



Universidad Internacional del Ecuador

Facultad de Ciencias de la Seguridad y Gestión de Riesgos

**Trabajo de Titulación previo a la obtención del grado de especialista en
seguridad y salud ocupacional mención salud ocupacional.**

**Exposición ocupacional al benceno y su relación con trastornos
hematológicos: Perspectiva de un médico**

Autora: Md. María Alexandra Mantilla Cifuentes

Tutor: Dr. Cesar José D Pool Fernández

Quito, enero 2020

Certificación y Acuerdo de Originalidad

Yo, María Alexandra Mantilla Cifuentes, con cédula de identidad 1003693213, declaro bajo juramento, que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y leyes.

Firma del autor

Certificación y Acuerdo de Originalidad

Yo, Cesar José D Pool Fernández, con cédula de identidad 1756754469, certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo el responsable exclusivo tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

Firma del tutor

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo de investigación a mi esposo, por ser el motor principal para este gran logro, con quien he tenido la oportunidad de compartir la formación de pregrado y ahora la de posgrado.

Agradecimiento

Mi agradecimiento va dirigido en primer lugar a mis padres por su infinito amor y por siempre motivarme a seguir creciendo profesionalmente, y en segundo lugar a mis suegros, Augusto y Rebeca que me brindaron su apoyo incondicional durante esta etapa de formación.

Resumen

El benceno ha sido clasificado como un químico carcinogénico perteneciente al Grupo I, por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) y se ha demostrado que causa Leucemia Mieloide Aguda. El Ecuador se ha ratificado con el Convenio de protección contra los riesgos del benceno-C136, emitido por la OIT, sin embargo, en la práctica se puede evidenciar la falta de cumplimiento estricto de los acuerdos establecidos en este convenio al no existir directrices claras por parte de la autoridad competente y por ausencia de una legislación en materia de salud ocupacional. Es común observar cómo los empleadores no toman las medidas necesarias para evitar que la concentración de benceno en la atmósfera del lugar de trabajo no exceda los límites permitidos, o evidenciar como los trabajadores no son provistos de medios de protección personal adecuados contra los riesgos de inhalación de vapores de benceno y absorción percutánea. Es alarmante que en el país no existan políticas de prevención frente a este compuesto químico tóxico en varias áreas de trabajo que se utiliza el benceno, como en estaciones de servicios, industria petrolera, producción de zapatos, caucho, pintura etc. En las carreras de pregrado afines a la salud de las universidades del país tampoco se imparte la cátedra de toxicología, existiendo un vacío en la formación de los profesionales sobre la toxicidad de este compuesto químico omnipresente en la naturaleza.

Palabras Clave

Benceno y desordenes hematológicos.

Abstract

Benzene has been classified as a carcinogenic chemical belonging to Group I, by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and has determined that it causes Acute Myeloid Leukemia. Ecuador has ratified with the Benzene-C136 Protection Convention, issued by the ILO, however, in practice it can be evidenced the lack of strict compliance with the agreements established in this agreement as there are no clear rules for part of the competent authority and in the absence of legislation on occupational health. It is common to observe how the necessary measures to avoid the concentration of benzene in the workplace atmosphere are not exceeded the allowed limits, or show how workers are not provided with limited personal protection against the risks of inhalation of vapors of benzene and percutaneous absorption. It is alarming that in the country there are no prevention policies against this toxic chemical compound in several work areas that use benzene, such as in-service stations, oil industry, shoe production, rubber, paint, etc. In the undergraduate careers related to the health of the country's universities, the toxicology chair is not taught, there is a gap in the training of professionals on the toxicity of this ubiquitous chemical compound in nature.

Key Words

Benzene and hematological disorders.

Índice

Certificación y Acuerdo de Originalidad	i
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	v
Introducción	8
Justificación	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Metodología	13
Resultados	14
Tabla 1. Ubicación Geográfica de los artículos analizados	14
Tabla 2. Clasificación de artículos analizados de acuerdo de las variables de estudio	15
Tabla 3. Clasificación de artículos que describieron biomarcadores para las variables de estudio.	16
Discusión	19
Conclusiones	22
Recomendaciones	22
Bibliografía	23
Anexos	28

Exposición ocupacional al benceno y su relación con trastornos hematológicos: Perspectiva de un médico

Occupational exposure to benzene and its relationship with hematological disorders: A doctor's perspective

Introducción

El benceno fue descubierto por primera vez en 1825 por Faraday, se caracteriza por ser un líquido incoloro, con fórmula molecular C_6H_6 en anillo, peso molecular de 78.11g/mol, es una sustancia volátil, altamente inflamable con olor aromático. Es casi insoluble en agua y soluble en disolventes y aceites orgánicos, reacciona violentamente con agentes oxidantes, y se evapora fácilmente. Las principales fuentes de benceno atmosférico son artificiales. Las fuentes primarias de exposición al benceno son: el aire contaminado con benceno (en zonas de tráfico intenso, en torno a gasolineras o a fuentes industriales), en el aire ambiente con humo de tabaco, el agua o los alimentos contaminados. También puede darse exposición residencial al benceno procedente de depósitos subterráneos de almacenamientos de gasolina con fugas.

El benceno es una materia prima muy versátil. Puede utilizarse en una gran variedad de reacciones para generar intermediarios como anhídrido maleico (para obtener poliésteres); ciclohexano y a partir de él, ácido adípico (para la elaboración nylon-66 y otras poliamidas); anilina, la cual es muy utilizada en la fabricación de colorantes; derivados clorados utilizados en la industria de pesticidas; estireno, cumeno y otros intermediarios para la elaboración de detergentes, explosivos y fármacos, entre otros. Es buen disolvente de lacas, barnices, ceras, resinas, plásticos, hules y aceites, también es utilizado como aditivo de la gasolina para aumentar el octanaje.

Se absorbe en el cuerpo por inhalación, exposición cutánea e ingestión. En experimentos con animales, alrededor del 50% del benceno aspirado se absorbe en el cuerpo. En el caso de exposición con la piel, la tasa de absorción es baja porque una cantidad significativa se evapora antes de la absorción, y existe una alta tasa de absorción cuando se ingiere por vía oral. Se metaboliza principalmente en el hígado y se vuelve soluble en agua y se libera en la orina dentro de 48 horas. Algunos de los metabolitos de benceno migran a la médula ósea, especialmente la benzoquinona y el mucoaldehído. (Moro et al., 2015)

El mecanismo por el cual esta molécula simple causa cáncer ha sido problemático. Un factor que complica es el metabolismo del benceno, que produce muchos intermedios reactivos, algunos específicos del benceno y otros derivados de procesos redox, dando lugar a numerosas especies electrofílicas que pueden modificar el ADN.

Para ser cancerígeno, el benceno primero debe ser metabolizado en el hígado, principalmente a través del citocromo P450E1. El producto principal es fenol, que se conjuga principalmente a sulfato de fenilo en humanos e hidroxilado por P450E1 a hidroquinona. Otros metabolitos importantes incluyen catecol y el trans mucoaldehído, este último tiene propiedades genotóxicas y podría desempeñar un papel en la toxicidad del benceno. En la actualidad hay una fuerte evidencia de que las quinonas y los radicales libres relacionados son los últimos metabolitos tóxicos del benceno.

Debido a que los electrófilos reactivos no se pueden medir directamente en sangre, se ha estudiado sus disposiciones in vivo mediante el seguimiento de las modificaciones a las proteínas abundantes, particularmente hemoglobina (Hb) y albúmina sérica humana (HSA).

Es así como se llevó a cabo el estudio de Walsh K, en 2018, con el uso de suero de 20 trabajadores chinos no fumadores, 10 con y 10 sin exposición ocupacional al benceno (expuesto: 3,2 – 88,9 ppm, controles: 0,002 – 0,020 ppm), se empleó una tubería adductomica para caracterizar las modificaciones de proteínas en Cys34 de albúmina sérica humana (HSA), un punto de acceso nucleófilo en fluidos. De las 47 modificaciones medidas de la HSA, 39 estuvieron presentes en concentraciones más altas en trabajadores expuestos al benceno que en los controles y muchas de las diferencias de control expuesto fueron estadísticamente significativas. El análisis de correlación identificó tres grupos prominentes de aductos, a saber, modificaciones por óxido de benceno y un diolepoxico de benceno que se agruparon con otras medidas de exposición al benceno, aductos de especies reactivas de oxígeno y carbonilo, y disulfuros Cys34 de tioles que se forman después de la oxidación de Cys34. Los diolepoxicos de benceno son potentes mutágenos y carcinógenos que han recibido poca atención como posibles causas de la leucemia humana. Especies reactivas de oxígeno y carbonilo generadas por procesos redox que involucran metabolitos del benceno polifenólico y por la regulación cyp2E1 después de la exposición al benceno puede modificar el ADN y las proteínas de maneras que contribuyen al cáncer. El hecho de que estas diversas modificaciones de la albúmina sérica humana HSA diferían entre los trabajadores expuestos al benceno y los trabajadores de control sugiere que el benceno puede incentivar los riesgos de la leucemia a través de múltiples vías que implican una constelación de moléculas reactivas.

A todo esto, se suma, el aumento de los niveles de IL-8, una citoquina bien establecida implicada en la progresión tumoral actúa sobre el crecimiento y la supervivencia de tumor. Los niveles elevados de IL-8 podrían estar relacionados con la generación de metabolitos poli fenólicos de benceno en la inducción de toxicidad de la médula ósea. La inducción de apoptosis

en células progenitoras en la médula ósea por metabolitos de benceno puede desempeñar un papel importante en la inducción de la anemia aplásica por benceno. Además, se ha sugerido que la apoptosis excesiva en la médula ósea es una causa probable de mielodisplasia, que es considerada un trastorno preleucemia y también se ha asociado con la exposición al benceno.

La exposición humana ocupacional al benceno con frecuencia conduce a un estado de intoxicación caracterizado por un conjunto de signos, síntomas y complicaciones, entre los que el deterioro de la médula ósea es el más importante. Los signos y síntomas más frecuentes son astenia, mialgia, somnolencia, mareos e infecciones repetidas, y los datos hematológicos más relevantes son neutropenia, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, monocitopenia, anemia macrocítica basofílica, pseudo pelger y trombocitopenia. (Mitri et al., 2015)

La función hematopoyética de la médula ósea es la producción de todos los tipos de células sanguíneas, y las células madre totipotenciales. Los metabolitos del benceno, incluida la benzoquinona y el muconaldehído, afectan a las células madre hematopoyéticas, así como a los pasos de diferenciación de las células progenitoras para cada célula sanguínea. En consecuencia, los metabolitos de benceno influyen en todo el proceso de diferenciación hematopoyética que comienza a partir de células madre totipotenciales. Por lo tanto, la exposición al benceno puede causar todo tipo de neoplasias malignas hematopoyéticas. La IARC ha informado que otros tipos de cáncer de sangre tienen una relevancia limitada para el benceno, excepto en el caso de Leucemia Mieloide Aguda. (Yoon, Kwak, & Ahn, 2018)

El sistema hematopoyético es muy sensible a los efectos tóxicos del benceno. La exposición al benceno se asocia con la depresión de la médula ósea y la anemia aplásica, lo que resulta en una disminución progresiva de los eritrocitos, trombocitos y cada uno de los diversos tipos de leucocitos. En consecuencia, la exposición al benceno induce la depresión del sistema

inmunitario, lo que aumenta el riesgo de infecciones oportunistas e inmunidad comprometida. (Moro et al., 2015).

Justificación

En el Ecuador no existe aún una normativa actualizada y vigente sobre los riesgos que provoca el benceno en la salud, y cuáles deberían ser las medidas de protección que se deberían tomar para evitar repercusiones sobre la salud de la población trabajadora expuesta en las actividades cotidianas en los diferentes puestos de trabajo. La presente investigación pretende demostrar la relación entre la exposición ocupacional al benceno y el desarrollo de trastornos hematológicos, que pueden desencadenar en patologías oncohematológicas considerables ocasionando pérdidas humanas y una gran inversión en tratamientos curativos. He ahí la importancia de realizar en las empresas una buena vigilancia de la salud para prevenir patologías con desenlaces lamentables.

Objetivo general

Establecer si existe relación entre la exposición ocupacional al benceno y el desarrollo de alteraciones hematológicas.

Objetivos específicos

1. Dar a conocer cuáles son las principales alteraciones hematológicas ocasionadas por la exposición ocupacional al benceno, en base a fuentes bibliográficas internacionales, actualizadas, fiables y con gran valor estadístico.
2. Identificar los mecanismos como el benceno causa desordenes hematológicos en la población trabajadora expuesta diariamente a este compuesto químico.

Metodología

La presente investigación tiene como objetivo determinar si existe relación entre la exposición ocupacional al benceno y la presencia de trastornos hematológicos. Se ha basado en la metodología de revisión sistemática exploratoria de las publicaciones que se han efectuado a nivel mundial sobre la exposición al benceno ocupacional y sus alteraciones hematológicas. Para la obtención de la bibliografía se revisó la base de datos Web of Science, utilizando la palabra clave de búsqueda: “benzene and hematological disorders”, en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2019, encontrándose 904 publicaciones, entre ellos artículos de revisión sistemática, artículos originales, y metaanálisis. Se realizó una primera preselección de 90 artículos basada en una lectura rápida del título y el resumen, los mismos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: artículos de estudio primarios, revisiones sistemáticas, meta análisis, artículos de idioma inglés, que contienen en su resumen palabras claves en relación a la búsqueda. Así como los criterios de exclusión: enfermedades no hematológicas causadas por el benceno, artículos publicados antes del 2007, investigaciones de titulación de pregrado y posgrado. Se evaluó las variables: exposición ocupacional al benceno y desarrollo de trastornos hematológicos. Con lo que se seleccionaron los artículos requeridos, siendo 31 artículos en idioma inglés. Los artículos excluidos fueron 59, ya que no cumplieron los criterios de inclusión o la variable de estudio.

A partir de una matriz se realizó un análisis bibliométrico de cada una de las publicaciones como los datos (año, autor, país) y el contenido (objetivo; resultados; conclusiones), la misma que permitió hacer una comparación de los objetivos y hallazgos de los estudios seleccionados, así como la validez de los mismos por la correspondencia al tema, para ser analizados y fundamentados con los criterios de expertos que proporcionaron enunciar

acertadas conclusiones y promover con ello a una adecuada información ante la problemática objeto de estudio.

Resultados

Se ha seleccionado bibliografía de varios países de las cuales se pudo obtener información pertinente y relevante a nivel mundial, y se presentan de manera descendente los siguientes resultados.

Tabla 1. Ubicación Geográfica de los artículos analizados

País	Nro. de artículos	Porcentaje
ESTADO UNIDOS	8	25,80
CHINA	5	16,12
BRASIL	4	12,90
HOLANDA	2	6,45
INGLATERRA	2	6,45
IRAN	2	6,45
NIGERIA	2	6,45
ALEMANIA	1	3,23
ETIOPIA	1	3,23
IRLANDA	1	3,23
ITALIA	1	3,23
JAPON	1	3,23
KOREA	1	3,23
TOTAL	31	100%

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática exploratoria.

Elaboración: Md. Alexandra Mantilla.

Los estudios seleccionados se agruparon en diferentes categorías a través de los atributos recurrentes, donde se establece lo siguiente:

Tabla 2. Clasificación de artículos analizados de acuerdo de las variables de estudio

Variables	Artículos que contienen las variables	Nro. De artículos
Relación entre exposición ocupacional al benceno y desarrollo de trastornos hematológicos	(Bassig et al., 2015), (Collins, Anteau, Swaen, Bodner, & Bodnar, 2015), (De Palma & Manno, 2014), (Features, Human, & Expression, 2010), (Gao, Yang, Yang, Niu, & Tian, 2014), (Khalade, Jaakkola, Pukkala, & Jaakkola, 2010), (Li et al., 2014), (Liang et al., 2018), (Linnet et al., 2019), (Mitri et al., 2015), (Moro et al., 2015), (Nourozi et al., 2018), (Santiago et al., 2014), (Yoon et al., 2018), (D'Andrea & Reddy, 2017), (Gonçalves & Melo, 2016), (Nishikawa et al., 2011), (Ahmadi, Moradabadi, Abdollahdokht, Mehrabani, & Nematollahi, 2019), (Irons et al., 2010), (Heck et al., 2019), (Walsh, 2018), (Jay, 2007), (Regev, Wu, Zlotolow, & Brautbar, 2012), (Smith, 2010), (Goldstein, 2010), (Ataro, Geremew, & Urgessa, 2018), (Ibeh, Aneke, Okocha, & Ogenyi, 2016), (Ekpenyong & Asuquo, 2017), (Hosseinzadeh & Moosavi-Movahedi, 2016), (Bai et al., 2014), (Vlaanderen, Lan, Kromhout, Rothman, & Vermeulen, 2012)	31 estudios (100%)

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática exploratoria.

Elaboración: Md. Alexandra Mantilla

Ciertos artículos además que cumplieron con las variables de estudio se enfocaron también en la investigación de biomarcadores en trabajadores expuestos al benceno (BZ). Como se detalla a continuación.

Tabla 3. Clasificación de artículos que describieron biomarcadores para las variables de estudio.

Biomarcadores relacionados con exposición laboral al benceno y desarrollo de hematotoxicidad	Artículos que contienen investigación de biomarcadores	Nro. de artículos
SPMA urinario (GSTA1, GSTM1, GSTT1)	(De Palma & Manno, 2014)	1
HL-60	(Nishikawa et al., 2011)	1
ERCC3/ EPHX1	(Features et al., 2010)	1
Serum plasminógeno (PLG)	(Liang et al., 2018)	1
lncRNAs NR_045623 y NR_028291	(Bai et al., 2014)	1
Moléculas Coestimulantes CD80, CD86	(Moro et al., 2015)	1

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática exploratoria.

Elaboración: Md. Alexandra Mantilla

Es así como, De Palma, (2014) describió algunos polimorfismos metabólicos en trabajadores expuestos a dosis bajas de benceno (BZ) que podrían ser potencialmente útil para detectar individuos más susceptibles a los efectos hematotóxicos del disolvente (NQO1) o a interpretar mejor los resultados de biomarcadores de dosis interna como SPMA urinario (GSTA1, GSTM1, GSTT1). Sin embargo, las cuestiones éticas y prácticas limitan aún la aplicación de polimorfismos metabólicos como biomarcadores de susceptibilidad adecuados en programas de vigilancia de salud ocupacional. El monitoreo periódico de un estudio de sangre completo, aunque no cumple exactamente la definición clásica de biomarcador de efecto, todavía parece una opción acertada para recomendar un esquema de vigilancia de salud ocupacional, a pesar de que el mecanismo toxicológico subyacente puede ser incierto, es decir, si los cambios observados son simplemente indicadores de hematotoxicidad o cambios

tempranos en el proceso hacia carcinogenicidad. Una correcta interpretación del monitoreo biológico de los efectos debería basarse más en el control longitudinal de valores del mismo individuo, teniendo en cuenta los posibles factores de interferencia, en lugar de comparación transversal de valores de diferentes sujetos con varios niveles de exposición. El nivel de exposición también puede ayudar en la interpretación de los biomarcadores, de hecho, en pacientes que desarrollan Leucemia Mieloide Aguda secundaria a exposición a BZ o agentes alquilantes, la citopenia persistente y otros trastornos sanguíneos con frecuencia preceden el inicio de la leucemia, así como lo trabajadores que están expuestos por largos periodos al envenenamiento por benceno tiene un mayor riesgo de desarrollar leucemia.

El estudio de Nishikawa et al., (2011) identifica los efectos del benceno en la metilación global del ADN en una línea celular mieloide humana, HL-60, encontrando que el benceno no tuvo ninguna influencia en los niveles globales de metilación del ADN, sin embargo indujo efectos citotóxicos y cambios en los niveles de expresión génica.

Mientras que Features, Human, & Expression, (2010) encontró que la hipermetilación del gen de reparación del ADN, ERCC3 se asoció significativamente con la exposición al benceno, y las variantes genéticas del gen de la enzima metabólica EPHX1 se asociaron significativamente con la metilación ERCC3 y el recuento de glóbulos blancos (WBC). Estos hallazgos sugieren que la hipermetilación de ERCC3 puede ser un marcador prometedor para la evaluación del riesgo de enfermedad y polimorfismos de EPHX1, que puede desempeñar un papel importante en la hematotoxicidad inducida por benceno y cambios epigenéticos relacionados.

Recientemente Liang et al., (2018) describió un nuevo biomarcador denominado serum plasminógeno (PLG) en suero de trabajadores expuestos laboralmente al benceno cuyo nivel sérico aumenta en respuesta a bajas dosis de exposición al benceno en pacientes con hematotoxicidad. Los glóbulos blancos o WBC se consideran las células sanguíneas más sensibles al benceno, se descubrió que el recuento de WBC se puede usar potencialmente para evaluar la gravedad de la hematotoxicidad en trabajadores expuestos al benceno, ya que los niveles séricos de PLG aumentaron en el grupo de personas con conteo de glóbulos blancos anormal.

Bai et al.,(2014) identificó como el ARN largo no codificante (lncRNA) participa ampliamente en varios procesos fisiológicos y patológicos, demostrando que, lncRNA juega un papel importante en la hematología y génesis tumoral maligna. El análisis integrado de lncRNA expresado diferencialmente y el ARNm permitió identificar los genes que probablemente estarían involucrados en la hematotoxicidad del benceno a través de un análisis de microarray. Se construyó un análisis dinámico de la red génica del ARNm y ARNm expresados diferencialmente, descubriéndose que lncRNA (NR_045623 y NR_028291) son dos subredes claves de lncRNA involucradas en respuestas inmunes, hematopoyesis, vía de señalización del receptor de células B y leucemia mieloide crónica.

Moro et al., (2015) demostró que las células mononucleares circulantes de los asistentes a las estaciones de gasolina, especialmente los monocitos, presentaban una marcada reducción en la expresión de moléculas coestimulantes CD80 y CD86. Los estudios han informado que los pacientes con leucemia expresan niveles más bajos de CD80 y CD86 en comparación con las personas sanas. Además, la expresión anormal de CD80 y CD86 se considera uno de los principales mecanismos de escape de células tumorales de la vigilancia inmunitaria, que puede

ser uno de los mecanismos patógenos de algunos tipos de leucemia. Sobre la base del hecho de que la exposición ocupacional al benceno está estrechamente relacionada con el desarrollo de la leucemia, la evaluación de estas moléculas coestimulantes en los trabajadores expuestos al benceno puede servir como una interesante herramienta en el monitoreo biológico.

Discusión

Los agravios a la salud de la población trabajadora expuesta son un área creciente de litigios en la que los médicos están cada vez más involucrados. El benceno es blanco de acusaciones que se han ampliado para incluir una variedad de neoplasias malignas hematológicas y otros tipos de cáncer. Sin embargo, se ha demostrado que las formas de mielodisplasia aguda (LMA) y síndrome de mielodisplasia (SMD) están potencialmente relacionadas con el benceno.

Los médicos de atención primaria y los hematólogos/oncólogos son a menudo la caja de resonancia para sus pacientes y, en ocasiones, para los abogados, que buscan información específica sobre la causalidad de la enfermedad, algunas circunstancias clásicas correlacionan al benceno como causa potencial de LMA como la ocurrencia en el conjunto de ciertas formas de MDS, un defecto de cromosoma 5 o 7, un historial de exposición sustancial con una dosis acumulada de al menos 40 ppm/año durante el intervalo de duración de exposición de 10 años, y una respuesta deficiente a la quimioterapia anti leucémica.

La presente revisión se enfocó en las variables sobre la exposición ocupacional al benceno y el desarrollo de trastornos hematológicos, es así como Gao et al., (2014) reconoce al benceno como una causa de leucemia. La exposición al benceno puede causar una disminución en el total de glóbulos blancos, granulocitos y linfocitos, incluso en trabajadores con bajo nivel de exposición al benceno. Para identificar los mecanismos de hematotoxicidad se utilizó el

análisis Gene Chip Human Gene 2.0 ST Array, para dilucidar que el ARNm expresado diferencialmente en las células mononucleares de sangre periférica de los trabajadores induce a citotoxicidad mediada por células B/T y se asocia significativamente con Leucemia Mieloide Aguda en personas expuestas al benceno laboralmente. Datos que se contrastan con lo que dice Khalade et al., (2010) quien proporciona evidencia consistente de que la exposición al benceno en el trabajo aumenta el riesgo de leucemia con un patrón dosis-respuesta, existiendo un mayor riesgo para desarrollar Leucemia Mieloide Aguda.

Por otro lado Li et al., (2014) realizó un estudio que incluyó a 33 trabajadores de una fábrica de zapatos que estaban expuestos a niveles de benceno de 1 ppm a 10 ppm durante un periodo de tiempo específico. El monitoreo del aire se realizó cada mes durante 3–4 meses antes de la recolección de la muestra biológica. Los trabajadores fueron divididos en 3 grupos basados en el tiempo de exposición al benceno, de 1 a 7, de 7 a 12 y de 12 a 24 años. Todos los trabajadores expuestos al benceno tenían niveles normales de hemoglobina, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, y alanina aminotransferasa. Estos trabajadores no tenían síntomas de leucemia u otro problema de salud en el momento en que se recolectaron muestras de sangre. Los resultados fueron que la exposición a largo plazo al benceno conduce a un mayor riesgo de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico, pudiendo haber un periodo de tiempo de 30 años entre la exposición inicial al benceno y el desarrollo de leucemia; además se relacionó las aberraciones cromosómicas estructurales con la exposición al benceno en trabajadores antes de que aparezcan síntomas de leucemia.

Ante un consenso internacional de que la exposición al benceno está causalmente relacionada con la leucemia mieloide aguda (LMA), Mitri et al., (2015) concluye en su estudio de cohorte de 110631 trabajadores que la LMA y Síndrome de Mielodisplasia (SMD) están

estrechamente relacionados, dentro de los 10 años posteriores de exposición al benceno, en actividades como fabricación de productos químicos o refinación del petróleo, transporte petroquímico o reparación de vehículos.

Cabe mencionar que además de los trastornos hematológicos ya demostrados en la presente investigación se encontraron otras patologías hematológicas con una fuerte evidencia estadística como el Linfoma No Hodgkin (LNH), en el estudio de Bassig et al., (2015) en el cual analizó 73.087 mujeres con diferentes historias laborales en Shanghai estableciendo que las mujeres que alguna vez estuvieron expuestas al benceno tuvieron un riesgo significativamente mayor de LNH en comparación con las mujeres no expuestas, las tendencias significativas en el riesgo de NHL se observó al aumentar los años de exposición al benceno (tendencia = 0,006) y al aumentar los niveles de exposición acumulativa, presentaron una asociación significativamente mayor.

Adicional, Heck et al., (2019) describe como el benceno fue prohibido en gran medida de los lugares de trabajo por los casos de cáncer pediátrico, la ocupación paterna dentro de los 3 meses de la preconcepción y la ocupación del embarazo materno se identificaron a partir de los registros nacionales de los fondos de pensiones. Se estudió a 217 padres de casos empleados y 169 madres de casos empleadas, de los cuales 22 (10,1%) y 11 (6,5%), respectivamente, estuvieron expuestos al benceno (vs 6,7% y 2,9% de los padres y madres de control). La mayoría de los padres expuestos trabajaban con máquinas o mecánica de motores, o en la industria del calzado. La exposición materna ocupacional al benceno durante el embarazo se relacionó con un mayor riesgo de descendencia (ajustada o 2,28, IC del 95% 1,17 a 4,41), mientras que la exposición preconcepcional de benceno fue menor (ajustado o 1,40, IC del 95% 0,88 a 2,22). Concluyendo que existe un mayor riesgo para desarrollar Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) con la exposición de benceno ocupacional parental.

Conclusiones

1. Por medio de la presente revisión se puede concluir que existe una fuerte asociación estadística entre la exposición ocupacional al benceno y el desarrollo de alteraciones hematológicas especialmente Leucemia Mieloide Aguda y Síndrome Mielodisplásico Agudo, debido a la capacidad única del benceno de producir daño en el linaje de las células sanguíneas por un patrón de lesión que conduce a patología persistente en la médula ósea mucho después de que la exposición haya terminado.

2. Los metabolitos del benceno como quinonas y los radicales libres generados por procesos redox, como las especies reactivas de oxígeno, carbonilo, y disulfuros Cys34 son potentes mutágenos y carcinógenos que modifican el ADN y las proteínas de maneras que contribuyen a la leucemia humana.

3. Los individuos que por su ocupación laboral pasan gran parte de su tiempo expuestos directamente a sustancias nocivas como el benceno presentan alteraciones en sus parámetros hematológicos y desarrollan un estado de estrés oxidativo permanente. Por lo tanto, la reducción del estado oxidante y la intervención en farmacoterapia es esencial para estos trabajadores.

Recomendaciones

1. Es necesario que en el Ecuador desde la Constitución se cree políticas para normatizar el manejo seguro del benceno en las actividades laborales, porque la población trabajadora y sus familias esta envenenándose lentamente con este químico tóxico, de esta manera se evitaría que el sistema de salud colapse y disminuiría la cuantiosa inversión que implica un tratamiento de una enfermedad oncohematológica.

2. Se insta a las Universidades ecuatorianas a la creación de un pensum académico que contemple la cátedra de Toxicología, para que sea impartido a los futuros profesionales del país para de esta manera crear conciencia social de las consecuencias en la salud humana de una inadecuada vigilancia de la salud laboral, en relación al manejo de compuestos tóxicos peligrosos.

3. El ministerio de salud junto con el Ministerio de Trabajo son los llamados a establecer las directrices en materia de salud ocupacional para prevenir que más casos de patologías hematológicas de origen laboral sigan en aumento en los futuros años. Es indispensable una normativa o guía de práctica que detalle los niveles de exposición máxima del benceno según las últimas estadísticas, que se establezcan cuáles son las medidas de protección para los trabajadores que diariamente se encuentran en contacto con BZ, cuáles son los parámetros ambientales permisibles, las medidas de prevención técnica y de higiene del trabajo, realizando un verdadero seguimiento a las empresas donde se utiliza el benceno como materia prima o como componente de unos de sus productos, para asegurar la protección eficaz de los trabajadores expuestos al benceno.

Bibliografía

Ahmadi, Z., Moradabadi, A., Abdollahdokht, D., Mehrabani, M., & Nematollahi, M. H. (2019). Association of environmental exposure with hematological and oxidative stress alteration in gasoline station attendants. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(20), 20411–20417. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05412-7>

Ataro, Z., Geremew, A., & Urgessa, F. (2018). Occupational health risk of working in garages: Comparative study on blood pressure and hematological parameters between garage

workers and haramaya university community, harar, Eastern Ethiopia. *Risk Management and Healthcare Policy*, *11*, 35–44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S154611>

Bai, W., Yang, J., Yang, G., Niu, P., Tian, L., & Gao, A. (2014). Long non-coding RNA NR_045623 and NR_028291 involved in benzene hematotoxicity in occupationally benzene-exposed workers. *Experimental and Molecular Pathology*, *96*(3), 354–360. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.016>

Bassig, B. A., Friesen, M. C., Vermeulen, R., Shu, X. O., Purdue, M. P., Stewart, P. A., ... Lan, Q. (2015). Occupational exposure to benzene and non-hodgkin lymphoma in a population-based cohort: The Shanghai women's health study. *Environmental Health Perspectives*, *123*(10), 971–977. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408307>

Collins, J. J., Anteau, S. E., Swaen, G. M. H., Bodner, K. M., & Bodnar, C. M. (2015). Lymphatic and Hematopoietic Cancers Among Benzene-Exposed Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *57*(2), 159–163. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000324>

D'Andrea, M. A., & Reddy, G. K. (2017). Benzene exposure from the BP refinery flaring incident alters hematological and hepatic functions among smoking subjects. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, *30*(6), 849–860. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00985>

De Palma, G., & Manno, M. (2014). Metabolic polymorphisms and biomarkers of effect in the biomonitoring of occupational exposure to low-levels of benzene: State of the art. *Toxicology Letters*, *231*(2), 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.10.007>

Ekpenyong, C. E., & Asuquo, A. E. (2017). Recent advances in occupational and

environmental health hazards of workers exposed to gasoline compounds. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 30(1), 1–26. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00800>

Features, G., Human, O. F., & Expression, M. O. F. (2010). Review Article. *Gene Expression*, 379(November 2009), 360–379. <https://doi.org/10.1002/em>

Gao, A., Yang, J., Yang, G., Niu, P., & Tian, L. (2014). Differential gene expression profiling analysis in workers occupationally exposed to benzene. *Science of the Total Environment*, 472, 872–879. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.089>

Goldstein, B. D. (2010). Benzene as a cause of lymphoproliferative disorders. *Chemico-Biological Interactions*, 184(1–2), 147–150. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.12.021>

Gonçalves, R. O., & Melo, N. D. A. (2016). Association between occupational exposure to benzene and chromosomal alterations in lymphocytes of Brazilian petrochemical workers removed from exposure. *Environmental Monitoring and Assessment*. <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5340-1>

Heck, J. E., He, D., Contreras, Z. A., Ritz, B., Olsen, J., & Hansen, J. (2019). Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood and adolescent acute lymphoblastic leukaemia: a population-based study. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(8), 527–529. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105738>

Hosseinzadeh, R., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2016). Human hemoglobin structural and functional alterations and heme degradation upon interaction with benzene: A spectroscopic study. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 157, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.12.014>

Ibeh, N., Aneke, J., Okocha, C., & Ogenyi, S. (2016). Study of haematological parameters of lubricating engine oil factory workers and controls in Nnewi, South-East Nigeria. *Tropical Journal of Medical Research*, *19*(2), 124. <https://doi.org/10.4103/1119-0388.185435>

Irons, R. D., Gross, S. A., Le, A., Wang, X. Q., Chen, Y., Ryder, J., & Schnatter, A. R. (2010). Integrating WHO 2001-2008 criteria for the diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS): A case-case analysis of benzene exposure. *Chemico-Biological Interactions*, *184*(1–2), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.11.016>

Jay, U. (2007). Methemoglobin—It's Not Just Blue: A Concise Review. *American Journal of Hematology*, *82*(9), 807–811. <https://doi.org/10.1002/ajh>

Khalade, A., Jaakkola, M. S., Pukkala, E., & Jaakkola, J. J. K. (2010). Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *9*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1476-069X>

Li, K., Jing, Y., Yang, C., Liu, S., Zhao, Y., He, X., ... Li, G. (2014). Increased leukemia-associated gene expression in benzene-exposed workers. *Scientific Reports*, *4*, 1–5. <https://doi.org/10.1038/srep05369>

Liang, B., Zhong, Y., Chen, K., Zeng, L., Li, G., Zheng, J., ... Huang, Z. (2018). Serum plasminogen as a potential biomarker for the effects of low-dose benzene exposure. *Toxicology*, *410*, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.09.004>

Linnet, M. S., Gilbert, E. S., Vermeulen, R., Dores, G. M., Yin, S. N., Portengen, L., ... Zhou, J. Sen. (2019). Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case-Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*, *111*(5),

465–474. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy143>

Mitri, S., Fonseca, A. S. A., Otero, U. B., Tabalipa, M. M., Moreira, J. C., & Sarcinelli, P. de N. (2015). Metabolic polymorphisms and clinical findings related to benzene poisoning detected in exposed Brazilian gas-station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(7), 8434–8447. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708434>

Moro, A. M., Brucker, N., Charão, M. F., Sauer, E., Freitas, F., Durgante, J., ... Garcia, S. C. (2015). Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environmental Research*, *137*, 349–356. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.003>

Nishikawa, T., Izumo, K., Miyahara, E., Horiuchi, M., Kawano, Y., & Takeuchi, T. (2011). Benzene induces cytotoxicity without metabolic activation. *Journal of Occupational Health*, *53*(2), 84–92. <https://doi.org/10.1539/joh.10-002-OA>

Nourozi, M. A., Neghab, M., Bazzaz, J. T., Nejat, S., Mansoori, Y., & Shahtaheri, S. J. (2018). Association between polymorphism of GSTP1, GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genes and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Archives of Toxicology*, *92*(6), 1983–1990. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2104-9>

Regev, L., Wu, M., Zlotolow, R., & Brautbar, N. (2012). Hydroquinone, a benzene metabolite, and leukemia: A case report and review of the literature. *Toxicology and Industrial Health*, *28*(1), 64–73. <https://doi.org/10.1177/0748233711404037>

Santiago, F., Alves, G., Otero, U. B., Tabalipa, M. M., Scherrer, L. R., Kosyakova, N., ... Liehr, T. (2014). Monitoring of gas station attendants exposure to benzene, toluene, xylene (BTX) using three-color chromosome painting. *Molecular Cytogenetics*, *7*(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-15>

Smith, M. T. (2010). Advances in Understanding Benzene Health Effects and Susceptibility. *Annual Review of Public Health*, 31(1), 133–148. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.012809.103646>

Vlaanderen, J., Lan, Q., Kromhout, H., Rothman, N., & Vermeulen, R. (2012). Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *American Journal of Industrial Medicine*, 55(9), 779–785. <https://doi.org/10.1002/ajim.22087>

Walsh, K. M. (2018). Authors: Ac c te d us cr ip t Ac c ep te us cr t, 40, 1–30. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy003/4791932>

Yoon, J. H., Kwak, W. S., & Ahn, Y. S. (2018). A brief review of relationship between occupational benzene exposure and hematopoietic cancer. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 30(1), 5–9. <https://doi.org/10.1186/s40557-018-0245-9>

Anexos