



Leucemia en trabajadores de estaciones de gasolina expuestos a benceno. Revisión sistemática de literatura. 2007-2018

Por

Paola Torres Aguiar

Luz Stella Ramírez

Alina Romero Cuello

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario**

Bogotá D.C., 2018

Leucemia en trabajadores de estaciones de gasolina expuestos a benceno. Revisión sistemática de literatura. 2007-2018

Estudiantes:

**Paola Torres Aguiar
Luz Stella Ramírez
Alina Romero Cuello**

Directora:

Marcela Varona-Uribe

**Especialización en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario**

Bogotá D.C., 2018

LEUCEMIA EN TRABAJADORES DE ESTACIONES DE GASOLINA EXPUESTOS A BENCENO. REVISION SISTEMATICA DE LITERATURA. 2007-2018

Nombre del investigador: Paola Torres Aguiar, Luz Stella Ramírez y Alina Romero Cuello, Estudiantes tercer semestre del programa de Salud Ocupacional, Universidad del Rosario.

Resumen:

Introducción: La gasolina contiene cientos de componentes químicos como hidrocarburos alifáticos, aromáticos y plomo entre otros, los cuales pueden provocar consecuencias en la salud de los trabajadores, sobre todo cuando han estado expuestos de forma crónica. El benceno una sustancia química que proviene de fuentes industriales y naturales, se encuentra distribuido en todas las matrices ambientales como aire, agua y suelo y la exposición ocupacional está asociada con el desarrollo de anemia aplásica, leucemia y linfoma. La contribución de las gasolineras a la formación de las concentraciones totales de benceno observadas, es significativa en todos los entornos examinados (urbano, suburbano, rural). **Objetivo:** Caracterizar la exposición y el desarrollo de leucemia en trabajadores de estaciones de gasolina expuestos a benceno. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura de los años 2007-2018, empleando las bases de datos Pubmed, Medline y Scielo, en los idiomas inglés y español, los términos de búsqueda fueron benzene, gasoline, cancer, leukemia, se revisaron artículos a texto completo. **Resultados:** La mayoría de los estudios evaluados muestran una relación entre el benceno y la leucemia y como factores relacionados la edad, el tiempo de exposición, la dosis de exposición y el no uso de elementos de protección personal. Hubo evidencia de patrones de riesgo relacionados con la dosis de acuerdo con la exposición acumulada para leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple (MM) ($p=0.052$ y 0.024 , respectivamente), y sugestivamente así para leucemia linfocítica crónica (CLL) según la intensidad promedio ($p=0.094$) **Conclusiones:** Se encontró una relación entre la aparición de leucemia en trabajadores de estaciones de gasolina expuestos a benceno, confirmando la evidencia que existe modulación en el sistema inmune y hematológico en los despachadores de gasolina.

Introducción:

El benceno es un hidrocarburo mono aromático cuyas características físico químicas le confieren la capacidad de disolver y dispersar con facilidad gran cantidad de compuestos, por lo que es utilizado ampliamente en la industria petroquímica, como aditivo de combustibles (1) (2). La volatilidad y liposolubilidad de este compuesto lo hacen responsable de sus efectos sobre la salud y el medio ambiente, pues tiende a evaporarse rápidamente en la atmósfera, presenta gran

afinidad por los tejidos ricos en grasas, por su rápida absorción puede causar, a corto plazo, reacciones alérgicas y en exposiciones más prolongadas, lesiones neurológicas, hepáticas y en médula ósea (3) (4). El benceno proviene tanto de fuentes industriales como naturales, hoy en día la mayoría del benceno se produce a partir del petróleo, las fuentes naturales de benceno, entre las que se incluyen las emisiones volcánicas y los incendios forestales, también contribuyen a la presencia de este en el medio ambiente encontrándose también en la gasolina y en el humo de cigarrillos (5).

El benceno se moviliza a través del cuerpo y puede ser almacenado transitoriamente en la médula ósea y el tejido graso, y convertido a productos llamados metabolitos en el hígado y la médula ósea. Algunos de los efectos adversos de la exposición al benceno son causados por estos metabolitos. La mayoría de los metabolitos del benceno se eliminan por la orina dentro de las primeras 48 horas después de la exposición (6).

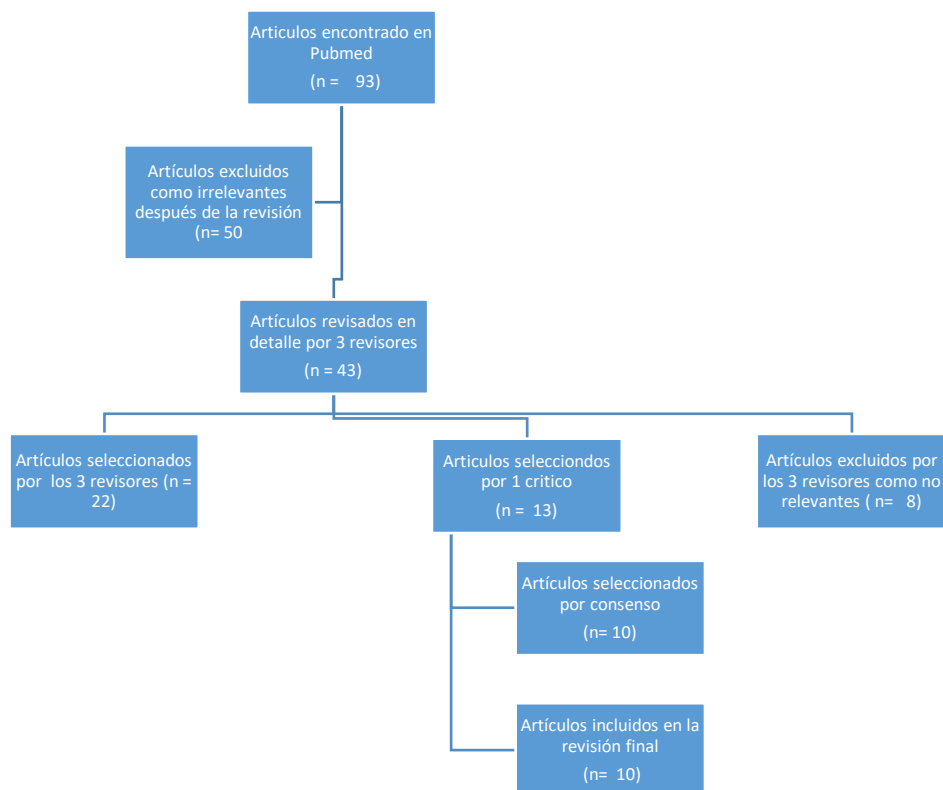
En el ámbito laboral, la exposición a benceno generalmente ocurre por inhalación directa, estudios indican que la absorción en humanos en exposición por vía respiratoria es aproximadamente el 50% de la cantidad inhalada, aunque esta disminuye al incrementar los niveles de exposición, debido probablemente a la saturación del metabolismo (2). Los efectos nocivos se producen una vez que el solvente ha ingresado al organismo bien sea mediante inhalación, ingestión o contacto con la piel y mucosas. El metabolismo del xenobiótico comienza en hígado con la oxidación vía citocromo P4502E1, convirtiéndose a fenol, y luego a catecol, el cual finalmente sufre una apertura del anillo, se transforma en trans, transmuconaldehído y luego en ácido trans, trans mucónico (AttM). El fenol puede ser hidroxilado a benzoquinonas (7). Son estos dos metabolitos, AttM y 1,4-benzoquinona, los que se han relacionado con la inhibición de la eritropoyesis a través de procesos vinculados a interacciones con especies reactivas de oxígeno (3).

En trabajadores expuestos se han evidenciado alteraciones caracterizadas por cambios en el número de células producidas en la médula ósea (3) (8), cambios en parámetros hematológicos (9) (10) y alteraciones genéticas (11). La fragmentación del ADN, los micronúcleos y el porcentaje de células muertas fueron significativamente más altos en los trabajadores expuestos que en los controles. El nivel de benceno, tolueno, etilbenceno y xileno en el ambiente de trabajo fue mayor que las áreas de control y superó los límites permisibles (12). El mecanismo probable por el cual el benceno induce la leucemia implica la orientación de genes críticos, la inducción de anomalías genéticas, cromosómicas o epigenéticas y la inestabilidad genómica en una célula madre hematopoyética (HSC), igualmente desregulación de células estromales, apoptosis de HSC y células estromales y alteración de la proliferación y diferenciación de HSCs (10). El objetivo de esta revisión sistemática es caracterizar la exposición y el desarrollo de leucemia en trabajadores de estaciones de gasolina expuestos a benceno.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática en Pubmed, Medline y Scielo, entre los años 2007-2018 en los idiomas inglés y español usando las palabras benzene, work, leukemia.

Se revisó el texto completo de los artículos seleccionados para valorar su elegibilidad. Las variables que se incluyeron fueron: edad (cantidad de tiempo que ha vivido el sujeto, medido en años), genero (masculino, femenino e indeterminado), oficio (ocupación que desempeña un sujeto), tiempos de exposición (horas o minutos expuestos a algún agente tóxico), turnos de trabajo (modalidad laboral en la que el trabajador puede realizar su tarea en lo largo de las 24 horas del día), uso de elementos de protección (es cualquier equipo o dispositivo destinado para ser utilizado o sujetado por el trabajador, para protegerlo de uno o varios riesgos y aumentar su seguridad o su salud en el trabajo), fuma (tener el hábito de fumar) y alteraciones hematológicas (enfermedades que afectan la sangre, órganos hematopoyéticos o ambos).

En la gráfica 1 se muestra como fueron seleccionados los artículos de la revisión.



La búsqueda inicial recuperó más de 93 artículos que fueron filtrados por 3 revisores diferentes en lo que respecta a su pertinencia para los ámbitos del estudio. Los revisores examinaron los resúmenes de todos los artículos recopilados y

consideraron tener en cuenta ítems como efectos sobre la salud con la exposición al benceno, fuentes de exposición al benceno y factores que influyen en trabajadores expuestos de las gasolineras por lo que se excluyeron 50 artículos.

Para el proceso de selección final, los artículos restantes (43) fueron examinados en detalle por los tres revisores. En los casos de acuerdo los artículos correspondientes se excluyeron o se incluyeron en la lista final, previo consenso entre los revisores.

Los artículos considerados elegibles para su inclusión fueron aquellos que se referían a categorías específicas de trabajadores, con exposición a riesgos laborales específicamente a benceno y como efecto el desarrollo de leucemia. Los 10 estudios finales, junto con sus principales resultados se presentan en la tabla 1.

El trabajo se ajustó a las “normas científicas técnicas y administrativas para la investigación en salud”, establecidas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, teniendo en cuenta la categoría de riesgo en humanos clasificando este estudio como sin riesgo, ya que se trata de una revisión sistemática de la literatura. Igualmente, se tuvo en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en donde se explican los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Resultados:

a. Fuentes de exposición y factores asociados:

Salem E. y cols, en Egipto, en el año 2017, investigaron la genotoxicidad del benceno por la exposición ocupacional en trabajadores de estaciones de gasolina. Llevaron a cabo fragmentación de ADN, ensayo de micronúcleos y la viabilidad celular. Encontraron que los trabajadores de la estación de gasolina tenían valores medios significativamente más altos de la fragmentación del ADN que los controles ($23,39 \pm 4,45$ y $3,75 \pm 0,87$, respectivamente). En cuanto a los micronúcleos, los trabajadores de estación de gasolina tenían significativamente mayor porcentaje de estos que los controles ($2,18 \pm 1,33$ y $0,45 \pm 0,06$, respectivamente) y la viabilidad celular mostró que los trabajadores de la estación de gasolina tenían porcentaje mayor de células muertas que los controles ($15,25 \pm 13,66$ y $4,50 \pm 0,58$, respectivamente) (12).

Stenehjem J y cols, en un estudio realizado en Noruega en el año 2015, examinaron el riesgo de cáncer linfomatomapoyetico de acuerdo a la exposición al benceno entre los trabajadores de petroleras en alta mar. La duración de la exposición de los trabajadores expuestos fue superior a 15 años, encontrando concentraciones de benceno para un turno de 12 horas de 0.006 y hasta 0.014 ppm, y los valores de exposición acumulada variaron entre 0.001 a 0.948 ppm-año (13).

Bai W y cols en China en el 2014 realizaron un estudio con sujetos expuestos al benceno frente a un grupo control sin exposición de la misma empresa. Las concentraciones de benceno en el aire entre los controles sin exposición al benceno, entre los que había un grupo de bajo nivel expuesto al benceno pero sin síntomas clínicos y un grupo con envenenamiento crónico con

benceno fueron: $0.06 \pm 0.01 \text{ mg/m}^3$, $1.82 \pm 1.16 \text{ mg/m}^3$ y $7.68 \pm 2.57 \text{ mg/m}^3$ respectivamente. Las muestras de tres trabajadores con exposición baja al benceno y tres controles sin exposición al benceno, fueron seleccionadas para el análisis de microarreglos de lncRNA (ARN largos no codificantes) y de mRNA (RNA mensajero). Encontrando en el análisis de la ruta de estos mRNA, que son coexpresión con lncRNAs NR_045623 y NR_028291 y que estos desempeñan un papel clave en la hematotoxicidad del benceno a través de la respuesta inmune (1). Se observó un aumento en la metilación global del ADN del 5% en *p14^{ARF}* ($p = 0.501$) y del 28% en *p15^{INK4b}* ($p = 0.02$) en el grupo expuesto, no se observó hipermetilación en ninguno de los genes estudiados en el grupo no expuesto. No se encontró asociación significativa entre la frecuencia de la metilación aberrante y la edad, la experiencia laboral y el hábito de fumar en el grupo expuesto (1).

Abdul K y cols., en el año 2010, hicieron una revisión sistémica en el Reino Unido, cuyo objetivo fue encontrar alguna evidencia de asociación entre la exposición al benceno en el trabajo y el riesgo de enfermar de leucemia. Los resultados del metanálisis sobre Leucemia Mieloide Aguda (LMA) arrojaron una estimación de efecto de resumen de 1.38 (IC 95%: 1.15-1.64), y las estimaciones de efectos específicos del estudio fueron homogéneas ($p = 0.036$). En cuanto a Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fue de 1.05 (IC del 95%: 0.83-1.34), y las estimaciones específicas del estudio también fueron homogéneas. No hubo estudios de aplicación de la exposición acumulativa (2).

b. Efectos sobre la salud: los datos de los estudios revisados muestran mayores riesgos para los trabajadores de estaciones de gasolina en cuanto a problemas hematopoyéticos tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. La exposición al benceno de forma ocupacional puede causar un deterioro de la función inmune así como hematoxicidad. Igualmente, aumento de aberraciones cromosómicas, de la frecuencia micro núcleos y de intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos cultivados en trabajadores expuestos.

Iraj J, y colaboradores, en Noruega, en el año 2018 encontraron que la metilación del gen *p15^{INK4b}* (pero no *p14^{ARF}*) se asoció significativamente con la exposición crónica a bajos niveles de benceno. Esto no fue dependiente de la dosis (1).

Bai W, y cols en China en el 2014 analizaron el ARN no codificante largo (lncRNA) y RNA mensajero (mRNA) para identificar genes que probablemente serían críticos para la hematotoxicidad del benceno a través de análisis de microarreglos. Los resultados demuestran que los lncRNAs NR_045623 y NR_028291 están involucrados en la hematotoxicidad del benceno a través de la vía relacionada con el sistema inmunológico (1).

Abdul K y Cols en el años 2010- Al hacer una revisión sistémica, en el Reino Unido cuyo objetivo del estudio fue encontrar alguna evidencia de asociación entre la exposición al benceno en el trabajo y el riesgo de enfermar de leucemia cuyo

resultado fue que el riesgo de LMA (leucemia Mieloide Aguda) se estimó en dos veces para la exposición acumulada por debajo de 40 ppm-año, 2.3 veces para las exposiciones desde 40 ppm-años hasta menos de 100 ppm-años, y más de 3 veces para las exposiciones hasta 100 ppm-años y más (2).

Steinmaus y cols llevaron a cabo un metanálisis, identificando la asociación de leucemia infantil con exposición a benceno, y la contaminación relacionada con la proximidad residencial a estaciones de gasolina, encontrando un riesgo relativo de 1.59 (IC 95% 0.70- 3.62). El estudio sugiere que los metaanálisis sobre leucemia infantil y la proximidad a las estaciones de gasolina deberían incluir algunos criterios como la combinación de subtipos de leucemia, excluyendo las instalaciones de reparación de automóviles. Con estos criterios el riesgo relativo fue de 2.42 (IC 95% 1.51-3.89) en general, aunque este resultado debe interpretarse a la luz del tamaño relativamente pequeño de la muestra (3 estudios) proporciona nuevas pruebas adicionales para las asociaciones de leucemia infantil con la proximidad residencial a las estaciones de gasolina y la exposición al benceno (14).

Guénel y cols. reportaron que el riesgo de leucemia aumentó en los trabajadores con una exposición acumulada estimada de benceno ≥ 16.8 ppm - años (OR = 3.6; IC 95% 1.1–11.7), y hubo una relación dosis-respuesta (OR = 1.2; 95 % IC 1.0–1.5 por 10 ppm -años de aumento en la exposición). Se observó un OR de 4.6 para todos los subtipos de leucemia aguda en la categoría más alta de la exposición al benceno. Debido a que el número de casos de leucemia en cada subtipo citológico era pequeña, los análisis se realizaron en las categorías de exposición más amplias para todas las leucemias. Las razones de probabilidad se aumentaron para ambos subtipos citológicos de leucemia aguda, mieloide y linfóide. No se observó ningún aumento del riesgo de todas las leucemias crónicas, y no se encontró asociación con un tipo de célula leucémica particular. El riesgo de leucemia se mantuvo elevado durante períodos de latencia de 2, 5 o 10 años (15).

Abdul y Cols. en el año 2010 realizaron una revisión sistemática y metanálisis. Su objetivo fue sintetizar la evidencia epidemiológica existente sobre la relación entre la exposición ocupacional al benceno y el riesgo de leucemia, incluyendo todos los tipos combinados de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mieloide crónica (LMC). Las estimaciones de efecto de 9 estudios se basaron en exposiciones acumulativas, en estos estudios, el riesgo de leucemia aumentó con un patrón de dosis-respuesta con una estimación del efecto de 1.64 (IC 95%, 1.13-2.39) para bajas exposiciones (<40 ppm-años), 1.90 (IC 95%, 1.26-2.89) para exposiciones medias (40-99.9 ppm-años), y 2.62 (95% CI, 1.57-4.39) para la categoría de alta exposición (> 100 ppm-años). En el metanálisis, el modelo de la relación entre la exposición acumulada a benceno y el riesgo de LMA no mostró asociación ($p = 0.813$) (3) (15).

Un gran estudio de cohorte realizado por NIOSH (incluyendo 9 casos de leucemia), concluyo que la LMA puede ser causada por exposición a concentraciones en aire de benceno superiores a 20 ppm o a dosis acumuladas de exposición superiores a 250 ppm-años. El riesgo de LMA se estimó en dos veces para la exposición acumulativa por debajo de 40 ppm-años, 2.3 veces para exposiciones desde 40

ppm-años hasta menos de 100 ppm-años, y más de 3 veces para exposiciones 100 ppm-años y por encima.

Estas estimaciones indican un aumento del riesgo relacionado con una dosis sustancialmente más baja que la sugerida para LLA. El metanálisis mostró consistentemente una falta de asociación entre la exposición al benceno y el riesgo de CML.

Los resultados de algunos de los estudios incluidos en la revisión se muestran en la tabla 1.

Tabla No. 1:

Autores/ año	Tipo estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Característica Población/ Región	Resultados
Iraj J. y cols.2018	Transversal	40 trabajadores expuestos a benceno y 31 trabajadores no expuestos	Determinar si la exposición ocupacional crónica a bajos niveles de benceno estaría asociado con la metilación del ADN.	Trabajadores masculinos de una planta petroquímica expuestas a niveles de benceno	Aumento en la metilación global del ADN del 5% en $p14^{ARF}$ ($p = 0.501$) y del 28% en $p15^{INK4b}$ ($p = 0.02$) en el grupo expuesto, no se observó hipermetilación. No se encontró asociación significativa entre la frecuencia de la metilación y la edad, la experiencia laboral y el hábito de fumar en el grupo expuesto.
Stenehjem J, y cols.	Cohorte	25.000	Examinar el riesgo de cáncer linfohematopoyético (LH) de acuerdo con la exposición al benceno entre los trabajadores de industria petrolera de alta mar.	Exposición al benceno y riesgo de cánceres linfohematopoyéticos en 25 000 trabajadores de la industria petrolera en alta mar. Noruega	La distribución de los trabajadores expuestos de acuerdo con la intensidad media de la exposición y la duración de exposición (más de 15 años), y el IR (rango intercuartil) de intensidad media estimada, para un turno de trabajo de 12 horas, fueron 0.008 ppm y 0.006 hasta 0.014 ppm, los valores de exposición acumulada estimada varió en alta mar.Noruega 0.001 a 0.948 ppm-año. Apoyan una asociación entre las mediciones acumuladas y la intensidad de la exposición al benceno de bajo nivel y el riesgo de AML(Leucemia Mieloide Aguda), MM (Mieloma Múltiple) y sugestivamente para la CLL (Leucemia Linfocítica Crónica).
Santiago F y cols.	Casos y controles	50 hombres y 10 mujeres	Describir las alteraciones cromosómicas en los operadores de estaciones de servicio de Río de Janeiro, Brasil, que tenían exposición ocupacional a BTX	Trabajadores en edad media de 36 años y. 16 años de exposición en promedio.	El análisis citogenético mostró un 16,6% (10/60) de trabajadores con una alta frecuencia de anomalías cromosómicas (> 10 anomalías cromosómicas por 1.000 metafases). Del total de trabajadores, 19,6%, mostró macrocitosis, 18,6%,

			(benceno, tolueno, xileno).		linfocitopenia, 10,3% hipocromía, 7,2% trombocitopenia y 5,2% leucopenia. La asociación cruda de macrocitosis con exposición a dosis alta de mezcla de BTX fue la única significativa (OR:3,6; IC95%: 1,08 - 13,9; p=0,02) y en la que se estructuró un modelo de regresión logística (OR:6,7; IC95%: 1,33 - 13,55; p:0,02) ajustada por edad, consumo de alcohol y tabaquismo
Rushton L , y cols,	Casos y controles	726 de los cuales son 140 casos y 586 controles	Determinar la relación entre la exposición al benceno y el desarrollo de leucemia mieloide aguda	Los casos de LMC que ocurren antes de 2007, hombres expuestos laboralmente al benceno que se identificaron utilizando los registros de mortalidad y la incidencia de cáncer.	La media de las exposiciones acumulativas para los casos y controles con LMC fueron 7,70 años-ppm y 6,19 ppm-años, respectivamente, y para los casos de MPD y controles fueron 3.40 años PPM-y 6,64 años-ppm, respectivamente.
Wei J. y cols,ie	Casos y controles	208 trabajadores petroquímicos búlgaros 158 casos y 50 controles.	Investigar la asociación entre la exposición al benceno y la metilación del ADN,	Trabajadores reclutados entre 1999 y 2000 de una incluyó historial de exposición, factores de estilos de vida, hábitos de fumar y actividades ocupacionales	Los niveles de metilación del ADN no fueron significativamente diferentes entre los trabajadores expuestos y los controles (p > 0.05)
Abdul K. y cols 2010	Revisión sistemática.	15 estudios	Estimar la relación entre la exposición al benceno y el riesgo de cáncer	Adultos ocupacionalmente activos con relación entre exposición al benceno y riesgo de cáncer	Las estimaciones de los efectos de los estudios varió considerablemente de ES (error estándar) de 0,96 (IC del 95%: 0,20 a 4,67) a ES de 11.3 (IC 95%: 2,85 a 45,1). El efecto de la exposición al benceno fue de 1,40 (IC 95%: 1,23 a 1,57), indican un riesgo significativamente mayor de la leucemia. (IC 95%: 1,37 a 2,17). Las estimaciones resumen-efecto para baja exposición fueron de 1,64, (IC 95%: 1,13 a 2,39), medio de 1,90, IC del 95% 1.26-2,89, y de alta exposición de 2,62, CI 1,57 a 4,39 95% y mostraron un patrón de dosis-respuesta clara.
Bai W y cols.	Casos y controles	10 trabajadores	Identificar genes críticos para la hematotoxicidad del benceno a través del análisis de microarreglos.	El ARN no codificante largo (lncRNA) participa ampliamente en diversos procesos fisiológicos y patológicos	La red de coexpresión incluye conexiones de 1984 entre 89 lncRNAs y 726 mRNAs que están correlacionados en RR > 0.97.

Steinmaus C. y cols	Metanálisis	3 estudios	Identificar asociaciones de leucemia en niños que habitan en cercanía a estaciones de gasolina	Niños con tumores sólidos que residen cerca de estaciones de gasolina	Se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre el benceno y la leucemia infantil evaluando fuentes ocupacionales y los productos de uso en el hogar (RR= 1.96, IC95%: 1.53, 2.52; n = 20 estudios) y estudios en los que evaluaron la contaminación relacionada con el tráfico (RR = 1.48, IC 95%: 1.10, 1.99; n = 12 estudios). Las estaciones de gasolina o las instalaciones de reparación de automóviles también pueden ser una fuente de exposición al benceno, e identificaron 3 estudios en los cuales los autores examinaron las asociaciones entre la proximidad residencial a estas fuentes y la leucemia infantil. Las estimaciones de riesgo relativo fueron mayores que 1.0 (aunque uno fue solo 1.1)
Guénel P. y cols	casos y controles	72 casos de leucemia identificados entre trabajadores varones y 285 controles.	Investigar el riesgo de leucemia en trabajadores de servicios públicos de gas y electricidad con exposiciones a varios carcinógenos sospechosos o confirmados.	Trabajadores varones activos laboralmente	El riesgo de leucemia aumentó en los trabajadores con una exposición acumulada estimada al benceno ≥ 16.8 ppm - años (OR = 3.6; IC 95% 1.1–11.7), y una relación dosis-respuesta (OR = 1.2; 95 % IC 1.0–1.5 por 10 ppm - años de aumento en la exposición). La relación con el benceno fue más pronunciada para la leucemia aguda que para la leucemia crónica, pero no se observó asociación con un tipo de célula leucémica particular. El riesgo de leucemia se mantuvo elevado durante períodos de latencia de 2, 5 o 10 años.
Sittert V. y cols	Análisis de casos	12 estudios	Validar el método ácido S-fenilmercapturico (S-PMA) como biomarcador para niveles bajos de exposición al benceno en la industria.	Los parámetros estudiados fueron las características de excreción urinaria de S-PMA, la especificidad y la sensibilidad del ensayo y las relaciones entre las exposiciones al benceno en el aire y las concentraciones urinarias de S-PMA y entre las concentraciones de fenol urinario y S-PMA	Se reportaron concentraciones urinarias de S-PMA de hasta 543 microgramos/g de creatinina. Las concentraciones más altas de S-PMA se encontraban al final de un turno de ocho horas. El promedio de vida media de eliminación fue de 9.0 horas (DE: 4.5) (31 trabajadores). Se calculó que una exposición al benceno durante ocho horas de 3,25 mg/m ³ (1 ppm) corresponde a una concentración promedio de S-PMA de 46 microgramos/g de creatinina (IC del 95%: 41-50). La determinación tiene una alta

					sensibilidad midiendo exposiciones promedio de benceno ponderadas en el tiempo de ocho horas de 1 mg/ m ³ (0.3 ppm) y mayores.
--	--	--	--	--	---

4. Discusión

Hallazgos de esta revisión son coherentes con los informes anteriores de los efectos adversos de benceno sobre la respuesta inmune (McHale y cols., 2009; Zhang y cols., 2010). La respuesta inmune fue uno de los principales procesos significativamente alterados por múltiples niveles de exposición. Estudios publicados recientemente también indican la importancia de la respuesta inmune en hematotoxicidad del benceno por varias vías de señalización, relacionadas con la inmunidad tales como la vía B del receptor de células T de señalización, de la leucemia mieloide aguda, el linaje de células hematopoyéticas y la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales (Gao y cols., 2014).

Shen M estudió la asociación entre polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes implicados en la inmunidad y hematotoxicidad del benceno, encontrando que los polimorfismos de estos n genes desempeñaron un papel induciendo hematotoxicidad (Shen y cols., 2011). Citocinas, quimiocinas y la adhesión molecular juegan un importante papel regulador en la hematopoyesis. Estos hallazgos sugieren que la exposición crónica benceno, incluso a niveles de dosis baja, altera muchos genes, procesos biológicos, y vías metabólicas. Los mecanismos por los cuales el benceno induce a hematoxicidad y leucemia puede ser revelado por biomarcadores relevantes al benceno. El análisis microarreglos puede ser una buena herramienta para descubrir genes o biomarcadores de exposición y efecto temprano, ya que reveló que las expresiones alteradas de CXCL16, ZNF331, Jun, y PF4 son posibles biomarcadores de exposición al benceno (McHale y cols., 2009). Un estudio anterior informó que IL1A y PTGS2 eran los principales genes asociados con benceno (Lan y cols., 2005). Estos estudios proporcionan un modelo para el descubrimiento de biomarcadores en poblaciones humanas expuestas a productosquímicos.

Está bien establecido que el benceno y sus metabolitos provocan aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica de humanos crónicamente expuestos. La exposición al benceno se ha asociado con niveles más altos de cambios cromosómicos comúnmente observados en LMA. En conjunto, estos datos proporcionan una fuerte evidencia de la inducción de LMA por benceno a través de vías genéticas propuestos previamente. El benceno se ha demostrado que altera la expresión de muchos genes en la sangre periférica de los trabajadores expuestos. La epigenética es uno de los principales mecanismos por los que se regula la expresión de genes, y las marcas epigenéticas incluyendo histona modificada de cationes, la metilación del ADN y la expresión de microARN, activan o reprimen la

expresión de genes individuales. La alteración de la metilación del ADN en el cáncer, incluyendo leucemia, es bien conocida e implica la hipometilación de todo el genoma de las regiones no codificantes que conduce a la inestabilidad genómica. Los estudios recientes de la expresión génica global en la sangre de los trabajadores expuestos a una amplia gama de niveles de benceno, reveló un fuerte efecto en las vías de respuesta inmune.

Los anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo pueden ser la causa principal de daño de biomoléculas y pueden conducir a daños en el ADN, micronúcleos y anomalías cromosómicas. Por otra parte, el daño del ADN inducido por la exposición al benceno podría ser debido al 1, 2,4-bencenotriol ya que es el metabolito final de benceno que poseen potencial genotóxico en los linfocitos humanos.

En conjunto, estos hallazgos indican que el benceno induce la supresión inmune, una consecuencia de que se reduce la inmunovigilancia. La inmunosupresión se demostró recientemente para aumentar el riesgo de desarrollar LMA.

Para la aplicación en la evaluación de riesgos, es necesario modelar las relaciones de dosis-respuesta de los biomarcadores particulares en diferentes niveles de la exposición al benceno en los seres humanos o en animales experimentales. Biomarcadores relevantes identificados hasta la fecha que podrían ser utilizados en el modelado de dosis-respuesta de la leucemia inducida por benceno, incluyen el recuento de linfocitos, daños genéticos y epigenéticos, leucemia relevante, las tasas de proliferación de células madre en sangre, y apoptosis, la expresión de genes de la ruta de LMA. Varios de estos biomarcadores se han medido en las poblaciones humanas expuestas a una amplia gama de concentraciones de benceno, efectos dependientes de la dosis en los recuentos de linfocitos, la formación de colonias a partir de células madre y progenitoras mieloides y la expresión génica, han demostrado que se producen a bajos niveles de exposición ocupacional (1 ppm a 0,10 ppm). Se necesitan estudios de medición de biomarcadores de leucemia relevante en individuos o animales expuestos al benceno a niveles ambientales de exposición en el rango de 1-250 ppm.

Se ha revelado una reducción significativa en el número de linfocitos en los trabajadores expuestos benceno comparado con los controles y la reducción se correlacionó negativamente con años de exposición. Además, se encontró una correlación negativa entre las concentraciones de disminución del recuento de linfocitos viables y el aumento de benceno. Este hallazgo podría ser debido al efecto de benceno en la inducción de muerte celular programada (apoptosis) a través de la generación de especies reactivas del oxígeno y el estrés oxidativo o alteraciones del ciclo celular.

La integridad del genoma es fundamental para la propagación de la vida, ilustrado

por la complejidad de los mecanismos de replicación y reparación del ADN. Como el daño en el ADN es inducido aún más por el estrés genotóxico. La Falla para reparar el ADN dañado da lugar a mutaciones y anomalías cromosómicas. Una estrategia biológica importante para protegerse contra las células dañadas y mutadas es la activación de la muerte celular programada.

Nuestros datos sugieren un vínculo más fuerte entre el cáncer linfohematopoyético y el efecto acumulativo, la intensidad y la métrica de exposición, en comparación con la duración de la exposición.

La vigilancia del medio ambiente de trabajo y estaciones de gasolina empleado se anticipa a los riesgos conocidos para la salud de los productos derivados del petróleo, especialmente benceno.

Cuando los vehículos vuelven a cargar combustible, los vapores de diesel y los escapes emitidos por diesel de los vehículos pueden jugar un papel en el aumento de las concentraciones de benceno dentro de las estaciones y se consideran como las principales fuentes de benceno en la atmósfera cercana. En Grecia, los asistentes de las estaciones de servicio siguen experimentando la exposición a concentraciones altas de benceno ($15\text{--}52 \mu\text{g} / \text{m}^3$), encontrándose que los niveles de benceno eran directamente proporcionales a la cantidad de combustible dispensado.

Además, el período de tiempo de exposición parecía tener un papel en el riesgo de cáncer de LH. Los riesgos elevados observados entre aquellos con primera exposición antes de 1980, en comparación con aquellos con un comienzo empleo más tarde, probablemente se explican por los niveles de exposición reducidos como resultado de las mejoras tecnológicas durante los años 1980 y 1990 (por ejemplo, el cierre de las líneas de flujo de fluido abiertas, más eficiente sistemas de ventilación).

Por otro lado, algunos de los trabajadores informaron ocupaciones desde hasta tres décadas antes del inicio del seguimiento. El largo período de tiempo puede introducir diferencias de memoria, aunque se ha encontrado que la historia ocupacional autoinformada es bastante sólida.

Conclusión:

Se requieren más estudios para demostrar el papel preciso y mecanismos de los lncRNAs en hematotoxicidad del benceno, los lncRNAs parecen ser potentes candidatos para desarrollo de hematotoxicidad por exposición al benceno. Hubo correlaciones positivas entre la exposición al benceno y fragmentaciones de ADN, la formación de micronúcleos y el aumento de porcentaje de células muertas de leucocitos de sangre periférica en trabajadores de la estación de gasolina. La edad, el tabaquismo y la duración de la exposición no tuvieron influencia significativa en estos parámetros genotóxicos. Se proporciona evidencia consistente de que la exposición a benceno en el trabajo

aumenta el riesgo de leucemia con un patrón de dosis-respuesta. Los resultados mostraron un mayor riesgo de LMA y LLC.

Hubo evidencia de un patrón de riesgo relacionado con la dosis según la intensidad de la exposición y la exposición acumulada para la LMA, para la MM y sugestivamente para la CLL.

Es importante tener en cuenta el aumento significativo del riesgo de cualquier leucemia en relación con la baja exposición de benceno y que el riesgo podría variar según el tipo de leucemia.

Recomendaciones: Los resultados de esta revisión podrían ser un importante dato de referencia sobre los efectos genotóxicos de la exposición de benceno en trabajadores de estaciones de gasolina, las investigaciones a gran escala indican que el control periódico de la exposición ocupacional a sustancias químicas, así como la implementación de medidas de seguridad en las estaciones de gasolina, incluyendo el mantenimiento, prevención de fuga química, el hecho de no sobrepasar los límites de exposición permisibles y el uso de equipo de protección personal, son recomendados. Adicionalmente, se sugiere llevar a cabo nuevas investigaciones que incorporen muestreos representativos con mayor cantidad de sujetos de investigación.

Bibliografía

1. **Bai W1, Yang J1, Yang G1, Niu P1, Tian L1, Gao A2.** Long non-coding RNA NR_045623 and NR_028291 involved in benzene hematotoxicity in occupationally benzene-exposed workers. PUBMED - Universidad de Rosario . [En línea] junio de 2014.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/?term=LONG+NON-CODING+RNA+NR+045623>.
2. **A.Pilidisa, Spyros P.KarakitsiosaVasileios K.DelisaPavlos A.KassomenosbGeorgios.** Contribution to ambient benzene concentrations in the vicinity of petrol stations: Estimation of the associated health risk. . [En línea] March de 2007.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231006010831?via%3Dihub>.
3. **Abdul Khalade, Maritta S Jaakkola, Eero Pukkala and Jouni JK Jaakkola.** Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. Environmental Health . [En línea] 28 de June de 2010.
<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-9-31>.
4. **Robert A. Rinsky, M.S., Alexander B. Smith, M.D., M.S., Richard Hornung, DR.P.H., Thomas G. Filloon, B.S., Ronald J. Young, M.S., Andrea H. Okun, M.S., and Philip J. Landrigan, M.D., M.SC.** Benzene and Leukemia. The New England Journal of Medicine. [En línea] 23 de April de 2007.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198704233161702>.
5. **Jin-Ha Yoon, Woo Seok Kwak yYeon-Soon Ahn.** A brief review of relationship between occupational benzene exposure and hematopoietic cancer. [En línea] 2018.
6. **Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR).** Resúmenes de Salud Pública - Benceno (Benzene). [En línea] MAYO 2016.
7. **National Center for Biotechnology Information.** Environmental Health Perspectives, doi 10.11862 1476 -069 . Environmental Health Perspectives. [En línea] 28 de jun de 2010 doi 10.11862 1476 -069 .
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/253/>.
8. **Godinez, N., Hidalgo, S., Medina, L..** Estudio exploratorio sobre exposición inhalatoria a benceno en catorce estaciones de servicio dentro de las provincias del valle central de COSTA RICA. [En línea] 16 de Octubre de 2017.
http://www.oocities.org/ar/noticieroel casco/proyecto_benceno INS.pdf.
9. **McHale CM1, Z. L.** Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. Obtenido de pubmed :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/22166497>. McHale CM1,

Z. L. (2012). Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. pubmed. [En línea] 2012. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/22166497>.

10. **Romero Bracconi, Gabriela, y otros.** Evaluación de la exposición a benceno en trabajadores de diferentes áreas laborales. [En línea] 2017.

11. **Salem E, El-Garawani I, Allam H, El-Aal BA, Hegazy M.** Genotoxic effects of occupational exposure to benzene in gasoline station workers. [En línea] 2018. pubmed.

12. **JS Stenehjem, K Kjærheim , M Bråtveit , O Samuelsen , F Barone-Adesi , N Rothman , Q Lan y TK Grimsrud.** Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. [En línea] 2015. 20894.

13. **Iraj Jamebozorgi, Tayebah Majidizadeh. Gholamreza Pouryaghoub3, Frouzandeh Mahjoubi.** Aberrant DNA Methylation of Two Tumor Suppressor Genes, p14ARF and p15INK4b, after Chronic Occupational Exposure to Low Level of Benzene. [En línea] 03 de 05 de 2018. <http://www.theijoem.com/ijoem/index.php/ijoem/article/view/1317/996>.

14. **Smith, Craig Steinmaus* and Martyn T.** Steinmaus and Smith Respond to "Proximity to Gasoline Stations. [En línea] 10 de 11 de 2016. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/?term=Steinmaus+and+Smith+Respond+to+%E2%80%9CProximity+to+Gasoline+Stations+and+Childhood+Leukemia%E2%80%9D>

15. **Pascal Guenel, Ellen Imbernon, Anne Chevalier, Anne Crinquand-Calastreng, Anne Crinquand-Calastreng,.** Leukemia in Relation to Occupational Exposures to Benzene and Other Agents: A Case-Control Study Nested in a Cohort of Gas and Electric Utility Workers. [En línea] 2012 de 03 de 19. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/?term=Leukemia+in+Relation+to+Occupational+Exposures+to+Benzene+and+Other+Agents%3A+A+Case-Control+Study+Nested+in+a+Cohort+of+Gas+and+Electric+UtilityWorkers>.

16. **Blandon, L.J.** Leucemia por exposicion a benceno en los trabajadores. Universidad de Antioquia. [En línea] 2013. [file:///C:/Users/USER/Downloads/leucemia+por+exposici%C3%B3n+a+benceno%20\(8\)%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/USER/Downloads/leucemia+por+exposici%C3%B3n+a+benceno%20(8)%20(2).pdf).

17. **Morales Terrés IM1, Miñarro MD, Ferradas EG, Caracena AB, Rico JB.** Assessing the impact of petrol stations on their immediate surroundings. [En línea] 12 de Diciembre de 2010. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/22166497>.

gov.ez.urosario.edu.co/pubmed/?term=assessing+the+impact+of+petrol+stations+on+their+immediate+sorroundings. Volumen 91.