de carcinoma pulmonar en todo el mundo. Se estima que entre el 10% y el 15% de los casos de carcinoma pulmonar están directamente relacionados con

la exposición ocupacional a agentes carcinogénicos (110). Este tipo de cáncer afecta principalmente a trabajadores expuestos a sustancias como asbesto, sílice, hidrocarburos aromáticos policíclicos, humos de diésel y metales pesados.

Prevalencia y Carga Global

A nivel mundial, el carcinoma pulmonar se ha convertido en la causa principal de muerte por cáncer en trabajadores expuestos a carcinógenos ocupacionales.

En países con regulaciones ambientales más estrictas (Europa, EE.UU., Canadá), la incidencia ha disminuido progresivamente. Sin embargo, en regiones con menor control de riesgos laborales (Asia, América Latina y África), la carga de la enfermedad sigue incrementando.

Según la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y la IARC, el carcinoma pulmonar representa más del 50% de las muertes por cáncer de origen ocupacional (7).

Distribución por industria y profesión

Las ocupaciones con mayor riesgo incluyen:

- Mineros: Exposición a sílice, radón y metales pesados.
- Trabajadores de la construcción: Asbesto, polvo de sílice y humos de soldadura.
- Trabajadores metalúrgicos y de refinerías: Hidrocarburos aromáticos policíclicos, cromo y níquel.
- Conductores y obreros en industria automotriz: Humo de diésel y vapores químicos.

Factores de Riesgo:

- Tiempo de exposición: La gran mayoría de los casos se presentan en trabajadores con más de 10-20 años de exposición a agentes cancerígenos.
- Exposición combinada con tabaco: Los trabajadores fumadores con exposición a carcinógenos laborales tienen un riesgo 30 veces mayor de desarrollar carcinoma pulmonar (111).

Impacto en la Salud Pública

- Alta tasa de mortalidad debido a diagnóstico tardío en etapas avanzadas.
- Alto impacto económico en sistemas de salud y compensaciones laborales.

Fisiopatología

El carcinoma pulmonar de origen ocupacional es una de las neoplasias más frecuentes en trabajadores expuestos a agentes carcinogénicos inhalados en entornos industriales. Su desarrollo está relacionado con la exposición prolongada a asbesto, sílice cristalina, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), metales pesados (cromo, níquel, cadmio, arsénico, plomo) y emisiones de diésel. Estos agentes inducen un daño progresivo en el epitelio respiratorio, generando un ambiente propicio para la transformación maligna de las células pulmonares (112).

Mecanismos de carcinogénesis en el carcinoma pulmonar ocupacional

1. Inhalación de agentes carcinogénicos y daño al ADN

Los trabajadores expuestos a partículas tóxicas inhaladas, como sílice cristalina y asbesto, sufren un daño progresivo en el epitelio bronquial y alveolar. Estos agentes inducen la formación de aductos de ADN, lo que interfiere con los procesos normales de replicación celular y favorece la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores como TP53 y KRAS. Se ha demostrado que el daño genético causado por

estas sustancias persiste incluso después de cesar la exposición, aumentando el riesgo de cáncer pulmonar a largo plazo (113).

2. Inflamación crónica y estrés oxidativo

La exposición a partículas como sílice y metales pesados induce una respuesta inflamatoria crónica en el tejido pulmonar, lo que provoca la activación de macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α . Estas moléculas contribuyen a la proliferación celular descontrolada y a la inhibición de la apoptosis, facilitando la transformación neoplásica del epitelio pulmonar. Además, el estrés oxidativo generado por la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) promueve daño en el ADN y alteraciones en la expresión génica, mecanismos clave en la progresión del cáncer pulmonar (113).

3. Alteraciones epigenéticas y silenciamiento de genes supresores de tumores

Estudios recientes han identificado que la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y emisiones de diésel induce modificaciones epigenéticas en el ADN, como hipermetilación de promotores de genes supresores tumorales (p16, RASSF1A) y alteraciones en microARNs (miR-21, miR-34). Estas modificaciones epigenéticas alteran la regulación del ciclo celular, favoreciendo la proliferación descontrolada de células malignas en el pulmón (113).

4. Disruptores endocrinos y carcinogénesis pulmonar

Ciertos contaminantes industriales, como los compuestos organoclorados y bifenilos policlorados (PCBs), actúan como disruptores endocrinos y pueden potenciar el desarrollo del cáncer pulmonar. Estos compuestos

pueden interferir con la señalización de receptores hormonales y favorecer la proliferación celular desregulada, contribuyendo al desarrollo de subtipos específicos de carcinoma pulmonar (114).

5. Fibrosis pulmonar y transformación maligna

La exposición a sílice y asbesto también induce una respuesta fibrótica progresiva en el parénquima pulmonar, favoreciendo el desarrollo de enfermedades como la silicosis y la asbestosis. Esta fibrosis altera la arquitectura pulmonar normal y puede generar un microambiente tumorigénico, promoviendo la transformación maligna de las células epiteliales y aumentando la incidencia de adenocarcinoma pulmonar en trabajadores expuestos (115).

Características Clínicas

El carcinoma pulmonar de origen ocupacional presenta síntomas similares al carcinoma pulmonar no ocupacional, pero con algunas particularidades asociadas con la exposición laboral a agentes carcinogénicos como asbesto, sílice, hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales pesados (7,110).

Síntomas Respiratorios

Los síntomas iniciales pueden confundirse con enfermedades pulmonares crónicas, lo que retrasa el diagnóstico (111):

- Tos crónica persistente (presente en el 70-80% de los casos).
- Hemoptisis (sangrado en el esputo), más frecuente en tumores centrales.
- Disnea progresiva por obstrucción bronquial o derrame pleural.
- Dolor torácico por invasión tumoral.

Síntomas Sistémicos

En etapas avanzadas pueden aparecer (111):

- Pérdida de peso involuntaria.
- Fatiga extrema y anorexia.
- Fiebre recurrente, asociada a infecciones secundarias.

Síntomas Relacionados con Diseminación y Síndromes Paraneoplásicos

- Metástasis óseas: Dolor óseo persistente, fracturas patológicas.
- Síndrome de vena cava superior: Edema facial y cianosis.
- Síndrome de Eaton-Lambert: Relacionado con carcinoma de células pequeñas.

Diagnóstico del carcinoma pulmonar

El diagnóstico del carcinoma pulmonar en trabajadores expuestos a agentes carcinogénicos requiere un enfoque integral, combinando el historial ocupacional, síntomas clínicos, estudios de imagen y análisis histopatológicos (15,110). Dado que los síntomas suelen ser inespecíficos y pueden superponerse con enfermedades pulmonares crónicas ocupacionales como la asbestosis o la silicosis, la evaluación temprana es crucial.

Métodos Diagnósticos

Historia clínica y evaluación ocupacional:

- Indagación sobre exposición a carcinógenos (asbesto, sílice, hidrocarburos, metales pesados, radón).
- Duración e intensidad de la exposición: Generalmente más de 10-30 años de contacto con sustancias carcinogénicas (111).

- Síntomas respiratorios crónicos: Tos persistente, disnea progresiva, hemoptisis (4).

Estudios de imagen:

- Radiografía de tórax: Puede revelar masas pulmonares, fibrosis, derrames pleurales en casos avanzados.
- Tomografía computarizada (TC) de alta resolución: Estudio más sensible para detectar nódulos pulmonares tempranos y su relación con enfermedad ocupacional preexistente.
- Tomografía por emisión de positrones (PET-CT): Se emplea para evaluar la extensión del tumor y posibles metástasis (116).

Estudios funcionales y biomarcadores:

- Espirometría y prueba de difusión pulmonar: Evaluación de deterioro respiratorio en trabajadores con antecedentes de exposición ocupacional.
- Marcadores tumorales: CEA, CYFRA 21-1 y NSE pueden apoyar el diagnóstico, pero no son específicos (117).

Biopsia y análisis histopatológico:

- Broncoscopia con biopsia: Indicada para lesiones centrales y diagnóstico citológico en lavado broncoalveolar.
- Biopsia transtorácica guiada por TC: Utilizada en tumores periféricos.
- Los principales hallazgos de la biopsia van a depender del tipo histológico:
 - o Carcinoma de células no pequeñas: Adenocarcinoma (células neoplásicas con arquitectura glandular o formación de acinos), carcinoma escamoso (células con diferenciación escamosa, queratinización y puentes intercelulares), carcinoma de células

grandes (células grandes, pleomórficas, sin diferenciación glandular ni escamosa evidente) (118).

- Carcinoma de células pequeñas: Células pequeñas, redondas, hipercromáticas, con escaso citoplasma y mitosis frecuentes (118).
- Inmunohistoquímica y análisis molecular: Diferencia los tipos de carcinoma pulmonar y su relación con mutaciones ocupacionales específicas (119).

Diagnóstico Diferencial

Dada la similitud de síntomas con otras enfermedades pulmonares ocupacionales y no ocupacionales, es crucial diferenciar el carcinoma pulmonar de las siguientes patologías:

Patología	Características Diferenciales
Silicosis	Exposición a sílice, patrón reticulonodular en TC, ausencia de masas tumorales definidas. Opacidades grandes (silicoma) requiere biopsia.
Asbestosis	Relación con el asbesto, placas pleurales calcificadas, fibrosis intersticial difusa.
Tuberculosis pulmonar	Presencia de cavernas, baciloscopia positiva, respuesta a tratamiento antibiótico.
Neumonía Crónica	Infiltrados en imagen, fiebre, respuesta a antibióticos.
Metástasis pulmonares de otro origen	Historia de cáncer primario en otro órgano, múltiples nódulos pulmonares diseminados.

A continuación, se presenta un cuadro comparativo de las principales diferencias nosológicas entre el carcinoma pulmonar de origen ocupacional y el de origen no ocupacional (111,116–119):

Característica	Carcinoma Pulmonar de Origen Ocupacional	Carcinoma Pulmonar No Ocupacional
Factores de Riesgo	Exposición a carcinógenos industriales (asbesto, sílice, hidrocarburos, metales pesados, radón).	Tabaquismo, predisposición genética, contaminación ambiental.
Tiempo de aparición	Tras 10-30 años de exposición laboral.	Variable, más frecuente en fumadores crónicos.
Síntomas Iniciales	Tos crónica, hemoptisis, disnea progresiva.	Similar, pero con mayor relación con síntomas inespecíficos.
Patrón Histológico	Predominio de carcinoma escamoso y adenocarcinoma.	Todos los tipos, con mayor presencia de adenocarcinoma.
Hallazgos Radiológicos	Mayor presencia de fibrosis, nódulos pulmonares, placas pleurales calcificadas.	Tumor único bien delimitado, sin cambios fibróticos previos.

Metástasis Frecuentes	Mayor propensión a metástasis óseas y cerebrales	Parecido, dependiendo del tipo histológico
Pronóstico	Más agresivo y con diagnóstico tardío	Pronóstico variable según el estadio del diagnóstico

III.3. Mesotelioma Pleural Maligno

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es un cáncer agresivo que afecta la pleura y se asocia casi exclusivamente con la exposición ocupacional al asbesto. Se trata de un cáncer raro pero letal, con una incidencia en aumento en muchos países debido a la larga latencia de la enfermedad, que oscila entre 20 y 50 años (120).

Incidencia y Mortalidad

- **Incidencia Global:** Se estima que la incidencia mundial de MPM es de 1-2 casos por millón de habitantes al año, aunque en países con alta exposición al asbesto puede alcanzar 20-30 casos por millón (121).
- **Tendencia Temporal:** En países como Reino Unido, Australia y EE.UU., donde el asbesto fue prohibido en los años 80 y 90, la incidencia sigue aumentando debido al período de latencia prolongado de la enfermedad (122).
- **Mortalidad:**
 - ✓ La tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 10%, y la media de supervivencia tras el diagnóstico es de 12 a 18 meses.

- ✓ Representa el 80-90% de los casos de mesotelioma, con alta letalidad debido a su detección tardía y resistencia a tratamientos convencionales (123).

Ocupaciones de Alto Riesgo

El asbesto es el principal carcinógeno relacionado con el mesotelioma pleural. Las profesiones con mayor riesgo de exposición incluyen (124):

- Minería de asbesto: Principalmente en Canadá, Sudáfrica y Rusia, donde se han explotado minas de asbesto hasta finales del siglo XX.
- Industria de la construcción: Trabajadores expuestos a materiales aislantes con asbesto (tubos, techos, cemento, pinturas).
- Industria naval: Soldadores y obreros en astilleros, donde el asbesto era ampliamente utilizado como aislante térmico en barcos.
- Industria automotriz: Mecánicos expuestos al polvo de frenos y embragues con asbesto.
- Bomberos: Exposición al humo y polvo de incendios en edificios antiguos con materiales a base de asbesto.
- Trabajadores ferroviarios: Uso de asbesto en locomotoras y sistemas de frenos.

Factores de Riesgo Asociados

Nivel de Exposición

- Exposición alta: Mineros, obreros de construcción, soldadores, trabajadores de fábricas con asbesto.
- Exposición baja/moderada: Oficinistas y residentes en edificios con asbesto deteriorado o en zonas industriales.

Influencia del Tabaquismo

A diferencia del carcinoma pulmonar, el tabaco no incrementa directamente el riesgo de MPM, aunque puede agravar enfermedades pulmonares preexistentes en personas expuestas al asbesto (125).

Exposición Secundaria

- Familiares de trabajadores expuestos que inhalan fibras de asbesto transportadas en ropa contaminada han desarrollado MPM (126).

Manifestaciones clínicas

Síntomas Respiratorios:

Los síntomas respiratorios predominan debido al compromiso pleural progresivo:

- Disnea progresiva (80-90% de los casos) debido a derrames pleurales recurrentes (121).
- Dolor torácico pleurítico (60-70%) intenso, asociado a invasión tumoral (122).
- Tos seca persistente sin infección aparente.

Síntomas Sistémicos:

Cuando la enfermedad progresa, pueden desencadenarse síntomas generales:

- Pérdida de peso (50-70% de los casos) y fatiga (121).
- Fiebre baja y sudoración nocturna en casos avanzados.
- Síndrome paraneoplásico (hipercalcemia, trombocitosis en algunos casos) (124).

Signos Clínicos

- Derrame pleural masivo en estudios de imagen.
- Engrosamiento pleural difuso en TC de alta resolución.

- Síndrome de vena cava superior (edema facial, cianosis) en casos avanzados (126).

Diagnóstico

El diagnóstico del mesotelioma pleural maligno (MPM) es complejo debido a la similitud de sus síntomas con otras enfermedades pleurales. Su presentación clínica inespecífica y su evolución agresiva hacen que se diagnostique en etapas avanzadas, lo que limita las opciones terapéuticas.

Métodos diagnósticos

Historia clínica y exposición laboral

- Identificación de exposición ocupacional: Trabajadores con antecedentes de contacto prolongado con asbesto (mínimo 10-50 años) (122).
- Síntomas cardinales: Disnea progresiva, dolor torácico, derrame pleural recurrente.

Estudios de imagen

- Radiografía de tórax: Derrame pleural, placas pleurales calcificadas.
- Tomografía Computarizada (TC) de alta resolución: Engrosamiento pleural nodular, retracción pulmonar.
- Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT): Identificación de metástasis y diferenciación de lesiones benignas (125).

Estudios citológicos y histopatológicos

- Toracocentesis con citología pleural: Sensibilidad baja (~30%), por lo que se requiere confirmación con biopsia (125).
- Biopsia pleural guiada por TC o videotoroscopia: Método estándar para diagnóstico definitivo (125).

- Inmunohistoquímica: Positivos en MPM: Calretinina, WT-1, negativos en MPM (pero positivos en adenocarcinoma metastásico): CEA, Claudina-4 (126).

A continuación, se presenta un cuadro comparativo de las principales diferencias nosológicas entre el mesotelioma pleural maligno de origen ocupacional y el de origen no ocupacional:

Característica	MPM de Origen Ocupacional	MPM No Ocupacional
Factores de Riesgo	Exposición prolongada al asbesto (10-50 años)	Radiación, infecciones virales (SV40), predisposición genética
Tiempo de aparición	Periodo de latencia prolongado (20-50 años)	Variable, en algunos casos aparece antes de los 50 años
Síntomas Iniciales	Disnea, derrame pleural, dolor torácico progresivo	Similar, pero con menor asociación a antecedentes laborales
Hallazgos Radiológicos	Engrosamiento pleural difuso, placas pleurales calcificadas	Puede haber engrosamiento pleural, pero sin placas calcificadas características

Pronóstico	Supervivencia media de 12-18 meses	Similar, aunque en algunos casos puede ser más prolongado
-------------------	---------------------------------------	---

III.4. Carcinoma de Laringe

Es una neoplasia maligna que afecta la mucosa laríngea y está fuertemente relacionado con factores de riesgo ambientales y ocupacionales. Aunque el tabaquismo y el consumo de alcohol son los principales factores de riesgo en la población general, la exposición ocupacional a sustancias carcinogénicas como vapores ácidos, formaldehído, asbestos, polvo de madera y metales pesados (níquel, cromo, arsénico) ha sido identificada como un factor contribuyente en el desarrollo de este cáncer en trabajadores de ciertas industrias (127).

Epidemiología

Estudios epidemiológicos han confirmado que el carcinoma de laringe es más prevalente en trabajadores de industrias con exposición prolongada a agentes químicos y polvo industrial. Un estudio en Francia encontró que los trabajadores de la industria metalúrgica, textil y de la construcción presentaban un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de laringe en comparación con la población general, incluso después de ajustar por el tabaquismo y el consumo de alcohol (128).

Los principales grupos ocupacionales en riesgo incluyen:

- Trabajadores de la industria metalúrgica (exposición a vapores de níquel y cromo).
- Carpinteros y ebanistas (exposición a polvo de madera).

- Trabajadores de la industria petroquímica (exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos).
- Bomberos y trabajadores de la construcción (exposición a partículas de combustión y asbesto).
- Trabajadores de la manufactura química (exposición a formaldehído y solventes industriales).

Fisiopatología

El desarrollo del carcinoma de laringe asociado a exposiciones ocupacionales sigue varios mecanismos fisiopatológicos fundamentales:

1. Daño en el ADN y mutaciones oncogénicas

La inhalación crónica de compuestos carcinogénicos como el formaldehído y los vapores ácidos genera mutaciones en genes supresores tumorales como TP53 y CDKN2A, favoreciendo la proliferación celular descontrolada (134).

2. Inflamación crónica e irritación de la mucosa laríngea

La exposición prolongada a polvo de madera y partículas de combustión induce inflamación crónica en la laringe, activando vías proinflamatorias como NF- κ B y IL-6, que favorecen la carcinogénesis (129).

3. Estrés oxidativo y disrupción epigenética

La exposición ocupacional a metales pesados y solventes industriales induce estrés oxidativo, lo que daña el ADN y altera la regulación epigenética mediante hipermetilación de genes supresores tumorales.

4. Sinergia con el tabaquismo

La combinación de exposición ocupacional con el tabaquismo potencia el riesgo de carcinoma de laringe. Se ha encontrado que los trabajadores fumadores expuestos a vapores industriales tienen hasta 10 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad en comparación con no fumadores no expuestos.

Manifestaciones clínicas

El carcinoma de laringe de origen ocupacional presenta síntomas parecidos a los de la enfermedad no ocupacional, pero puede manifestarse de manera más agresiva debido a la exposición prolongada a agentes respiratorios irritantes.

Diagnóstico

El diagnóstico del carcinoma de laringe ocupacional requiere una evaluación integral que incluya:

- Historial ocupacional detallado: Se debe evaluar la duración y tipo de exposición a agentes carcinogénicos.
- Laringoscopia y biopsia: Identificación de lesiones premalignas o neoplasias en la mucosa laríngea.
- Pruebas de imagen: TAC y RMN para evaluar la extensión del tumor.
- Biomarcadores moleculares: Identificación de mutaciones en TP53 y alteraciones epigenéticas.
- Evaluación citológica: Aspiración con aguja fina en caso de adenopatías sospechosas.

Método Diagnóstico	Carcinoma de Laringe Ocupacional	Carcinoma de Laringe No Ocupacional
Historia ocupacional	Clave para el diagnóstico	No relevante
Laringoscopia	Presencia de lesiones hiperplásicas crónicas	Similar
Pruebas de imagen	Identificación de tumores con extensión perilaríngea	Similar
Marcadores moleculares	Alteraciones epigenéticas inducidas por exposición ocupacional	Alteraciones en TP53 más asociadas al tabaco

IV. CAPÍTULO 3: Estrategias preventivas y su impacto en la vigilancia en salud ocupacional

El cáncer respiratorio, incluyendo el carcinoma nasofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer de pulmón y mesotelioma pleural maligno, representa un problema significativo en la salud ocupacional debido a su fuerte asociación con la exposición a agentes carcinogénicos en el entorno laboral. Diversos compuestos, incluyendo el asbesto, la sílice cristalina, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las emisiones de diésel y los metales pesados, han sido reconocidos como factores de riesgo fundamentales en la aparición de estas neoplasias entre trabajadores de distintos sectores industriales, como la minería, la construcción, la manufactura y la industria química.

La prevención del cáncer ocupacional debe abordarse desde un enfoque integral que incluya estrategias en los tres niveles de prevención: primaria (reducción de la exposición a agentes carcinogénicos mediante medidas de control técnico y ambiental), secundaria (detección precoz y monitoreo de trabajadores en riesgo) y terciaria (manejo y rehabilitación de trabajadores afectados). Adicionalmente, la implementación de políticas y normativas en salud ocupacional, junto con la educación y capacitación de los trabajadores, desempeña un papel crucial en la mitigación de estos riesgos.

Recientemente, la innovación tecnológica ha proporcionado herramientas avanzadas para mejorar la vigilancia de la exposición a agentes cancerígenos en el ambiente laboral. Tecnologías como los sensores en tiempo real, biomarcadores epigenéticos y la inteligencia artificial han permitido optimizar la detección

temprana del cáncer respiratorio y mejorar la toma de decisiones en salud ocupacional (130, 131).

Este capítulo enfatiza las estrategias preventivas más efectivas en la reducción del riesgo de cáncer respiratorio de origen ocupacional y su impacto en la vigilancia en salud ocupacional, resaltando el valor de un enfoque multidisciplinario en la protección de los trabajadores expuestos.

IV.1. Prevención primaria: reducción de la exposición: medidas de control técnico y ambiental

La prevención primaria se centra en evitar la exposición a agentes carcinogénicos en el ambiente laboral. Dentro de este enfoque, se tienen la aplicación de las siguientes estrategias:

- Medidas de control técnico: Por ejemplo, uso de ventilación por extracción localizada, encapsulación de procesos industriales y de ser posible sustitución de sustancias carcinogénicas.
- Medidas de control ambiental: Monitorización continua de contaminantes (partículas en suspensión, asbesto, sílice, hidrocarburos aromáticos policíclicos), uso de filtros de aire y delimitación de zonas de alto riesgo.
- Equipos de protección personal (EPP): Los cuales son los más usados en las diferentes industrias, se usan principalmente respiradores (N95, P100) para ambientes con exposición a partículas y gases tóxicos.

Medidas de control técnico

Su propósito es disminuir la concentración del contaminante en el área de respiración del trabajador.

El análisis de las situaciones de riesgo comienza con la presencia o generación de un agente químico durante un proceso específico. En este contexto, se denomina foco de emisión al equipo que libera el agente químico en el entorno laboral. Este foco se encuentra dentro del área de trabajo, actuando como el punto de origen desde donde el contaminante se dispersa hasta la zona de respiración del trabajador. (132).

Cuando no se pueda eliminar o sustituir el riesgo, uno de los primeros intentos tendría que centrarse en el aislamiento del agente, además de las medidas de protección comunes, las cuales comprenden principalmente la ventilación general y la extracción localizada (132).

Según una revisión del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo de España en el siguiente cuadro adaptado se resumen las técnicas de control de las exposiciones a agentes químicos (132):

Nivel de prioridad	Objetivo de la medida preventiva	La medida preventiva se aplica al			
		Agente químico	Proceso o instalación	Local de trabajo	Método de trabajo
1°	Eliminación del riesgo	Sustitución total del agente químico por otro menos peligroso	Sustitución del proceso Utilización de equipos intrínsecamente seguros (para incendios y explosión)	-	Automatización Robotización Control remoto
2°	Reducción o control del riesgo	Sustitución parcial del agente Cambio de forma o estado físico	Proceso cerrado Cabinas de guantes Aumento de la distancia Mantenimiento preventivo Extracción localizada Equipos con extracción local incorporada	Orden y limpieza Ventilación por dilución Duchas de aire Cortinas de aire Cabinas para los trabajadores Drenajes	Buenas prácticas de trabajo Supervisión Horarios reducidos

			Cubetos de retención	Control de focos de ignición	
3°	Protección del trabajador	-	-	-	EPP respiratorio, dérmico u ocular

Sobre la efectividad de las técnicas mencionadas anteriormente se han realizado varios estudios en distintas industrias, siendo las siguientes técnicas las que han arrojado resultados prometedores:

Ventilación por extracción localizada

Este método consiste en generar una corriente de aire por aspiración con el propósito de capturar los contaminantes ambientales (como polvo, fibras, humo y vapores) lo más cerca posible de su punto de emisión. Se emplea como medida de control en situaciones donde el contaminante presenta alta toxicidad, se produce en grandes cantidades, su dispersión es irregular o la cercanía y ubicación de los trabajadores respecto a la fuente de emisión lo hacen necesario (132). Recientemente, el año 2021, Zdilla MJ realizó un estudio en laboratorios de disección anatómica en el cual construyeron y evaluaron varios sistemas de extracción localizada para determinar el flujo de extracción, la eliminación del

formaldehído en el aire y la producción de ruido con el objetivo de identificar sistemas de extracción económicos y simples que puedan crear un flujo de extracción saludable, los resultados del estudio que incluyeron 11 sistemas de ventilación no permitió la detección de formaldehído en el aire (0 ppm) a pesar de un depósito de 1000 ml de formalina (compuesto por un 37 % de formaldehído) ubicado directamente debajo de un medidor de formaldehído, además funcionando a un nivel de ruido muy bajo (máximo de 69,2 dBA con un ruido ambiental de referencia coexistente de 38,6 dBA) (133).

Ventilación por dilución

Este método consiste en aportar al ambiente una cantidad suficiente de aire del exterior para diluir los contaminantes presentes hasta niveles que no representen un riesgo para la seguridad y la salud. Si bien no elimina la contaminación, sí disminuye su concentración. Su uso está orientado a la reducción de riesgos y debe considerarse solo cuando la extracción localizada no es factible o viable. Es adecuado para contaminantes de toxicidad baja o moderada (con valores límite ambientales superiores a 50 ppm para vapores o 5 mg/m³ para partículas), especialmente cuando estos provienen de múltiples fuentes dispersas o en movimiento, lo que dificulta la implementación de un sistema de extracción localizada. (132). Sobre su efectividad, en el año 2022 en China se realizó un estudio que se tomó como ejemplo una cabina de un tren completamente cerrado para realizar una investigación experimental y numérica sobre el nivel de contaminación y la distribución característica de los compuestos orgánicos volátiles totales (TVOC), se encontró que la introducción de aire fresco limpio podría eliminar eficazmente los contaminantes (134).

Medidas de control ambiental

La monitorización continua de contaminantes ambientales en entornos laborales es una herramienta fundamental para proteger la salud de los empleados, garantizar el acatamiento de las normativas vigentes y promover un ambiente de trabajo seguro y productivo. Las medidas de control ambiental permiten:

- Prevenir enfermedades ocupacionales: La exposición prolongada a contaminantes como partículas en suspensión, asbesto, sílice e hidrocarburos aromáticos policíclicos puede provocar enfermedades respiratorias y cardiovasculares. La monitorización continua de dichos agentes permite identificarlos y controlarlos, reduciendo el riesgo de lesiones graves o secuelas si se toman cartas en el asunto.
- Cumplir la normativa y evitar sanciones por los entes fiscalizadores: Las regulaciones laborales exigen el control de la calidad del aire en el lugar de trabajo a través del monitoreo anual de agentes peligrosos. El monitoreo constante asegura el cumplimiento de estas normativas, evitando multas y sanciones por incumplimiento.
- Mejorar la productividad y bienestar de los empleados: Un ambiente laboral con aire limpio contribuye al bienestar de los trabajadores, aumentando su concentración y eficiencia. La monitorización ayuda a mantener condiciones óptimas, reduciendo ausencias por enfermedades y mejorando el rendimiento general.
- Identificar áreas de alto riesgo: La recopilación de datos en tiempo real permite detectar zonas con concentraciones elevadas de contaminantes, facilitando la implementación de medidas preventivas específicas, como la

delimitación de áreas restringidas y el uso de equipos de protección personal adecuados.

- Eficacia de los sistemas de filtración de aire: La monitorización continua evalúa la eficiencia de los filtros de aire instalados, garantizando que funcionen correctamente y mantengan un ambiente seguro.

Equipos de protección personal

Como es aplicado a nivel mundial, según la jerarquía de controles, el uso de equipos de protección personal (EPP) debe implementarse cuando las medidas de prevención y protección colectiva u organizativa sean insuficientes o no puedan aplicarse por razones técnicas. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST) de España establece que los EPPs deben utilizarse en las siguientes situaciones (132):

- Cuando las medidas de prevención y protección colectiva no puedan aplicarse de inmediato, siendo necesario recurrir temporalmente a la protección individual.
- En tareas ocasionales o situaciones excepcionales que no justifiquen la implementación de medidas permanentes, siempre garantizando que los EPP ofrezcan un nivel de protección equivalente al de las medidas que reemplazan.
- En casos de emergencia, rescate o autosalvamento, donde su uso es obligatorio.

Equipos de protección respiratoria

Todo equipo de protección respiratoria consta de una pieza facial diseñada para evitar la inhalación de aire contaminado y un sistema que suministra aire respirable. (132).

La clasificación de los equipos de protección respiratoria se basa en (132):

- Dependientes de la atmósfera ambiente. Filtran el aire inhalado a través de un material que retiene los contaminantes, por lo que solo pueden utilizarse en entornos con suficiente oxígeno. Se conocen como equipos filtrantes y se subdividen en:
 - Filtrantes de partículas. Identificados con el color blanco y el símbolo "P" según la norma europea. Se clasifican en P1, P2 y P3, según su eficacia (baja, media o alta).
 - Filtrantes contra gases y vapores. A diferencia de los filtros de partículas, estos están diseñados específicamente para distintos tipos de contaminantes, como vapores y gases orgánicos, inorgánicos, dióxido de azufre, gases ácidos, amoníaco, óxidos de nitrógeno y vapores de mercurio. Cada tipo de filtro cuenta con una codificación de color y clase según la sustancia que filtra.
- Equipos independientes de la atmósfera ambiente: Suministran aire respirable desde una fuente externa, sin depender del aire circundante. Pueden ser portados por el usuario (equipos autónomos) o estar conectados a una línea de aire fresco o aire comprimido, siendo conocidos como equipos aislantes.

La efectividad de los distintos respiradores comerciales ha sido validada por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos

(NIOSH), esto se estableció en un estudio en el cual se evaluó el rendimiento de filtración de respiradores N95 y P100 aprobados por NIOSH frente a aerosoles monodispersos de plata (4-30 nm). Se midió la penetración de partículas en cinco modelos de N95 y dos de P100 a un flujo de 85 L/min. Los resultados mostraron que la penetración disminuye con el tamaño de partícula, especialmente en los modelos P100, donde la filtración fue altamente efectiva para partículas de 4-12 nm. Además, se comparó la penetración de partículas de plata y NaCl (20-30 nm), encontrando diferencias significativas entre ambos aerosoles y variaciones según el fabricante. Los datos confirmaron que los respiradores aprobados por NIOSH ofrecen la protección esperada contra nanopartículas (135).

Guantes de protección

Los guantes de protección química son completamente impermeables al aire. No obstante, su capacidad de protección frente a un determinado producto químico depende principalmente del material del guante y de la sustancia en cuestión. Este nivel de protección se evalúa según la resistencia del material a la permeación del químico en pruebas de laboratorio, utilizando como referencia el tiempo de penetración o *Breakthrough time*. Este tiempo, medido en minutos, permite clasificar los materiales de los guantes en seis niveles, desde la clase 1 hasta la clase 6. (132):

Tiempo de paso	Clase o nivel de prestación
> 10 minutos	1
> 30 minutos	2
> 60 minutos	3
> 120 minutos	4
> 240 minutos	5
> 480 minutos	6

Especial importancia recae la reutilización de los guantes de protección, ya que en la mayoría de las industrias esto es una práctica común. Es vital que los empleadores y trabajadores se informen de la viabilidad de la reutilización de los guantes ya que si no es posible se podría estar ante un escenario de ineffectividad de estos equipos de protección personal. Por ejemplo, el año 2024 se realizó un estudio que tuvo como objetivo analizar la efectividad de la descontaminación térmica en guantes de neopreno y nitrilo expuestos repetidamente a disolventes orgánicos, específicamente tolueno y acetona. Se evaluaron las propiedades de permeación y resistencia mecánica de los guantes tras someterlos a ciclos de exposición y descontaminación térmica a diferentes temperaturas. Los resultados indicaron que la descontaminación a temperatura ambiente redujo la protección de los guantes, mientras que la aeración térmica a 100 °C durante una hora eliminó eficazmente los residuos químicos y restauró la capacidad protectora sin comprometer la integridad mecánica de los guantes, incluso después de hasta 22 ciclos de reutilización. Estos hallazgos sugieren que, con una gestión adecuada y procedimientos de descontaminación validados, es posible reutilizar guantes de protección, lo que

podría traducirse en una disminución significativa de costos y una mejora en las prácticas de seguridad laboral (136).

Protección ocular y facial

El tipo de protector ocular o facial adecuado para agentes químicos depende del estado físico del contaminante, ya sea sólido, líquido, aerosol o gas. Según el tipo de montura, estos protectores se clasifican en (132):

- Protectores oculares de montura universal
- Protectores oculares de montura integral
- Pantallas faciales

El marcado en la montura indica el campo de uso del protector, es decir, el tipo de riesgo contra el que brinda protección. Para agentes químicos, los protectores deben incluir los siguientes símbolos en su marcado (132):

- Símbolo 3: Indica protección contra líquidos, como gotas o salpicaduras.
- Símbolo 5: Indica protección frente a gases, vapores y aerosoles.

Ropas de protección

En la protección química, tanto el material de fabricación como el diseño del traje son fundamentales. El diseño influye directamente en la hermeticidad del equipo, es decir, su capacidad para evitar la entrada de sustancias químicas en distintas formas (polvos, líquidos y gases) a través de costuras y uniones. La clasificación de la ropa de protección química en las normativas europeas se basa precisamente en este nivel de hermeticidad (132).

		Forma física del contaminante				
		Vapor, gas	Chorro de líquido	Pulverizado	Pequeñas salpicaduras	Polvo, partículas
PARTE DEL CUERPO	TODO	Trajes tipo 1a, 1b, 1c y 2	Trajes tipo 3	Trajes tipo 4	Trajes tipo 6	Trajes tipo 5
	ZONAS	Prendas de protección parcial				

IV.2. Prevención secundaria: detección precoz y monitoreo de trabajadores

La detección temprana es clave en la reducción de la mortalidad por cáncer ocupacional. Incluye:

- Exámenes médicos ocupacionales periódicos: Con la realización de radiografía de tórax o tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) en trabajadores de alto riesgo.
- Biomarcadores en sangre y esputo: Detección de alteraciones en p16, RASSF1A y miR-21 en trabajadores expuestos a carcinógenos.
- Monitoreo ambiental y biológico: Evaluación de niveles de compuestos orgánicos volátiles, metales pesados y material particulado en ambientes laborales.

Exámenes médicos ocupacionales

Como parte de la vigilancia médica, en la gran mayoría de países es una práctica común la realización de exámenes médicos ocupacionales (de ingreso, periódicos y de retiro) los cual tienen por finalidad evaluar la salud de los trabajadores y determinar su aptitud para realizar un trabajo específico, pero también buscan detectar precozmente enfermedades relacionadas con el trabajo tras la exposición a ciertos agentes peligrosos. Afortunadamente, las empresas se encuentran obligadas a practicar dichos exámenes porque hay legislación que lo ampara y entes fiscalizadores que buscan el cumplimiento de los exámenes médicos ocupacionales. En el Perú, se cuenta con la Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo (Ley N° 29783) y la Resolución Ministerial N.° 312-2011-MINSA la cual aprueba el Documento Técnico “Protocolos de Exámenes Médico Ocupacionales y Guías de Diagnóstico de los Exámenes Médicos Obligatorios por Actividad” con su modificatoria, en estos últimos se considera la realización de los siguientes exámenes auxiliares (137, 138):

Exámenes Complementarios Generales

- a) Biometría sanguínea.
- b) Bioquímica sanguínea.
- c) Grupo y factor sanguíneo.
- d) Examen completo de orina.

Exámenes complementarios específicos y de acuerdo al tipo de exposición:

- e) Audiometría
- f) Espirometría
- g) Valoración músculo esquelética

h) Radiografía de tórax

i) Exámenes toxicológicos

j) Otros exámenes y procedimientos relacionados al riesgo de exposición se indicarán a criterio del médico ocupacional, incluyendo las pruebas de tamizaje para el estudio de condiciones preclínicas.

Con relación a la detección precoz enfermedades pulmonares solo se realiza rutinariamente la radiografía de tórax y espirometría, sin embargo, para lo que es cáncer respiratorio estas resultan ineficaces, puesto que la espirometría es un estudio que mide la función respiratoria y la radiografía de tórax tiene una sensibilidad baja para la detección de cáncer de pulmón, por lo que no permite excluir este diagnóstico, además, falla en demostrar lesiones traqueo bronquiales (139).

Ante ese panorama, la tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) emergió como la opción preferida para el cribado del cáncer de pulmón. El estudio más destacado en esta área fue realizado en 2011 por el National Lung Cancer Screening Trial (NLST) del Instituto Nacional de Salud de EE.UU., el cual demostró que el cribado con TCBD, en comparación con la radiografía de tórax convencional, logró reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en al menos un 20%. Además, se observó una disminución adicional del 6,7% en la mortalidad por cualquier causa entre los participantes sometidos a TCBD. (140).

En concordancia con lo anterior, también se han realizado estudios sobre la aplicación de la TCBD en el ámbito ocupacional, de hecho, en una revisión realizada el 2022 que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la TCBD como herramienta de detección para el cáncer de pulmón en trabajadores expuestos al

asbesto, considerando los factores de riesgo adicionales y los desafíos en la implementación de programas de cribado, se concluyó que la ejecución de la TCBD disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón en poblaciones de alto riesgo, aunque los estudios específicos en trabajadores expuestos al asbesto aún presentan limitaciones metodológicas y de representatividad (141).

Ante esto, se pone de manifiesto la necesidad de implantar estrategias efectivas para la identificación de los trabajadores que podrían beneficiarse del cribado con TCBD incluyéndose este en sus exámenes médicos ocupacionales, así como la integración de la exposición al asbesto en la toma de decisiones clínicas ya que ante este carcinógeno es donde se ha demostrado mayor relevancia de otros exámenes auxiliares además de los convencionales.

Biomarcadores en sangre y esputo

Los marcadores tumorales son sustancias biológicas o bioquímicas que el organismo produce en respuesta a ciertos tumores, reflejando su crecimiento y actividad. Estas pueden detectarse en la sangre e incluyen proteínas específicas generadas por el tumor, así como compuestos asociados a células malignas, como glicoproteínas, que suelen estar elevadas en presencia de tumores, o proteínas expresadas directamente en las células cancerosas (142).

En lo que respecta a cáncer respiratorio, para los tipos de cáncer que incluye la presente revisión se han estudiado y determinado múltiples biomarcadores de naturaleza genética, epigenética, proteica e inmunológica, siendo las más reconocidas las que se presentan en el siguiente cuadro:

Cáncer respiratorio	Biomarcadores
Cáncer nasofaríngeo (143)	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos contra el Virus de Epstein-Barr (EBV) • ADN del EBV en plasma • LMP1 (proteína de membrana latente 1) • Perfiles de microARN (miARNs) • Antígeno carcinoembrionario (CEA) • Antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC)
Cáncer de pulmón (144)	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticuerpos: p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, SOX2, HuD, and MAGE A4. • Perfiles de microARNs, incluye: miR-92a-3p, miR30b-5p, miR-191-5p, miR-484, miR-328-3p, miR-30c-5p, miR-374a-5p, let-7d-5p, miR-331-3p, miR-29a-3p, miR148a-3p, miR-223-3p, miR-140-5p. • Detección de metilación de ADN en esputo y plasma: SOX17, TAC1, HOXA7, CDO1, HOXA9, and ZFP42
Mesotelioma pleural maligno (145)	<ul style="list-style-type: none"> • Mesotelina • Factor de potenciación de megacariocitos • Osteopontina
Cáncer de laringe (146)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas de choque térmico (HSPs) • Metalotioneínas • Factor nuclear 2 relacionado con el factor eritroide 2 (Nrf2) • Hemooxigenasa (HO) • Ciclooxygenasa-2 (COX-2) • Perfiles de microARN (miARNs)

Sin embargo, en la literatura médica no se han reportado biomarcadores específicos que correlacionan estos tipos de cáncer con un origen ocupacional, el diagnóstico diferencial sigue partiendo de los antecedentes personales de la persona afectada y haciendo uso de los aspectos nosológicos que diferencian el origen ocupacional y no ocupacional, los cuales ya se han comentado en el capítulo previo. De hecho, varios grupos están estudiando actualmente los compuestos orgánicos volátiles (VOC) exhalados como biomarcadores no invasivos en el diagnóstico del cáncer de pulmón (144).

Monitoreo ambiental y biológico

Como parte de la gestión preventiva del cáncer respiratorio y de otras enfermedades respiratorias, es trascendentalmente importante la evaluación de niveles de los distintos contaminantes no solo en un entorno laboral sino también comunitario, por ejemplo, de compuestos orgánicos volátiles (COV), metales pesados y material particulado.

La implementación de sistemas de monitoreo ambiental en el lugar de trabajo permite la detección temprana de niveles peligrosos de estos contaminantes, facilitando la asimilación de medidas preventivas. Un estudio resalta la necesidad de establecer sistemas de vigilancia epidemiológica para monitorear la calidad del aire y su impacto en la salud, lo cual es crucial para proteger a los trabajadores de exposiciones nocivas (147).

Diversos estudios de cohortes han analizado el impacto de la contaminación en la salud. Uno de los más relevantes fue realizado por Pope et al., quienes comenzaron en 1982 la recolección de datos sobre factores de riesgo y contaminación atmosférica en aproximadamente 500,000 adultos de 151 áreas metropolitanas en

Estados Unidos. En marzo de 2002, se publicaron los resultados del seguimiento hasta 1998, evidenciando una relación entre la exposición a partículas finas (PM2.5) y óxidos de azufre con la mortalidad por diversas causas, incluidas enfermedades del sistema circulatorio y cáncer de pulmón. Se observó que por cada incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de partículas finas, el riesgo de muerte aumentaba en aproximadamente 4% por todas las causas, 6% por enfermedades circulatorias y 8% por cáncer de pulmón (148).

IV.3. Prevención terciaria: manejo y rehabilitación de trabajadores afectados

Por definición, la prevención terciaria es el conjunto de intervenciones destinadas al tratamiento y rehabilitación de enfermedades ya diagnosticadas, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes y minimizar las secuelas. Con relación al cáncer respiratorio que aborda la presente revisión, la prevención terciaria se centra en el manejo integral de los trabajadores diagnosticados, asegurando un tratamiento oportuno, rehabilitación de la función respiratoria y medidas de adaptación laboral que permitan mejorar su calidad de vida y, en algunas situaciones, facilitar su reincorporación laboral.

Tratamiento especializado

Como cualquier tipo de cáncer, el abordaje terapéutico incluye una combinación de estrategias adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente y al estadio de la enfermedad. Los avances en la oncología han permitido mejorar las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, subrayando la importancia de un manejo multidisciplinario y personalizado.

Para el cáncer respiratorio, las estrategias médicas más relevantes incluyen:

- Cirugía: Indicado en estadios tempranos del cáncer de pulmón y de laringe, con el fin de extirpar el tumor y reducir la carga tumoral. Por ejemplo: Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa temprana pueden ser tratados quirúrgicamente mediante una pequeña incisión y anestesia sin intubación (149).
- Quimioterapia y radioterapia: Utilizadas en estadios avanzados o como tratamiento complementario posterior a la cirugía. En el caso de los pacientes en quienes la cirugía está contraindicada, el manejo no quirúrgico (radioterapia o ablación térmica) presentan una alternativa de tratamiento en casos de enfermedad locorregional (150).
- Terapias dirigidas e inmunoterapia: Opciones emergentes que han demostrado eficacia en ciertos subtipos de cáncer de pulmón. De los diversos puntos de control inmunológico conocidos que utiliza el tumor para evadir el sistema inmunológico del huésped, los más conocidos y los que tienen una aplicación clínica más avanzada son las vías de la proteína de muerte celular programada 1/ligando 1 de muerte celular programada (PD-1/PD-L1) y el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) (151).

Rehabilitación pulmonar

Para el caso del cáncer de pulmón o mesotelioma pleural se puede presentar deterioro funcional respiratorio debido a los mismas lesiones que puede ocasionar la enfermedad o por los tratamientos recibidos. En ese sentido juega un rol importante la rehabilitación pulmonar, la cual es clave para mejorar la calidad de vida e incluye:

- Ejercicios respiratorios supervisados para mejorar la capacidad pulmonar y reducir la disnea.
- Fisioterapia torácica para optimizar la mecánica respiratoria.
- Programas de entrenamiento físico adaptados para mejorar la resistencia y la autonomía funcional del trabajador.
- Soporte nutricional y psicoemocional, ya que el cáncer y sus tratamientos pueden impactar el estado general del paciente.

Desde luego, en un estudio prospectivo y comparativo, en el que se evaluaron pacientes ambulatorios dados de alta tras hospitalización por COVID-19 y que participaron en un programa de rehabilitación, se concluyó que la terapia física y ocupacional respiratoria produjo una mejoría significativa en su recuperación (152).

Adaptaciones laborales

Para los trabajadores en tratamiento o en recuperación, es fundamental implementar medidas de reinserción y adecuación laboral que les permitan continuar con sus actividades sin poner en riesgo su salud. Algunas estrategias incluyen:

- Reubicación laboral: Asignación de funciones en ambientes con menor exposición a agentes de riesgo.
- Reducción de carga laboral: Implementación de jornadas reducidas o flexibles según el estado de salud del trabajador.
- Adecuación del entorno de trabajo: Modificaciones ergonómicas y ventilación adecuada para minimizar la carga respiratoria.
- Seguimiento ocupacional continuo: Evaluaciones periódicas para monitorear la evolución del trabajador y ajustar las medidas según sea necesario.

IV.4. Educación y capacitación en prevención

Según lo revisado, existe suficiente evidencia científica para vincular el origen ocupacional del cáncer respiratorio a la exposición a agentes carcinogénicos en el ambiente laboral, tales como el asbesto, sílice, hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales pesados. La educación y capacitación en prevención juegan un papel trascendental en la reducción del riesgo de exposición, promoviendo entornos de trabajo seguros y fomentando la adopción de medidas preventivas eficaces. Éstas deben centrarse en:

- Capacitación en el uso adecuado de EPP: El uso adecuado de los equipos de protección personal (EPPs) es esencial para minimizar la exposición a sustancias cancerígenas. La capacitación debe incluir: Selección, uso y mantenimiento adecuado de mascarillas con filtro de alta eficiencia (P100 o FFP3) en ambientes con presencia de polvos y vapores tóxicos. También, sobre uso de ropa de protección, guantes y gafas de seguridad para impedir el contacto con agentes carcinogénicos.
- Capacitación de higiene ocupacional: Es importante concienciar a los trabajadores sobre los riesgos de la exposición crónica a sustancias cancerígenas en el ambiente de trabajo y su relación con el desarrollo de cáncer respiratorio. Adicionalmente, se puede incluir la difusión de los límites de exposición ocupacional establecidos por entidades reguladoras como OSHA, NIOSH y la OIT.
- Entrenamientos en manejo de emergencias químicas y simulacros: Se refiere a preparar a los trabajadores para responder eficazmente ante

incidentes relacionados con exposición a sustancias peligrosas. Se deben difundir los protocolos de evacuación y primeros auxilios en caso de exposición aguda a carcinógenos inhalables.

IV.5. Impacto de las estrategias preventivas en la vigilancia ocupacional

Según lo revisado, las distintas estrategias de la prevención primaria, secundaria y terciaria pueden ser aplicadas a entornos laborales como parte de la vigilancia ocupacional de enfermedades respiratorias, dentro de ellas el cáncer respiratorio. Pese a que no existen muchos estudios que hayan demostrado el impacto de estas estrategias preventivas está claro que las mismas pueden y han logrado en las distintas industrias:

- Optimizar la gestión de riesgos en entornos laborales.
- Mejorar la detección precoz y reducir la mortalidad.
- Reducir la incidencia del cáncer ocupacional.

Como se ha mencionado en apartados anteriores, hay estudios que han demostrado que la implementación de monitoreo ambiental y el uso de biomarcadores epigenéticos mejora la detección temprana y reduce la carga de enfermedad en trabajadores expuestos. En el caso del cáncer respiratorio ocupacional, la vigilancia epidemiológica combinada con programas de salud ocupacional permite identificar patrones de exposición y establecer estrategias de intervención efectivas. La evaluación periódica de biomarcadores en sangre y esputo, junto con la realización de pruebas de función pulmonar, puede ayudar a detectar cambios precoces en trabajadores con alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo y mesotelioma pleural maligno.

Por ejemplo, el 2023 se llevó a cabo un estudio sobre biomarcadores en trabajadores expuestos a xileno y metanol. Tras la revisión y selección de 16 artículos, se identificó que la exposición ocupacional a estas sustancias puede generar efectos adversos en la salud, afectando el sistema pulmonar, la audición, la visión y el sistema neurológico. Los autores destacaron la importancia de realizar mediciones periódicas en el entorno laboral para evaluar las condiciones ambientales, incluir pruebas específicas en la vigilancia de la salud para detectar posibles afecciones y llevar a cabo análisis biológicos para identificar la presencia de estos contaminantes o sus biomarcadores (153).

IV.6. Innovaciones tecnológicas y su aplicación

Los avances tecnológicos han mejorado significativamente la vigilancia del cáncer ocupacional, permitiendo una detección temprana y una mejor gestión de los riesgos laborales. En el contexto del cáncer respiratorio ocupacional, estas innovaciones tecnológicas desempeñan un papel clave en la disminución de la exposición a agentes carcinogénicos y en la mejora de los programas de vigilancia en salud ocupacional.

Enfocando las innovaciones al objetivo de la presente revisión, se ha reportado en la literatura las siguientes mejoras tecnológicas:

- Tecnologías de purificación del aire y control de exposiciones: La implementación de sistemas avanzados de filtración de aire, como la ventilación localizada con captación en la fuente y el uso de filtros HEPA en entornos industriales, contribuye a reducir la concentración de agentes carcinogénicos en el aire laboral. Además, el desarrollo de nanomateriales

adsorbentes para la captura de compuestos tóxicos ofrece nuevas alternativas para mejorar la calidad del aire en espacios de trabajo cerrados. Esto puede ser aplicado tanto en el entorno comunitario como laboral, de hecho, se realizó una revisión sistemática en la que abordaron la efectividad de las intervenciones realizadas (purificadores de aire, calefacción, ventilación y aire acondicionado, etc.) para eliminar la mayoría de los contaminantes del aire en escuelas primarias y secundarias, encontrando que la mayoría mostraron resultados positivos para reducir las concentraciones de contaminantes como material particulado (PM) tanto del tamaño PM 2.5, PM 10, PM 1 y, además, carbono negro considerando que estos son los que predominan en entornos urbanos (154).

- Sensores en tiempo real: El desarrollo de dispositivos portátiles capaces de medir material particulado (PM2.5 y PM10) y compuestos orgánicos volátiles en el aire laboral permite una monitorización continua y en tiempo real de la calidad del aire en entornos de trabajo de alto riesgo, como la minería y la industria de la construcción. Estos sensores pueden alertar a los trabajadores y a los supervisores de seguridad cuando los niveles de contaminantes superan los límites permisibles, facilitando la toma de decisiones inmediatas para minimizar la exposición. Asimismo, se proponen sistemas en el cual se usa el Internet de las cosas (IoT) donde una red de dispositivos físicos se conectan entre sí y comparten datos, esta tecnología hace posible rastrear los cambios en el clima desde cualquier ubicación y a cualquier distancia. Dicha tecnología se convertiría en una suerte de estación meteorológica sofisticada, eficiente, precisa, rentable y

confiable que será valiosa para cualquiera que quiera monitorear los cambios ambientales de manera regular (155).

- Inteligencia artificial: La integración de modelos predictivos basados en big data y aprendizaje automático está revolucionando la evaluación de riesgos en el ámbito ocupacional. Algoritmos de inteligencia artificial pueden analizar grandes volúmenes de datos epidemiológicos, registros de exposición y patrones de salud para predecir la probabilidad de desarrollar cáncer respiratorio en trabajadores expuestos a agentes carcinogénicos. Además, estos sistemas pueden personalizar estrategias de prevención y vigilancia, identificando a los trabajadores con mayor riesgo y proponiendo medidas de intervención específicas (156).

CONCLUSIONES

- La exposición a agentes carcinogénicos como asbesto, sílice cristalina, metales pesados y compuestos orgánicos volátiles representa un riesgo significativo para el desarrollo de cáncer respiratorio en trabajadores de la mayoría de las industrias.
- La relación entre la exposición crónica a agentes tóxicos y la aparición de cáncer de pulmón, laringe, nasofaringe y mesotelioma pleural ha sido ampliamente documentada. La concentración y duración de la exposición, junto con factores individuales, influyen directamente en el riesgo de desarrollar estas patologías.
- Los carcinógenos ocupacionales inducen daño celular a través de mecanismos como el estrés oxidativo, mutaciones en el ADN y alteraciones epigenéticas. Comprender estos procesos permite el desarrollo de

estrategias más eficaces para la prevención y detección temprana del cáncer en trabajadores expuestos.

- La implementación de controles de ingeniería, sistemas de ventilación adecuados y la eliminación de fuentes de contaminación en los entornos laborales ha demostrado ser efectiva en la reducción del riesgo de cáncer ocupacional. Las regulaciones y cumplimiento estricto de límites de exposición ocupacional son clave en este proceso.
- La inclusión de pruebas de imagen, biomarcadores y exámenes médicos ocupacionales periódicos contribuye a la identificación temprana de alteraciones biológicas, permitiendo una intervención oportuna y un mejor pronóstico para los trabajadores en riesgo.
- Los programas de rehabilitación pulmonar y de reinserción laboral permiten mejorar la calidad de vida de los trabajadores diagnosticados con cáncer respiratorio. La adecuación de las condiciones laborales y el acceso a tratamientos oncológicos oportunos son esenciales para reducir el impacto de la enfermedad en la población laboral afectada.
- La formación continua en el uso de equipos de protección personal, la concienciación sobre los efectos de la exposición crónica y la aplicación de buenas prácticas en seguridad y salud ocupacional son fundamentales para la reducción de la incidencia del cáncer respiratorio en entornos laborales.
- El uso de sensores en tiempo real, inteligencia artificial para la evaluación de riesgos y biomarcadores epigenéticos han mejorado la capacidad de detección temprana y la gestión de la salud ocupacional. Estas herramientas tecnológicas son clave en la modernización de los programas de vigilancia

médica y en la reducción del impacto del cáncer respiratorio de origen ocupacional.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li C, Lei S, Ding L, Xu Y, Wu X, Wang H, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jul 5; 136 (13): 1583–90. doi: 10.1097/CM9.0000000000002529
2. Pelissier C, Kalecinski J, Brochaye S, Tissot C, Vergnon JM, Fournel P, et al. Implementation of a self-Administered questionnaire to detect lung carcinogens. *Occup Med (Chic Ill)*. 2019; 69 (4): 266–71. doi: 10.1093/occmed/kqz065
3. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Jun; 7 (3) :220-233. doi: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
4. Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 May; 8 (1): S31-S49. doi: 10.21037/tlcr.2019.03.05.
5. Paris C, Do P, Mastroianni B, Dixmier A, Dumont P, Pichon E, et al. Association between lung cancer somatic mutations and occupational exposure in never-smokers. *Eur Respir J*. 2017 Oct 26; 50 (4): 1700716. doi: 10.1183/13993003.00716-2017.
6. Cullinan P, Muñoz X, Suojalehto H, Agius R, Jindal S, Sigsgaard T, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med*. 2017 May; 5 (5): 445-455. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30424-6.
7. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med*. 2018 Aug; 75 (8): 593-603. doi: 10.1136/oemed-2017-104944.
8. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. In: *The lancet oncology*. 2009; 453–4. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70134-2
9. Pega F, Chartres N, Guha N, Modenese A, Morgan RL, Martínez-Silveira MS, Loomis D. The effect of occupational exposure to welding fumes on trachea, bronchus and lung cancer: A protocol for a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Environ Int*. 2020 Dec; 145: 106089. doi: 10.1016/j.envint.2020.106089.
10. Documento Técnico: Manual de Prevención de Cáncer Ocupacional. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). 03 de diciembre del 2018. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/inen/informespublicaciones/1651116-documento-tecnico-manual-de-prevencion-decancer-ocupacional>
11. Wan W, Peters S, Portengen L, Babigumira R, Stenehjem JS, Richardson D, Vermeulen R. Occupational Benzene Exposure and Lung Cancer in Human Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2024 Dec; 132 (12): 126001. doi: 10.1289/EHP15086.
12. Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, Seidler A. Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis.

- Occup Environ Med. 2015 Mar;72(3):226-33. doi: 10.1136/oemed-2014-102317.
13. Nasirzadeh N, Mohammadian Y, Dehgan G. Health Risk Assessment of Occupational Exposure to Hexavalent Chromium in Iranian Workplaces: a Meta-analysis Study. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Apr 1; 200 (4): 1551–60. doi: 10.1007/s12011-021-02789-w
 14. Meng E, Xin Z, Jianrui D, Jinzhu Y. Meta-Analysis of the Relationship Between Occupational/Environmental Exposure to Wood Dust and Laryngeal Cancer. *Cancer Med.* 2024 Oct 1; 13 (20): e70330. doi: 10.1002/cam4.70330
 15. Rusyn I, Wright FA. Ten years of using key characteristics of human carcinogens to organize and evaluate mechanistic evidence in IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Patterns and associations. *Toxicological Sciences.* 2024 Mar 1; 198 (1): 141–54. doi: 10.1093/toxsci/kfad134
 16. Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección Ejecutiva de Prevención y Control de Cáncer. Plan Nacional de cuidados integrales del cáncer (2020 - 2024). Lima: Ministerio de Salud; 2021. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/3148581-plan-nacional-de-cuidados-integrales-del-cancer-2020-2024>
 17. Kachuri L, Villeneuve PJ, Parent MÉ, Johnson KC, Harris SA. Occupational exposure to crystalline silica and the risk of lung cancer in Canadian men. *Int J Cancer.* 2014 Jul 1; 135 (1): 138–48. doi: 10.1002/ijc.28629
 18. Fernández-Navarro P, García-Pérez J, Ramis R, Boldo E, López-Abente G. Proximity to mining industry and cancer mortality. *Sci Total Environ.* 2012 Oct 1; 435-436: 66-73. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.07.019.
 19. Blanco E, Algranti E, Cifuentes LA, López-Carrillo L, Mora AM, Rodríguez-Guzmán J, et al. Latin America and the Caribbean Code Against cancer 1st edition: Environment, occupation, and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2023 Oct 1; 86. doi: 10.1016/j.canep.2023.102381
 20. Marant Micallef C, Shield KD, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, Gilg Soit Ilg A, Guénel P, Olsson A, Rushton L, Hutchings SJ, Straif K, Soerjomataram I. Occupational exposures and cancer: a review of agents and relative risk estimates. *Occup Environ Med.* 2018 Aug;75(8):604-614. doi: 10.1136/oemed-2017-104858.
 21. GBD 2016 Occupational Carcinogens Collaborators. Global and regional burden of cancer in 2016 arising from occupational exposure to selected carcinogens: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med.* 2020 Mar;77(3):151-159. doi: 10.1136/oemed-2019-106012.
 22. Falzone L, Marconi A, Loreto C, Franco S, Spandidos DA, Libra M. Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers (Review). *Mol Med Rep.* 2016 Nov; 14 (5): 4467-4474. doi: 10.3892/mmr.2016.5791.
 23. Organización Internacional del Trabajo. Lista de enfermedades profesionales (revisada en 2010). Identificación y reconocimiento de las

enfermedades profesionales: Criterios para incluir enfermedades en la lista de enfermedades profesionales de la OIT (SST74). Ginebra: OIT; 2010.
URL:

http://www.ilo.org/global/publications/books/WCMS_150327/lang—es/index.htm.

24. Ministerio de Salud. RM 480-2008. NTS N°068.MINSA/DGSP-V.1. Norma Técnica de salud que establece el listado de enfermedades profesionales. Lima, Perú: MINSA; 2008.
25. Gualtieri AF. Journey to the centre of the lung. The perspective of a mineralogist on the carcinogenic effects of mineral fibres in the lungs. *J Hazard Mater*. 2023 Jan 15;442:130077. doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.130077.
26. van Zandwijk N, Frank AL, Reid G, Dimitri Røe O, Amos CI. Asbestos-Related lung Cancer: An underappreciated oncological issue. *Lung Cancer*. 2024 Aug; 194: 107861. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107861.
27. Taeger D, Wichert K, Lehnert M, Casjens S, Pesch B, Weber DG, et al. Lung cancer and mesothelioma risks in a prospective cohort of workers with asbestos-related lung or pleural diseases. *Am J Ind Med*. 2022 Aug 1; 65 (8): 652–9. doi: 10.1002/ajim.23401
28. Musk AW, De Klerk N, Reid A, Hui J, Franklin P, Brims F. Asbestos-related diseases. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020 Jun 1; 24 (6): 562–7. doi: 10.5588/ijtld.19.0645
29. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May; 143 (5 Suppl): e142S-e165S. doi: 10.1378/chest.12-2353.
30. Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: A 44-year cohort study of 34,018 workers. *Am J Epidemiol*. 2013 Nov 1; 178 (9): 1424–33. doi: 10.1093/aje/kwt139
31. Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y, Rong Y, Chen W. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health*. 2016 Nov 4; 16 (1): 1–17. doi: 10.1186/s12889-016-3791-5
32. Wultsch G, Setayesh T, Kundi M, Kment M, Nersesyan A, Fenech M, Knasmüller S. Induction of DNA damage as a consequence of occupational exposure to crystalline silica: A review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2021 Jan-Jun; 787: 108349. doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108349.
33. Borm PJ, Tran L, Donaldson K. The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Crit Rev Toxicol*. 2011 Oct; 41 (9): 756-70. doi: 10.3109/10408444.2011.576008.
34. Katabami M, Kinoshita I, Ariga S, Shimizu Y, Dosaka-Akita H. Crystalline silica-exposed human lung epithelial cells presented enhanced anchorage-independent growth with upregulated expression of BRD4 and EZH2 in autocrine and paracrine manners. *PLoS One*. 2023 May 5; 18 (5): e0285354. doi: 10.1371/journal.pone.0285354.

35. Wu R, Högberg J, Adner M, Ramos-Ramírez P, Stenius U, Zheng H. Crystalline silica particles cause rapid NLRP3-dependent mitochondrial depolarization and DNA damage in airway epithelial cells. *Part Fibre Toxicol.* 2020 Aug 10; 17 (1). doi: 10.1186/s12989-020-00370-2
36. Ge C, Peters S, Olsson A, Portengen L, Schüz J, Almansa J, et al. Respirable crystalline silica exposure, smoking, and lung cancer subtype risks a pooled analysis of case-control studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 1; 202 (3): 412–21. doi: 10.1164/rccm.201910-1926OC
37. Lyu X, Guo H, Wang Y, Zhang F, Nie K, Dang J, et al. Hazardous volatile organic compounds in ambient air of China. *Chemosphere.* 2020 May; 246: 125731. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125731.
38. Zhou Y, Li C, Huijbregts MA, Mumtaz MM. Carcinogenic Air Toxics Exposure and Their Cancer-Related Health Impacts in the United States. *PLoS One.* 2015 Oct 7; 10 (10): e0140013. doi: 10.1371/journal.pone.0140013.
39. Du Z, Mo J, Zhang Y. Risk assessment of population inhalation exposure to volatile organic compounds and carbonyls in urban China. *Environ Int.* 2014; 73: 33–45. doi: 10.1016/j.envint.2014.06.014
40. Pál L, Lovas S, McKee M, Diószegi J, Kovács N, Szűcs S. Exposure to volatile organic compounds in offices and in residential and educational buildings in the European Union between 2010 and 2023: A systematic review and health risk assessment. *Sci Total Environ.* 2024 Oct 1; 945: 173965. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.173965.
41. Reddam A, Volz DC. Inhalation of two Prop 65-listed chemicals within vehicles may be associated with increased cancer risk. *Environ Int.* 2021 Apr; 149: 106402. doi: 10.1016/j.envint.2021.106402.
42. Holme JA, Vondráček J, Machala M, Lagadic-Gossmann D, Vogel CFA, Le Ferrec E, Sparfel L, Øvreik J. Lung cancer associated with combustion particles and fine particulate matter (PM_{2.5}) - The roles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Biochem Pharmacol.* 2023 Oct; 216: 115801. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115801.
43. Lu H, Wise SS, Toyoda JH, Speer RM, Croom-Perez TJ, Meaza I, et al. Particulate hexavalent chromium exposure induces DNA double-strand breaks and inhibits homologous recombination repair in rat and human lung tissues. *Chemosphere.* 2025 Feb; 370: 143982. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004565352402890X>
44. Kouokam JC, Meaza I, Wise JP Sr. Inflammatory effects of hexavalent chromium in the lung: A comprehensive review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022 Nov 15; 455: 116265. doi: 10.1016/j.taap.2022.116265.
45. Wang PS, Liu Z, Sweef O, Saeed AF, Kluz T, Costa M, Shroyer KR, Kondo K, Wang Z, Yang C. Hexavalent chromium exposure activates the non-canonical nuclear factor kappa B pathway to promote immune checkpoint protein programmed death-ligand 1 expression and lung carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2024 May 1; 589: 216827. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216827.
46. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice

- Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Apr; 16 (4): 412-441. doi: 10.6004/jnccn.2018.0020.
47. Zhu Y, Costa M. Metals and molecular carcinogenesis. *Carcinogenesis*. Oxford University Press 2020; 41 (9): 1161–72. doi: 10.1093/carcin/bgaa076
 48. Baker BA, Cassano VA, Murray C, Dreger M. Arsenic exposure, assessment, toxicity, diagnosis, and management: Guidance for occupational and environmental physicians. *J Occup Environ Med*. 2018; 60 (12): E634–9. doi: 10.1097/JOM.0000000000001485
 49. Lu H, Wise SS, Toyoda JH, Speer RM, Croom-Perez TJ, Meaza I, et al. Particulate hexavalent chromium exposure induces DNA double-strand breaks and inhibits homologous recombination repair in rat and human lung tissues. *Chemosphere*. 2025 Feb; 370:143982. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004565352402890X>
 50. Cooper KL, Liu R, Zhou X. Particulate arsenic trioxide induces higher DNA damage and reactive oxygen species than soluble arsenite in lung epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022 Dec 15; 457: 116320. doi: 10.1016/j.taap.2022.116320.
 51. Folesani G, Galetti M, Petronini PG, Mozzoni P, La Monica S, Cavallo D, Corradi M. Interaction between Occupational and Non-Occupational Arsenic Exposure and Tobacco Smoke on Lung Cancerogenesis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 25; 20 (5): 4167. doi: 10.3390/ijerph20054167.
 52. Wang Z. Mechanisms of the synergistic lung tumorigenic effect of arsenic and benzo(a)pyrene combined- exposure. *Semin Cancer Biol*. 2021 Nov 1; 76: 156–62. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.05.002
 53. Zhao L, Islam R, Wang Y, Zhang X, Liu LZ. Epigenetic Regulation in Chromium-, Nickel- and Cadmium-Induced Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 23; 14 (23): 5768. doi: 10.3390/cancers14235768.
 54. Maier A, Bailey T, Hinrichs A, Lerchl S, Newman RT, Fournier C, Vandevoorde C. Experimental Setups for In Vitro Studies on Radon Exposure in Mammalian Cells-A Critical Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Apr 27; 20 (9): 5670. doi: 10.3390/ijerph20095670.
 55. Abu Shqair A, Kim EH. Multi-scaled Monte Carlo calculation for radon-induced cellular damage in the bronchial airway epithelium. *Sci Rep*. 2021 Dec 1; 11 (1). doi: 10.1038/s41598-021-89689-0
 56. Riudavets M, Garcia de Herreros M, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 27; 14 (13): 3142. doi: 10.3390/cancers14133142.
 57. Bersimbaev R, Pulliero A, Bulgakova O, Asia K, Aripova A, Izzotti A. Radon Biomonitoring and microRNA in Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 20; 21 (6): 2154. doi: 10.3390/ijms21062154.
 58. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul 5; 14 (7): 14024-63. doi: 10.3390/ijms140714024.
 59. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2015 Nov; 123 (11): 1107-12. doi: 10.1289/ehp.1408882.
60. Han M, Guo Z, Li G, Sang N. Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats. *Chemosphere.* 2013; 90 (11): 2737–42. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.11.057
 61. von Nieding G. Possible mutagenic properties and carcinogenic action of the irritant gaseous pollutants NO₂, O₃, and SO₂. *Environ Health Perspect.* 1978 Feb; 22: 91-2. doi: 10.1289/ehp.782291.
 62. Ghanbari Ghosikali M, Heibati B, Naddafi K, Kloog I, Oliveri Conti G, Polosa R, Ferrante M. Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) attributed to atmospheric O₃, NO₂, and SO₂ using Air Q Model (2011-2012 year). *Environ Res.* 2016 Jan; 144(Pt A): 99-105. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.030.
 63. Shahadin MS, Ab Mutalib NS, Latif MT, Greene CM, Hassan T. Challenges and future direction of molecular research in air pollution-related lung cancers. *Lung Cancer.* 2018 Apr; 118: 69-75. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.016.
 64. Stading R, Gastelum G, Chu C, Jiang W, Moorthy B. Molecular mechanisms of pulmonary carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): Implications for human lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2021 Nov 1; 76: 3–16. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.07.001
 65. Lao JY, Xie SY, Wu CC, Bao LJ, Tao S, Zeng EY. Importance of Dermal Absorption of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Derived from Barbecue Fumes. *Environ Sci Technol.* 2018 Aug 7; 52 (15): 8330–8. doi: 10.1021/acs.est.8b01689
 66. Proctor DM, Suh M, Campleman SL, Thompson CM. Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology.* 2014 Nov 5; 325: 160-79. doi: 10.1016/j.tox.2014.08.009.
 67. Kumari S, Sharma S, Advani D, Khosla A, Kumar P, Ambasta RK. Unboxing the molecular modalities of mutagens in cancer. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Sep; 29 (41): 62111-62159. doi: 10.1007/s11356-021-16726-w.
 68. Desaulniers D, Vasseur P, Jacobs A, Aguila MC, Ertych N, Jacobs MN. Integration of Epigenetic Mechanisms into Non-Genotoxic Carcinogenicity Hazard Assessment: Focus on DNA Methylation and Histone Modifications. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 11; 22 (20): 10969. doi: 10.3390/ijms222010969.
 69. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 2016 Jun; 124 (6): 713-21. doi: 10.1289/ehp.1509912.
 70. Lacourt A, Lévêque E, Guichard E, Gilg Soit Ilg A, Sylvestre MP, Leffondré K. Dose-time-response association between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma. *Occup Environ Med.* 2017 Sep 1; 74 (9): 691–7. doi: 10.1136/oemed-2016-104133
 71. Izzotti A, Pulliero A, Puntoni R, Peluso M, Filiberti R, Munnia A, et al. Duration of exposure to environmental carcinogens affects DNA-adduct

- level in human lymphocytes. *Biomarkers*. 2010 Nov; 15 (7): 575–82. doi: 10.3109/1354750X.2010.497870
72. Lévêque E, Lacourt A, Luce D, Sylvestre MP, Guénel P, Stücker I, et al. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: Results from the ICARE case-control study. *Occup Environ Med*. 2018 Aug 1; 75 (8): 586–92. doi: 10.1136/oemed-2017-104953
 73. Vlaanderen J, Portengen L, Schüz J, Olsson A, Pesch B, Kendzia B, et al. Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: A flexible method applied to cigarette smoking and lung cancer in the SYNERGY study. *Am J Epidemiol*. 2014 Feb; 179 (3): 290–8. doi: 10.1093/aje/kwt273
 74. Ledda C. Epidemiological Research on Occupational and Environmental Carcinogens. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 24; 18 (5): 2215. doi: 10.3390/ijerph18052215.
 75. Reed O, Jubber I, Griffin J, Noon AP, Goodwin L, Hussain S, Cumberbatch MG, Catto JWF. Occupational bladder cancer: A cross section survey of previous employments, tasks and exposures matched to cancer phenotypes. *PLoS One*. 2020 Oct 21; 15 (10): e0239338. doi: 10.1371/journal.pone.0239338.
 76. Salemi R, Marconi A, Di Salvatore V, Franco S, Rapisarda V, Libra M. Epigenetic alterations and occupational exposure to benzene, fibers, and heavy metals associated with tumor development (Review). *Mol Med Rep*. 2017 May; 15 (5): 3366-3371. doi: 10.3892/mmr.2017.6383.
 77. Li N, Zhai Z, Zheng Y, Lin S, Deng Y, Xiang G, et al. Association of 13 Occupational Carcinogens in Patients with Cancer, Individually and Collectively, 1990-2017. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 18; 4 (2). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37530
 78. Wild P, Gonzalez M, Bourgkard E, Courouble N, Clément-Duchêne C, Martinet Y, et al. Occupational risk factors have to be considered in the definition of high-risk lung cancer populations. *Br J Cancer*. 2012 Mar 27; 106 (7): 1346–52. doi: 10.1038/bjc.2012.75
 79. Olsson A, Bouaoun L, Schüz J, Vermeulen R, Behrens T, Ge C, et al. Lung Cancer Risks Associated with Occupational Exposure to Pairs of Five Lung Carcinogens: Results from a Pooled Analysis of Case-Control Studies (SYNERGY). *Environ Health Perspect*. 2024 Jan 1; 132 (1). doi: 10.1289/EHP13380
 80. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Scholfield CN, Reifeld B, Lohitnavy M. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 14; 10 (8): e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.
 81. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, Benítez H, Parra RL, Acevedo J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation: Associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology*. 2013 Nov; 24 (6): 898–905. doi: 10.1097/EDE.0b013e31829e3e03
 82. Goodson WH, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Ali AM, de Cerain Salsamendi AL, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose

- exposures to chemical mixtures in the environment: The challenge ahead. *Carcinogenesis*. 2015 Jun 1; 36: S254–96. doi: 10.1093/carcin/bgv039
83. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs® and BEIs®: Based on the Documentation of the Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati (OH): ACGIH; 2023.
 84. Aprueban Reglamento sobre Valores Límite Permisibles para Agentes Químicos en el Ambiente de Trabajo. Decreto Supremo N° 015-2005-SA. Lima. 2005.
 85. Chen-Xu J, Jakobsen LS, Pires SM, Viegas S. Burden of lung cancer and predicted costs of occupational exposure to hexavalent chromium in the EU - The impact of different occupational exposure limits. *Environ Res*. 2023 Jul 1; 228: 115797. doi: 10.1016/j.envres.2023.115797.
 86. Methner MM, Booher D, Moore K. Evaluation of Metals Exposure in an Architectural Metal Fabrication Shop. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2019-0215->
 87. Singh S, McDonald JT, Ilie G, Adishes A. An examination of the association between lifetime history of prostate and pancreatic cancer diagnosis and occupation in a population sample of Canadians. *PLoS One*. 2020 Feb 5; 15 (2): e0227622. doi: 10.1371/journal.pone.0227622.
 88. Herttua K, Thapa S, Ahrenfeldt LJ, Paljarvi T. The role of modifiable risk factors in incident cancer in transport, rescue, and security industries. *Ann Epidemiol*. 2023 Jul 1; 83: 71-77. doi: 10.1016/j.annepidem.2023.04.013
 89. van der Linden BWA, Bovio N, Arveux P, Bergeron Y, Bulliard JL, Fournier E, Germann S, Konzelmann I, Maspoli M, Rapiti E, Chioloro A, Guseva Canu I. Estimating 10-year risk of lung and breast cancer by occupation in Switzerland. *Front Public Health*. 2023 Mar 23; 11: 1137820. doi: 10.3389/fpubh.2023.1137820.
 90. Kaneko R, Zaitsumi M, Sato Y, Kobayashi Y. Risk of cancer and longest-held occupations in Japanese workers: A multicenter hospital-based case-control study. *Cancer Med*. 2019 Oct 1; 8 (13): 6139–50. doi: 10.1002/cam4.2499
 91. Jalilian H, Ziaei M, Weiderpass E, Rueegg CS, Khosravi Y, Kjaerheim K. Cancer incidence and mortality among firefighters. *Int J Cancer*. 2019 Nov 15; 145 (10): 2639–46. doi: 10.1002/ijc.32199
 92. Kim HR, Kim B, Jo BS, Lee JW. Silica exposure and work-relatedness evaluation for occupational cancer in Korea. *Ann Occup Environ Med*. 2018 Jan 31; 30: 4. doi: 10.1186/s40557-018-0216-1.
 93. Harper M. Recent Advances in Occupational Exposure Assessment of Aerosols. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 18; 17 (18): 6820. doi: 10.3390/ijerph17186820.
 94. Bonafede M, d'Errico A, Rugarli S, Mensi C, Miligi L, Calisti R, Della Gatta R, Piro S, Melis P, Vasselli D, Binazzi A. The psychological impact of diagnosis of sinonasal, nasopharyngeal, and laryngeal cancers: a systematic review. *Front Psychol*. 2024 Jul 15; 15: 1355186. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1355186.
 95. Gyeltshen T, Teh HS, Loo CE, Hing NYL, Lim WY, Subramaniam S, et al. Factors influencing presentation delay among cancer patients: a cross-

- sectional study in Malaysia. *BMC Public Health*. 2024 Dec 1; 24 (1). doi: 10.1186/s12889-024-18643-2
96. Zahu R, Sturzu DE, Tiple C, Cristian Vesa S, Chirila M, Kacso G. Return to work after curative radiotherapy in head and neck cancer survivors. *ICHNO* 2024; 192 (1): S201-S202. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(24\)00525-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(24)00525-5)
 97. Chen Y, Chang ET, Liu Q, Cai Y, Zhang Z, Chen G, et al. Occupational exposures and risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area: A population-based case-control study. *Cancer*. 2021 Aug 1; 127 (15): 2724-2735. doi: 10.1002/cncr.33536.
 98. Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, Berwick M. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med*. 2000 Jun; 57 (6): 376-84. doi: 10.1136/oem.57.6.376.
 99. Beigzadeh Z, Pourhassan B, Kalantary S, Golbabaei F. Occupational exposure to wood dust and risk of nasopharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2019 Apr; 171: 170-176. doi: 10.1016/j.envres.2018.12.022.
 100. Huang SCM, Tsao SW, Tsang CM. Interplay of Viral Infection, Host Cell Factors and Tumor Microenvironment in the Pathogenesis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018 Apr 4; 10 (4): 106. doi: 10.3390/cancers10040106.
 101. Mofidi A, Tompa E, Kalcevic C, McLeod C, Lebeau M, Song C, Kim J, Demers PA. Occupational Exposure to Wood Dust and the Burden of Nasopharynx and Sinonasal Cancer in Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 20; 19 (3): 1144. doi: 10.3390/ijerph19031144.
 102. Rickinson AB, Lo KW. Nasopharyngeal carcinoma : A history. In: *Nasopharyngeal Carcinoma: From Etiology to Clinical Practice*. Elsevier; 2019: 1–16. doi: 10.1016/B978-0-12-814936-2.00001-8
 103. Jicman (Stan) D, Niculet E, Lungu M, Onisor C, Rebegea L, Vesa D, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec 13; 23 (2). doi: 10.3892/etm.2021.11059
 104. Rositch AF. Global burden of cancer attributable to infections: the critical role of implementation science. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb; 8 (2): e153-e154. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30001-2.
 105. Meng E, Xin Z, Jianrui D, Jinzhu Y. Meta-Analysis of the Relationship Between Occupational/Environmental Exposure to Wood Dust and Laryngeal Cancer. *Cancer Med*. 2024 Oct 1; 13 (20): e70330. doi: 10.1002/cam4.70330
 106. Chen Y, Chang ET, Liu Q, Cai Y, Zhang Z, Chen G, et al. Occupational exposures and risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area: A population-based case-control study. *Cancer*. 2021 Aug 1; 127 (15): 2724–35. doi: 10.1002/cncr.33536
 107. Molina Aragonés JM, Bausà Peris R, Carreras Valls R, Castillo AC, Fiblà Nicolau F, Gaynés Palou E, et al. Toxicidad del formaldehído en trabajadores profesionalmente expuestos. Revisión bibliográfica. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2018; 21 (3): 128–57. doi: 10.12961/aprl.2018.21.03.3

108. González-Serrano MT. Aproximación al estudio biomolecular del carcinoma nasofaríngeo. [Tesis doctoral inédita]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2010.
109. Gil M, Gamboa O, Orjuela ME. Antecedentes ocupacionales documentados en la historia clínica de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2015 Jul; 19 (3):156–65. doi: 10.1016/j.rccan.2015.06.003
110. Santiani Acosta JA. Diagnóstico de Enfermedades Neumológicas asociadas al trabajo. Investigación para optar el grado de Maestro en Medicina Ocupacional y del Medio Ambiente. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2024.
111. Spyrtos D, Zarogoulidis P, Porpodis K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Katsikogiannis N, et al. Occupational exposure and lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013 Sep; 5 Suppl 4 (Suppl 4): S440-5. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.09.
112. Solbes E, Harper RW. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Investig Med*. 2018 Apr; 66 (4): 721-727. doi: 10.1136/jim-2017-000628.
113. Calabrese F, Montero-Fernandez MA, Kern I, Pezzuto F, Lunardi F, Hofman P, et al. The role of pathologists in the diagnosis of occupational lung diseases: an expert opinion of the European Society of Pathology Pulmonary Pathology Working Group. *Virchows Arch*. 2024 Aug; 485 (2): 173-195. doi: 10.1007/s00428-024-03845-1.
114. Han S, Li Y, Hu H kang, Dai D wei, Li W qing. A spinal meningioma and lung carcinoma metastasis collision tumor. *Interdiscip Neurosurg*. 2023 Sep 1; 33. doi: 10.1016/j.inat.2023.101775
115. Pourqasemi M, Ale-Esmail R, Yaghubi-Kalurazi T. Review Free Access A practical general review of lung cancer. *Journal of Current Oncology and Medical Sciences* 2023; 3 (4): 680-695.
116. López Zubizarreta M, Cordovilla Pérez R, Torracchi AM, Guevara Velázquez V. Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of lung cancer after ecobronchoscopy in mining population. *Med Clin (Barc)*. 2022 Jan 21; 158 (2): 65-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.032.
117. Gómez-Román J, Freire J. Biomarcadores en el carcinoma pulmonar. *Medicina respiratoria* 2017; 10 (3): 17-23. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R10/R103-3.pdf>
118. Barrionuevo-Cornejo C, Dueñas-Hanco D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horiz. Med*. 2019 Oct; 19 (4): 74-83. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000400011&lng=es.
119. Casallas Gómez A. Inmunohistoquímica y arquitectura genómica en el cáncer pulmonar: perspectiva desde la cirugía de tórax. *Revista Colombiana de Neumología*. 2021 Oct 13; 33 (1): 6–18. doi: 10.30789/rcneumologia.v33.n1.2021.547
120. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Scarselli A, et al. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM):

- Epidemiology and public health issues. *Occup Environ Med.* 2015 Sep 1; 72 (9): 648–55. doi: 10.1136/oemed-2014-102297
121. Liu B, van Gerwen M, Bonassi S, Taioli E; International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Task Force. Epidemiology of Environmental Exposure and Malignant Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul; 12 (7): 1031-1045. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.002.
 122. Husain AN, Chapel DB, Attanoos R, Beasley MB, Brcic L, Butnor K, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Mesothelioma: 2023 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2024 Nov 1; 148 (11): 1251-1271. doi: 10.5858/arpa.2023-0304-RA.
 123. Roggl VL, Green CL, Liu B, Carney JM, Glass CH, Pavlisko EN. Chronological trends in the causation of malignant mesothelioma: Fiber burden analysis of 619 cases over four decades. *Environ Res.* 2023 Aug 1; 230: 114530. doi: 10.1016/j.envres.2022.114530.
 124. Sahu RK, Ruhi S, Jeppu AK, Al-Goshae HA, Syed A, Nagdev S, et al. Malignant mesothelioma tumours: molecular pathogenesis, diagnosis, and therapies accompanying clinical studies. *Front Oncol.* 2023 Jul 4; 13: 1204722. doi: 10.3389/fonc.2023.1204722.
 125. Cardinale L, Ardisson F, Gned D, Sverzellati N, Piacibello E, Veltri A. Diagnostic Imaging and workup of Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Biomed.* 2017 Aug 23; 88 (2): 134-142. doi: 10.23750/abm.v88i2.5558.
 126. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Jan; 142 (1): 89-108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA.
 127. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal Cancer. 2024 May 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/?report=printable>
 128. Grignoux J, Durand-Moreau Q, Vongmany N, Brunel S, Dewitte JD. Work-related laryngeal cancer: Trends in France from 2001 to 2016. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Feb 1; 136 (1): 7–12. doi: 10.1016/j.anorl.2018.10.006
 129. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect.* 2020 Apr 14; 35: 100679. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100679.
 130. Peluso M, Munnia A, Hoek G, et al. DNA adducts and lung cancer risk: A prospective study. *Cancer Res.* 2005; 65 (18): 8042-8048. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0916
 131. Christensen BC, Houseman EA, Marsit CJ, et al. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context. *PLoS Genet.* 2009; 5 (8): e1000602. doi:10.1371/journal.pgen.1000602
 132. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Temas específicos del Proceso Selectivo para ingreso en la Escala de Titulados

- Superiores del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, O.A., M.P. (INSST). Parte 3: "Higiene industrial". Tema 5; marzo 2023.
133. Zdilla MJ. Local exhaust ventilation systems for the gross anatomy laboratory. *Morphologie*. 2021 Sep; 105 (350): 237-246. doi: 10.1016/j.morpho.2020.11.002. Epub 2020 Dec 2.
 134. Zhao L, Zhou H, Jin Y, Li Z. Experimental and numerical investigation of TVOC concentrations and ventilation dilution in enclosed train cabin. *Build Simul*. 2022; 15 (5): 831-844. doi: 10.1007/s12273-021-0827-2. Epub 2021 Sep 10.
 135. Rengasamy S, King WP, Eimer BC, Shaffer RE. Filtration performance of NIOSH-approved N95 and P100 filtering facepiece respirators against 4 to 30 nanometer-size nanoparticles. *J Occup Environ Hyg*. 2008 Sep; 5 (9): 556-64. doi: 10.1080/15459620802275387.
 136. Liu LW, Chang CP, Lin YW, Chu WM. Evaluating the Protective Effectiveness of Rubber Glove Materials Against Organic Solvents Upon Repeated Exposure and Decontamination. *Saf Health Work*. 2024 Jun; 15 (2): 228-235. doi: 10.1016/j.shaw.2024.03.004.
 137. Ministerio de Salud. Perú. INS. Resolución Ministerial N° 312- 2011 MINSA. 25 de abril 2011. Protocolos de exámenes médicos ocupacionales y Guías de diagnóstico de los exámenes médicos obligatorios por actividad. Guías GEMO. Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud. Disponible en: <http://www.hazardcontrolsac.com/normaslegales.htm>.
 138. Ministerio de Salud. Perú. INS. Resolución Ministerial N° 004-2014/MINSA. 3 de enero 2014. Modifican el documento técnico "Protocolos de exámenes médicos ocupacionales y Guías de diagnóstico de los exámenes médicos obligatorios por actividad". Guías GEMO. Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/0/jer/comite_sst/RM-004-2014-MINSA.pdf
 139. Mainieri-Hidalgo José A., Brenes-Dittel Alejandro. Cáncer de pulmón. *Acta méd. costarric* [Internet]. 2003 Mar; 45(Suppl 1): 35-39. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022003000500006&lng=en.
 140. National Lung Screening Trial Research Team, AberleDR, AdamsAM, BergCD, BlackWC, ClappJD, FagerstromRM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365 (5): 395-409.
 141. Markowitz SB. Lung Cancer Screening in Asbestos-Exposed Populations. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 25; 19 (5): 2688. doi: 10.3390/ijerph19052688.
 142. Ocampo Molano LF, Ocampo Molano L, Martínez Oviedo A, García Dinbier A, Gallardo Ganuza MC. Marcadores Tumorales: Revisión de la situación actual. *Boletín Oncológico*. 2007; 24. Disponible en: <http://www.boloncol.com/boletin-24/marcadores-tumorales-revision-de-la-situacion-actual.html>

143. Krishnan M, Shyamaladevi B. Biomarkers in Nasopharyngeal Carcinoma (NPC): Clinical relevance and prognostic potential. *Oral Oncology Reports* 2024; 11(100640):100640. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772906024004862>
144. Marmor HN, Zorn JT, Deppen SA, Massion PP, Grogan EL. Biomarkers in Lung Cancer Screening: a Narrative Review. *Curr Chall Thorac Surg*. 2023 Feb 25; 5: 5. doi: 10.21037/ccts-20-171.
145. Gómez-Trueba G, Collado-Otero JC. Mesotelioma pleural maligno. Actualización sobre diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Cir [Internet]*. 2020 Mar; 59 (1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000100009&lng=es. Epub 15-Jul-2020.
146. Verro B, Saraniti C, Carlisi D, Chiesa-Estomba C, Maniaci A, Lechien JR, Mayo M, Fakhry N, Lauricella M. Biomarkers in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: The Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 22; 15 (20): 5096. doi: 10.3390/cancers15205096.
147. Ballester F. Contaminación atmosférica, cambio climático y salud. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2005 Abr; 79 (2): 159-175. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272005000200005&lng=es.
148. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-1141.
149. Marquina-Escalante F, Lévano-Díaz C, Fuster-Guillén D. Nuevos avances terapéuticos en pacientes con cáncer de pulmón inmunosuprimidos con enfermedades crónicas pulmonares en el periodo 2014-2022 a partir de la revisión de la literatura. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2023; 97: e202302015. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272023000100508&lng=es.
150. Cuituny AK, Onofre J, Valero R, Santana IA, Torres E. Tomografía en la evaluación del cáncer pulmonar: comparación de los criterios RECIST 1.1 vs. mediciones convencionales e impacto en la respuesta al tratamiento. 2017; 16 (3): 178-197. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75785>
151. Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Front Immunol*. 2022 Feb 9; 13: 823618. doi: 10.3389/fimmu.2022.823618.
152. López-Siete M, Huerta-Carmona M, Sánchez-Manzano M, Morales-Montiel BV, Gracián-Castro E, García-Galicia A et al. Funcionalidad antes y después de fisioterapia en pacientes post Covid-19. *Rev. Fac. Med. Hum*. 2023 Jul; 23 (3): 73-78. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312023000300073&lng=es
153. Rodríguez-Rocha J, Mollov A, Mallen-Díaz de Terán B, Bravo-Vallejo B, Pérez de Albéniz-Andueza M, Fernández-Arellano R et al. Identificación de biomarcadores durante la vigilancia de la salud en profesionales expuestos a Xileno y Metanol. Revisión sistemática. *Rev Asoc Esp Espec*

Med Trab. 2023; 32 (4): 355-373. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S3020-11602023000400009&Ing=es.

154. Rawat N, Kumar P. Interventions for improving indoor and outdoor air quality in and around schools. *Sci Total Environ*. 2023 Feb 1;858(Pt 2):159813. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159813.
155. Narayana TL, Venkatesh C, Kiran A, J CB, Kumar A, Khan SB, Almusharraf A, Quasim MT. Advances in real time smart monitoring of environmental parameters using IoT and sensors. *Heliyon*. 2024 Mar 20; 10 (7): e28195. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28195.
156. Shah IA, Mishra S. Artificial intelligence in advancing occupational health and safety: an encapsulation of developments. *J Occup Health*. 2024 Jan 4; 66 (1): uiad017. doi: 10.1093/jocuh/uiad017.