



Artículo de revisión

Actividades económicas, laborales, ambientales y aditivas con exposición a benceno y el desarrollo de leucemia mieloide aguda

Economic activities, occupational, environmental and additive exposures to benzene and the development of acute myeloid leukemia

Miguel Antonio Tolosa MD^a
María del Rosario Rojas MD^b
Leidy Johana Vaca MD^b
Angela Susana Piñeros Aranguren^c

^a Toxicólogo clínico y Coordinador de Farmacovigilancia Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá DC, Colombia.

^b Toxicología Clínica Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José de Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el benceno es un hidrocarburo aromático obtenido por destilación del alquitrán utilizado en gasolineras y como solvente industrial, clasificado como cancerígeno por exposición ocupacional o ambiental. Está relacionado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) por su absorción principal por vía inhalatoria, y su metabolismo hepático con producción de benzoquinona de alta liposolubilidad que le permite depositarse en la médula ósea y tejido graso. **Objetivo:** analizar la asociación de las formas de exposición por actividades económicas, oficios, cargos, exposición ambiental y aditiva con el desarrollo de LMA. **Materiales y métodos:** revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Library, Toxnet y OpenGrey, en inglés y español con los términos benzene, cancer, leukemia, occupational and environmental exposition. **Resultados:** la mayoría de los estudios muestran una relación causal entre la exposición a benceno y el desarrollo de LMA, con predominio en ambientes laborales, seguidos de factores ambientales y aditivos como el humo del cigarrillo. **Conclusiones:** se encontró evidencia de asociación entre la exposición a benceno ocupacional

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: mayo 16 de 2020
Fecha aceptado: abril 28 de 2021

Autor para correspondencia.
Dra. Leidy Johana Vaca
ljvaca@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.10549

y/o ambiental con el desarrollo de leucemia mieloide aguda, debido a que altera el estrés oxidativo y la desregulación del aryl hidrocarburo generando efectos citogenéticos, mutación genética y alteraciones epigenéticas que se expresan en hematotoxicidad y desarrollo de leucemia.

Palabras clave: benzene, cáncer, leucemia exposición ocupacional, leucemia, exposición ambiental.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: Benzene is an aromatic hydrocarbon obtained by distillation of tar used in gas stations and as an industrial solvent, classified as a carcinogen by occupational and environmental exposure. It is related with the development of acute myeloid leukemia (AML) mainly due to its absorption by inhalation and hepatic metabolism producing highly-lipid soluble benzoquinone allowing it to deposit in bone marrow and fatty tissue. *Objective:* to analyze the association of forms of exposure including economic activities, type of workplace, environmental and additive exposure with the development of AML. *Material and Methods:* systematic review of the literature in Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Library, Toxnet and OpenGrey databases in English and Spanish, using the terms benzene, cancer, leukemia, occupational and environmental exposure. *Results:* most studies show a causal relationship between benzene exposure and AML development, predominantly in work settings, followed by environmental factors including additive sources such as cigarette smoke. *Conclusions:* we found evidence of an association between occupational and/or environmental exposure to benzene and the development of AML, for it alters oxidative stress and aryl hydrocarbon deregulation inducing cytogenetic aberrations, genetic mutations and epigenetic changes expressed as hematotoxicity and leukemia development.

Key words: benzene, cancer, occupational exposure leukemia, leukemia, environmental exposure.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El benceno o benzol es un hidrocarburo aromático, incoloro, con olor característico de predominio dulce, volátil y poco soluble en agua.¹ Se obtiene por destilación de alquitrán y petróleo y es utilizado en el área ocupacional como solvente industrial y en gasolineras.² Es útil como precursor para la síntesis de plástico, resinas, nylon, cauchos, lubricantes, tinturas, detergentes, plaguicidas y medicamentos.¹ La exposición más frecuente es de origen ocupacional, aunque hay factores ambientales como el humo del cigarrillo y las emisiones de gases de estaciones de servicio, vehículos y desechos industriales.¹

Dentro de la toxicocinética se describe como principal vía de absorción la inhalatoria en cerca de 50%, el metabolismo es hepático a través del citocromo P450-2E1 produciendo el metabolito tóxico benzoquinona de eliminación renal y alta liposolubilidad, lo cual le permite depositarse en la médula ósea y el tejido graso.³ Al ser acumulable genera toxicidad crónica, aumentando patologías hematopoyéticas, anemia aplásica y leucemia.² Se considera carcinogénico en seres humanos por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) y la Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificándolo en

el grupo I², siendo la leucemia mieloide aguda (LMA) la más relacionada. Es un tipo de cáncer que se radica en las células madre productoras de células granulocíticas como neutrófilos, eosinófilos y basófilos, afecta principalmente la médula ósea, con extensión progresiva a sangre, ganglios linfáticos, hígado, bazo, sistema nervioso central y órganos reproductores.⁴ Por lo anterior se llevó a cabo la presente revisión sistemática de la literatura, en búsqueda de evidencia científica que soporte y unifique las variables de exposición a benceno por actividad económica, laboral, ambiental y/o aditiva como asociación causal directa del desarrollo de LMA.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura incluyendo estudios de tipo casos y controles, cohortes y descriptivos que evaluarán mayores de 18 años, con exposición a benceno ocupacional o ambiental y desenlace primario de LMA. Se utilizaron términos controlados y no controlados junto con operadores booleanos, en las bases

de datos Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Library y Toxnet. Se realizó una búsqueda manual de literatura gris en la base de datos OpenGrey. Se revisó el texto completo de los artículos seleccionados para valorar su elegibilidad. Las variables que se incluyeron fueron edad, género, trabajadores expuestos a benceno, actividad económica, cargos u oficios, factores ambientales, factores aditivos (los característicos del ambiente que influyen sobre los seres vivos y se encuentran presentes a pesar de no tenerlos en cuenta siempre.), tiempo de exposición a benceno (horas o minutos), ubicación (zonas rural, urbana o industrial), tipo de trabajadores (formal e informal), tipo de estudio (cohortes, casos y controles) y año de la publicación de 2000 a 2019 (**figura 1**). La búsqueda inicial recolectó 296 artículos que fueron filtrados por dos investigadores (MR-LV) en forma independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante

acuerdo y en caso de no lograrlo se definió por un tercer investigador. Los resúmenes debían tener en cuenta ítems como leucemia mieloide aguda y exposición a benceno, fuentes de exposición y factores ambientales en agua, aire o humo de cigarrillo, por lo que se excluyeron 102 artículos. Los 145 artículos restantes fueron examinados en detalle por los dos investigadores, excluyendo 131 por no cumplir con los criterios. Los 14 elegibles fueron aquellos que se referían a categorías específicas de trabajadores por actividad económica o laboral con exposición a benceno, al igual que aquellos con exposición ambiental o aditiva al humo de cigarrillo con desarrollo de LMA. La evaluación del riesgo de sesgo se determinó mediante los lineamientos de la red Equator para cohortes (**tabla 1**) y casos y controles (**tabla 2**).

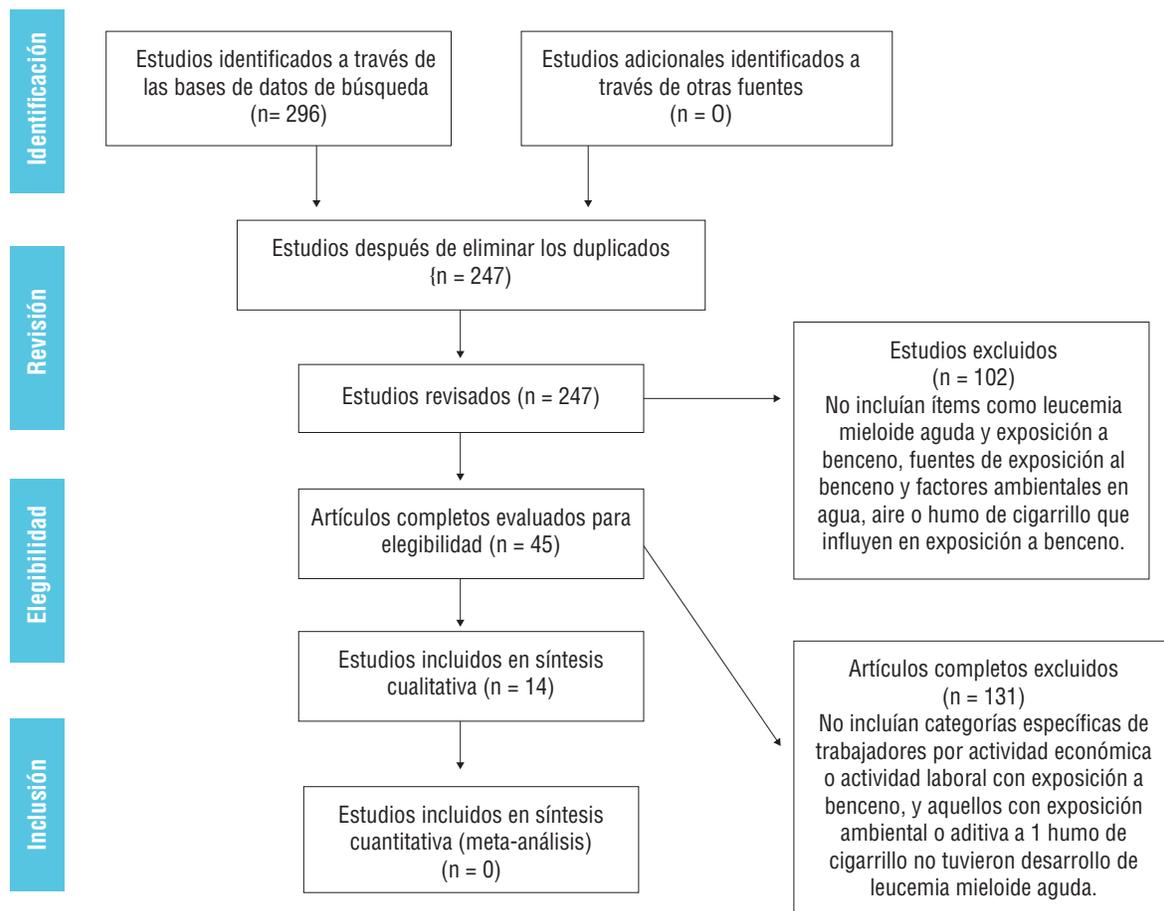


Figura 1. Selección de artículos.

Tabla 1. Sesgos cohortes

Artículo	¿Los grupos fueron comparables?	¿Las exposiciones se miden de forma similar?	¿Se mide la exposición de forma confiable?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Estrategias para lidiar la confusión?	¿Los grupos no tenían el desenlace al inicio?	¿Se miden los desenlaces de forma confiable?	¿Tiempo de seguimiento fue suficiente?	¿Seguimiento completo?	¿Estrategias para evitar el seguimiento incompleto?	Riesgo de sesgo
Linnet 2019	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No claro	No claro	Si	No claro	Intermedio
Linnet 2015	No claro	Si	Si	Si	Si	Si	No claro	Si	Si	No claro	Intermedio
Talbott 2011	Si	Si	No claro	No	No	Si	No claro	Si	Si	No claro	Intermedio
Collins 2015	Si	Si	No claro	No	No	Si	No claro	Si	Si	No claro	Intermedio
Rhomberg 2016	No claro	No claro	No claro	No	No	Si	No claro	No claro	No claro	No claro	Alto

Tabla 2. Sesgos, casos y controles

Artículo	¿Fueron los grupos comparables?	¿Fueron emparejados los casos y los controles?	¿Mismos criterios?	¿Se midió adecuadamente la exposición?	¿Se midió la exposición de la misma forma en los grupos?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Estrategias para los factores de confusión?	¿Los desenlaces se midieron adecuadamente?	¿El periodo de exposición fue adecuado?	¿Análisis estadístico adecuado?	Riesgo de sesgo
Kassem 2014	No	No	Si	Si	No claro	No	No	Si	Si	Si	Intermedio
Seow 2012	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Bajo
Schnatter 2012	Si	No claro	No claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Bajo
Wong 2010	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	No claro	Si	Intermedio
Constantini 2008	No claro	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Bajo
Mattioli 2014	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No claro	Si	Si	Bajo
Mchale 2011	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No claro	No claro	Si	Intermedio
Poynter 2017	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Bajo

El trabajo se ajustó a las “normas científicas técnicas y administrativas para la investigación en salud” establecidas en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social. Teniendo en cuenta la categoría de riesgo en humanos se clasificó sin riesgo. 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

Estudios ocupacionales

Se incluyeron los artículos en los que se describía actividad económica u ocupación laboral con exposición a benceno y desarrollo de LMA.

1. Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case-Cohort Study, 2019: estudio de cohorte que incluyó pacientes

trabajadores de fábricas en 12 ciudades chinas expuestas a benceno y los comparó con trabajadores de fábricas de 3 países (Estados Unidos, Italia y Holanda) para el desenlace de neoplasia mieloide, encontrando un RR valor de 1.12 (IC 95% 0.27- 4.29).⁵

2. A retrospective cohort study of cause-specific mortality and incidence of hematopoietic malignancies in Chinese benzene-exposed workers, 2015: estudio de cohorte que incluyó trabajadores de fábricas chinas de zapatos, cuero, productos de caucho, pinturas, lubricantes, detergentes, pesticidas y productos farmacéuticos expuestos a benceno y los comparó con trabajadores de fábricas chinas de idénticas características sin exposición a benceno, para el desenlace de enfermedad hematopoyética, encontrando un RR valor de 2,8 (IC 95% 1.6-5.5).⁶

3. Urinary benzene biomarkers and DNA methylation in Bulgarian petrochemical workers: study findings and comparison of linear and beta regression models, 2012: estudio de casos y controles que incluyó trabajadores y

empleados de la planta petroquímica Lukoil-Neftochim en Burgas, y comparó la exposición a benceno con trabajadores y empleados de la misma planta petroquímica no expuestos a benceno para el desenlace de mutilación del DNA en aquellos con exposición, encontrando un P valor mayor a 0.05.⁷

4. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis, 2012: estudio de casos y controles que incluyó trabajadores petroleros con cáncer linfahematopoyético con exposición a benceno y los comparó con trabajadores petroleros sin cáncer linfahematopoyético para el desenlace de LMA, encontrando un OR de 1,04 (IC 95% 0.2-3.8).⁸

5. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification, 2010: estudio de casos y controles que incluyó pacientes del hospital de Shangai con LMA con factores de riesgo ocupacionales y ambientales de agosto 2003 a junio 2007 y comparó factores como vivir en una granja, cultivar, criar ganado, trabajadores agrícolas, de metal, caucho y plástico, industria de alimentos y bebidas, exposición a benceno, gasolina, metales, insecticidas, fertilizantes, pegamentos, pinturas y adhesivos con pacientes del hospital de Shanghai sin LMA con factores de riesgo ocupacionales y ambientales de agosto 2003 a junio 2007, para el desenlace de LMA encontrando un OR de 1.43 (IC 95% 1.32-2.22).⁹

6. Lymphatic and hematopoietic cancers among benzene-exposed workers, 2015: estudio de cohorte que incluyó trabajadores de áreas de producción de cloro benceno, alkyl benceno y etil celulosa, para el desenlace de LMA encontrando un P valor de 0.88.¹⁰

7. Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-control study, 2008: estudio de casos y controles que incluyó trabajadores de fábricas con exposición a benceno y otros solventes de 11 regiones de Italia con LMA y comparó la exposición a benceno y otros solventes con trabajadores de fábricas con exposición a benceno y otros solventes de 11 áreas de Italia sin antecedente de LMA, encontrando un OR de 0.9 (IC 95% 0.4-2.3).¹¹

8. Global gene expression profiling of a population exposed to a range of benzene levels, 2011: estudio de casos y controles que incluyó trabajadores de fábricas de calzado y ropa de Tianjin China con exposición a benceno y los comparó con trabajadores de fábricas de ropa sin exposición a benceno de Tianjin, para el desenlace expresión génica global como biomarcador para LMA, encontrando un P valor de exposición muy baja 0,037, exposición baja P valor 0.002 y exposición alta P valor 0,45.¹²

9. Benzene-contaminated toluene and acute myeloid leukemia: a case series and review of literature, 2014: estudio de serie de casos que incluyó 14 empleados de una planta de correas de goma y mangueras con exposición a

benceno, para el desenlace LMA, encontrándolo en tres trabajadores.¹³

10. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study, 2017: estudio de casos y controles que incluyó población de una base de datos con antecedente de LMA y exposición ocupacional a benceno en Minnesota E.U y los comparó con una población de una base de datos sin LMA ni exposición ocupacional a benceno en Minnesota, Estados Unidos para el desenlace LMA encontrando un OR de 2,10 (IC 95% 1.35-3.28).¹⁴

11. Evaluation of Acute Nonlymphocytic Leukemia and Its Subtypes With Updated Benzene Exposure and Mortality Estimates: A Lifetable Analysis of the Pliofilm Cohort, 2016: estudio de cohorte que incluyó trabajadores de la fábrica de Pliofilm de Akron St. Mary (S, Ohio) Estados Unidos con exposición a benceno, y el desenlace de LMA, encontrando un SMR de 10,11 (IC 95% 3.71-22.01) a los 5 años, un SMR 10,27 (IC 95% 3.77-22.36) a los 10 años, un SMR 10,76 (IC 95% 3.95-23.43) a los 15 años y un SMR 7.72 (IC 95% 2.10-19.76) a los 20 años.¹⁵

Los resultados de los estudios ocupacionales incluidos en la revisión se muestran en la **tabla 3**.

Estudios ambientales

Se incluyeron los artículos en los que se describía exposición ambiental a benceno o aditiva como el tabaquismo y desarrollo de LMA.

1. Benzene uptake in Hookah smokers and non-smokers attending Hookah social events: regulatory implications, 2014: estudio de casos y controles que incluyó consumo de tabaco en fumadores de narguila y los comparó con no fumadores de narguila, para el desenlace de incremento de ácido S-fenilmercaptúrico en orina que indica exposición crónica a benceno, encontrando un valor de P de 0.933, el cual es significativo.¹⁶

2. Risk of leukemia as a result of community exposure to gasoline vapors: a follow-up study, 2011: estudio de seguimiento que incluyó pacientes residentes de Pensilvania, Estados Unidos afectados por derrame de gasolina y los comparó con los no afectados por el derrame, para el desenlace de LMA encontrando un OR 7.69 (IC 1.58-22.46).¹⁷

3. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification, 2010: estudio de casos y controles que incluyó pacientes del hospital de Shangai sin LMA pero con factores de riesgo ocupacionales y ambientales de agosto 2003 a junio 2007, para el desenlace de LMA encontrando un OR de 1.43 (IC 95% 1.32-2.22).⁹

4. Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study, 2014: estudio de casos y controles que incluyó hijos de padres fumadores activos durante el embarazo en 14 regiones de

Italia y comparó la exposición a humo de tabaco con hijos de padres no fumadores o fumadores pasivos de 14 regiones de Italia, para el desenlace leucemia linfoblástica en niños con P valor en padres fumadores de 0.73, P valor en madres fumadores 0,37, P valor madres fumadoras pasivas menor 0.0001 y P valor niños expuestos a humo de tabaco 0,038.¹⁸

Los resultados de los estudios ocupacionales incluidos en la revisión se muestran en la **tabla 4**.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática basada en 14 estudios epidemiológicos disponibles, se proporciona evidencia de asociación entre la exposición al benceno ocupacional y/o ambiental con el desarrollo de LMA. Cabe destacar que la exposición a benceno se relaciona también con otras enfermedades linfoides y hematopoyéticas como el síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, anemia aplásica y en menor medida con leucemia mieloide crónica y linfoma no Hodgking, ya que los estudios están limitados por las bajas muestras y carecen de poder estadístico.¹⁹

Dentro de los factores a determinar se deben tener en cuenta la actividad económica y el cargo al cual pertenezcan los trabajadores, para definir el grado de exposición y posible relación causal con el desarrollo de LMA de origen ocupacional. Sin embargo, otro factor crucial a tener en cuenta y por lo general ignorado, es la exposición ambiental, ya que puede acelerar o generar por sí sola la misma condición patológica.

El benceno es metabolizado principalmente por el hígado seguido por pulmón y médula ósea en donde tiene un metabolismo secundario. En este proceso que se inicia como una reacción de oxidación dependiente del citocromo P450, participa el CYP2E1 hepático y en menor medida, pero no menos importancia, los CYP2F1 y CYP2A13, encontrados en pulmón y con alta afinidad para ser activados en los niveles de benceno < 1 ppm; esto sugiere que el pulmón puede ser el sitio primario para el metabolismo de dosis bajas de benceno.²⁰ El benceno oxidado se hidroliza para producir catecol y 1,2-benzoquinona, o reacciona con glutatión para eventualmente producir ácido S-fenilmercaptúrico. El óxido de benceno, las benzoquinonas y los muconaldehídos interfieren con la función celular, mientras que los radicales semiquinona y las quinonas producidas a partir de metabolitos fenólicos por las peroxidasas en la médula ósea son altamente tóxicos al unirse de manera directa con macromoléculas celulares y generar radicales de oxígeno a través del ciclo redox, traduciéndose en susceptibilidad para el desarrollo de LMA por anomalías genéticas, cromosómicas, epigenéticas e inestabilidad genómica.²⁰

El benceno genera una desregulación en el receptor del factor de transcripción de aril hidrocarburos (AhR, que es un sensor citosólico de xenobióticos, acumulando el daño inducido en las células madre hematopoyéticas

y conduciendo a la apoptosis que se manifiesta como hematotoxicidad. La muerte por apoptosis de ciertos tipos de células en el nicho de las células madre como las del estroma, así como el escape del proceso apoptótico de las células madre que han adquirido ADN o daño cromosómico, pueden provocar la proliferación y la clonalización, con expansión de células madre preleucémicas.²⁰

La exposición a benceno en el trabajo conduce a un incremento de LMA con un patrón de dosis repuesta²¹, sin embargo no hay relación causal consistente porque también se deben tener en cuenta los factores de riesgo individuales de cada trabajador. No obstante se considera que los expuestos a benceno de forma ocupacional tienen hasta dos veces más riesgo de desarrollar LMA.²²

Dentro de las actividades económicas con exposición a benceno se encontró que el sector de manufacturas en el ámbito laboral textil o de producción de calzado, seguidos de los trabajadores de petroquímicas, son los de mayor riesgo para el desarrollo de LMA.

Existe una reducción significativa en el número de linfocitos en los trabajadores expuestos a benceno, dosis dependiente, debida al efecto de inducción de apoptosis a través de la generación de especies reactivas del oxígeno y el estrés oxidativo o alteraciones del ciclo celular.²³

A nivel ambiental para la evaluación del riesgo de la exposición a benceno, el promedio ponderado es de 1 a 5 ppm en el aire ambiente durante 40 años, lo que se asocia con mayor riesgo de LMA. También se observa disminución en glóbulos blancos y conteo de plaquetas hasta con solo 1 ppm de exposición en el aire. Los estudios muestran benceno a 0.01-2 ppm en biomarcadores en el aire ambiente o incluso más en los niños y en población sin exposición ocupacional.²³

El humo del tabaco es una de las principales fuentes potenciales de exposición a benceno de origen no ocupacional, considerado como un factor aditivo ya que puede acelerar las desregulaciones genéticas para el desarrollo de LMA y afectar no solo la población en edad productiva sino también a la población infantil, quienes al estar expuestos, tienen la misma concentración de un fumador pasivo pero con mayor riesgo por tener menor peso corporal.²⁴

Los hallazgos de esta revisión son coherentes con los informes anteriores sobre exposición a benceno ocupacional y/o ambiental e incremento de riesgo para desarrollo de LMA, siendo la actividad laboral la más significativa y a la vez de mayor control para la reducción del riesgo. Es un reto para la toxicología ambiental medir concentraciones de benceno en el aire como una política de salud pública, al tener la característica de que las exposiciones ambientales son acumulativas y provienen de diversas fuentes. Desde la toxicología ocupacional se recomienda la realización periódica de indicadores biológicos de exposición en orina para benzoquinona, muconaldehído y ácido fenilmercaptúrico, al igual que hemogramas para los trabajadores expuestos, en el ámbito de programas de vigilancia epidemiológica ocupacional, en donde se promueven las intervenciones

interdisciplinarias entre los campos de higiene, seguridad y medicina del trabajo y de esta forma tomar conductas preventivas disminuyendo complicaciones, o en caso de presentar LMA poder realizar un diagnóstico precoz para el inicio temprano de tratamiento y vigilancia. Con la

información obtenida, se considera que se puede continuar el estudio por medio de la realización de un metaanálisis que incluya las variables de origen ocupacional y ambiental, para analizar posibles métodos de control en ambos ámbitos de exposición a benceno.

Tabla 3. Estudios ocupacionales seleccionados

Estudio	Población	Exposición	N expuestos	Control	N controles	Desenlace	Medida (RR- OR-valor de p)
Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case-Cohort Study	Trabajadores de fábricas de 12 ciudades chinas expuestos a benceno	Exposición a benceno	106.641	Trabajadores de fábricas de 3 países (Estados Unidos, Italia y Holanda) expuestos a bencenos	66.671	Neoplasia mieloide	RR: 1.12 (IC 95% 0.27-4.29)
A retrospective cohort study of cause-specific mortality and incidence of hematopoietic malignancies in Chinese benzene-exposed	Trabajadores de fábricas chinas de zapatos, cuero, productos de caucho, pinturas, lubricantes, detergentes, pesticidas y productos farmacéuticos con exposición a benceno	Exposición a benceno	74.827	Trabajadores de fábricas chinas de zapatos, cuero, productos de caucho, pinturas, lubricantes, detergentes, pesticidas y productos farmacéuticos sin exposición a benceno	35.804	Enfermedades hematopoyéticas	RR: 2.8 (IC 95% 1.6-5.5)
Urinary benzene biomarkers and DNA methylation in Bulgarian petrochemical workers: study findings and comparison of linear and beta regression models	Trabajadores petroquímicos empleados en la planta petroquímica Lukoil-Neftochim en Burgas, Bulgaria expuestos a benceno	Exposición a benceno	158	Trabajadores petroquímicos empleados en la planta petroquímica Lukoil-Neftochim en Burgas, Bulgaria no expuestos a benceno	50	Metilación del DNA en pacientes con exposición a benceno	P > 0.05
Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis	Trabajadores petroleros con cáncer linfohematopoyético	Exposición a benceno	60	Trabajadores petroleros sin cáncer linfohematopoyético	241	Leucemia mieloide aguda	OR: 1.04 (IC 95% 0.2 -3.8)
A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification	Pacientes del hospital de Shanghai con leucemia mieloide aguda con factores de riesgo ocupacionales y ambientales de agosto 2003- junio 2007	Vivir en una granja, cultivar, criar ganado trabajadores agrícolas, de metal, caucho y plástico, industria de alimentos y bebidas, exposición a benceno, gasolina, metales, insecticidas, fertilizantes, pegamentos, pinturas, adhesivos	722	N/A	1444	Leucemia mieloide aguda	OR: 1.43 (IC 95% 1.32 - 2.22)
Lymphatic and hematopoietic cancers among benzene-exposed workers	Trabajadores de áreas de producción de cloro benceno, alkyl benceno y etil celulosa	Exposición a clorobenceno, alkyl benceno y etil celulosa	2,266	N/A		Leucemia mieloide aguda	P: 0,88
Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-control study	Trabajadores de fábricas con exposición a benceno y otros solventes de 11 regiones de Italia con LMA	Exposición a benceno y otros solventes	586	Trabajadores de fábricas con exposición a benceno y otros solventes de 11 regiones de Italia sin LMA	1278	Leucemia mieloide aguda	OR: 0,9 IC 95% (0,4 - 2,3)

Estudio	Población	Exposición	N expuestos	Control	N controles	Desenlace	Medida (RR- OR- valor de p)
Global gene expression profiling of a population exposed to a range of benzene levels	Trabajadores de fábricas de calzado y ropa de Tianjin China expuestos a benceno	Exposición a benceno	250	Trabajadores no expuestos a benceno de fábricas de ropa de Tianjin China	140	Expresión génica global como biomarcador para LMA	Exposición muy baja P (0,037) Exposición baja P (0,002) Exposición alta P (0,45)
Benzene-contaminated toluene and acute myeloid leukemia: a case series and review of literature	Empleados de planta de correas de goma y mangueras con exposición a benceno	Exposición a benceno	14	N/A	54	Leucemia mieloide aguda	3 trabajadores con LMA
Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study	Población de una base de datos con antecedente de LMA con exposición ocupacional a benceno de Minnesota E.U.	Exposición ocupacional a benceno	420	Población de una base de datos sin LMA con exposición ocupacional a benceno de Minnesota E.U	1.388	Leucemia mieloide aguda	OR: 2,10 IC 95% (1,35-3,28)
Evaluation of Acute Nonlymphocytic Leukemia and Its Subtypes With Updated Benzene Exposure and Mortality Estimates: A Lifetable Analysis of the Pliofilm Cohort	Trabajadores de la fábrica de Pliofilm de Akron St. Mary (S, Ohio) E.U con exposición a benceno	Exposición a benceno	1696	N/A	N/A	Leucemia mieloide aguda	5 años SMR 10,11 (IC 95% 3,71 - 22,01) 10 AÑOS SMR 10,27 (IC 95% 3,77 - 22,36) 15 AÑOS SMR 10,76 (IC 95% 3,95-23,43) 20 AÑOS SMR 7,72 (IC 95% 2,10 - 19,76)

Tabla 4. Estudios ambientales seleccionados

Estudio	Población	Exposición	N expuestos	Control	N controles	Desenlace	Medida (RR- OR- valor de p)
Benzene uptake in Hookah smokers and non-smokers attending Hookah social events: regulatory implications	Fumadores de narguilas	Consumo de tabaco por narguila	105	No fumadores de narguila	103	Incremento de ácido S-Fenilmercaptúrico en orina que indica exposición crónica a benceno	P Fumadores (<0.001) P no fumadores (0.055) P total (0.933)
Risk of leukemia as a result of community exposure to gasoline vapors: a follow-up study	Residentes de Pensilvania, USA, afectados por derrame de gasolina	Derrame de gasolina	625	N/A	N/A	Leucemia mieloide aguda	OR: 7.69 (IC 95% 1.58 – 22.46)
A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification	Pacientes del hospital de Shanghai con leucemia mieloide aguda con factores de riesgo ocupacionales y ambientales de agosto 2003- junio 2007	Vivir en una granja, Cultivar, criar ganado, trabajadores agrícolas, de metal, caucho y plástico, industria de alimentos y bebidas, exposición a benceno, gasolina, metales, insecticidas, fertilizantes, pegamentos, pinturas, adhesivos	722	Pacientes del hospital de Shanghai sin leucemia mieloide aguda con factores de riesgo ocupacionales y ambientales de agosto 2003-junio 2007	1444	Leucemia mieloide aguda	OR: 1.43 (IC 95% 1.32 – 2.22)
Tobacco smoke and risk of childhood acute non-lymphocytic leukemia: findings from the SETIL study	Hijos de padres fumadores activos de 14 regiones de Italia durante el embarazo	Exposición a humo de tabaco	557	Hijos de padres no fumadores o fumadores pasivos de 14 regiones de Italia durante el embarazo	855	Leucemia linfoblástica aguda en niños	P padres fumadores (0,73) P madres fumadores (0,37) P madres fumadoras pasivas < 0,0001 P niños expuestos a humo de tabaco (0,038)

CONCLUSIONES

Se encontró evidencia de asociación entre la exposición a benceno ocupacional y/o ambiental, con el desarrollo de LMA, confirmando la evidencia de que el benceno altera el estrés oxidativo y la disregulación del aryl hidrocarburo generando efectos citogenéticos, mutación genética y alteraciones epigenéticas que finalmente se expresan en hematotoxicidad y desarrollo de leucemia.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, al epidemiólogo Juan Pablo Álzate, y a nuestros padres.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

El presente estudio recibió financiamiento por parte de los investigadores de forma individual y voluntaria.

REFERENCIAS

1. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resumen de salud pública benceno, división de toxicología y medicina ambiental United State: Department of Health & Human Services; 2007. p. 8.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. Lyon: World Health Organization; 2012 [cited 2019 abril 10]; Available from: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-24.pdf>
4. Pacheco Coello FJ, de Jesús LF. Parámetros hematológicos por exposición ocupacional a benceno en estaciones de servicio de Venezuela. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*. 2018;19(1):28-32
5. N., Linet M, Gilbert E, Vermeulen R, Dores G, Yin S, Portengen L, Hayes R, Ji B, Lan Q, Li G, Rothman N, et al. Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case-Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(5):465-474. doi: 10.1093/jnci/djy143
6. Linet MS, Yin SN, Gilbert ES, Dores GM, Hayes RB, Vermeulen R, Tian HY, Lan Q, Portengen L, Ji BT, Li GL, Rothman N, et al. A retrospective cohort study of cause-specific mortality and incidence of hematopoietic malignancies in Chinese benzene-exposed workers. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2184-97. doi: 10.1002/ijc.29591
7. Seow WJ, Pesatori AC, Dimont E, Farmer PB, Albetti B, et al. Urinary Benzene Biomarkers and DNA Methylation in Bulgarian Petrochemical Workers: Study Findings and Comparison of Linear and Beta Regression Models. *PLoS One*. 2012;7(12):e50471. doi: 10.1371/journal.pone.0050471
8. L, Schnatter A, Glass D, Tang G, Irons R, Rushton. Myelodysplastic Syndrome and Benzene Exposure Among Petroleum Workers: An International Pooled Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(22):1724-37. doi: 10.1093/jnci/djs411
9. Wong O, Harris E, Armstrong TW, Hua F. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification. *Chem Biol Interact*. 2010;184(1-2):112-28. doi: 10.1016/j.cbi.2009.10.017
10. Collins JJ, Anteau SE, Swaen GM, Bodner KM, Bodnar CM. Lymphatic and hematopoietic cancers among benzene-exposed workers. *J Occup Environ Med*. 2015;57(2):159-63. doi: 10.1097/JOM.0000000000000324
11. Costantin SC, Benvenuti A, Vineis P, Kriebel D, Tumino R, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Crosignani P, et al. Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: Evidence from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med*. 2008;51(11):803-11. doi: 10.1002/ajim.20592
12. McHale CM, Zhang L, Lan Q, Vermeulen R, Li G, Hubbard AE, Porter KE, Thomas R, Portier CJ, Shen M, Rappaport SM, Yin S, Smith MT, Rothman N. Global gene expression profiling of a population exposed to a range of benzene levels. *Environ Health Perspect*. 2011;119(5):628-34. doi: 10.1289/ehp.1002546.
13. Peckham T, Kopstein M, Klein J, Dahlgren J. Benzene-contaminated toluene and acute myeloid leukemia: a case series and review of literature. *Toxicol Ind Health*. 2014;30(1):73-81. doi: 10.1177/0748233712451764
14. Poynter JN1, 2, Richardson M, Roesler M, Blair CK, Hirsch B, Nguyen P, Cioc A, Cerhan JR, Warlick E. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study. *Int J Cancer*. 2017;140(1):23-33. doi: 10.1002/ijc.30420
15. Rhomberg L, Goodman J, Tao G, Zu K, Chandalia J, Williams PR, Allen B. Evaluation of Acute Nonlymphocytic Leukemia and Its Subtypes With Updated Benzene Exposure and Mortality Estimates: A Lifetable Analysis of the Pliofilm Cohort. *J Occup Environ Med*. 2016;58(4):414-20. doi: 10.1097/JOM.0000000000000689
16. Kassem NO, Kassem NO, Jackson SR, Liles S, Daffa RM, Zarth AT, Younis MA, Carmella SG, Hofstetter CR, Chatfield DA, Matt GE, Hecht SS, Hovell MF. Benzene uptake in Hookah smokers and non-smokers attending Hookah social events: regulatory implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2793-809. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0576.
17. Talbott EO, Xu X, Youk AO, Rager JR, Stragand JA, Malek AM. Risk of leukemia as a result of community exposure to gasoline vapors: a follow-up study. *Environ Res*. 2011;111(4):597-602. doi: 10.1016/j.envres.2011.03.009

18. Mattioli S, Farioli A, Legittimo P, Miligi L, Benvenuti A, Ranucci A, Salvan A, Rondelli R, Magnani C, et al. Tobacco Smoke and Risk of Childhood Acute Non-Lymphocytic Leukemia: Findings from the SETIL Study. *PLoS One*. 2014;9(11):e111028. doi: 10.1371/journal.pone.0111028. eCollection 2014
19. J, Khalade A, Jaakkola M, Pukkala E, Jaakkola. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health*. 2010;9:31. doi: 10.1186/1476-069X-9-31
20. McHale M, Zhang L, Smith M. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis*. 2012;33(2):240-52. doi: 10.1093/carcin/bgr297
21. Galbraith D, Gross SA, Paustenbach D. Benzene and human health: A historical review and appraisal of associations with various diseases. *Crit Rev Toxicol*. 2010;40 Suppl 2:1-46. doi: 10.3109/10408444.2010.508162
22. MA, Mehlman. Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part XXX: Causal relationship between chronic myelogenous leukemia and benzene-containing solvents. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1076:110-9. doi: 10.1196/annals.1371.065
23. Johnson E, Langard S, Lin Y. A critique of benzene exposure in the general population. *Sci Total Environ*. 2007;374(2-3):183-98. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.11.045
24. Fiebelkorn S, Meredith C. Estimation of the Leukemia Risk in Human Populations Exposed to Benzene from Tobacco Smoke Using Epidemiological Data. *Risk Anal*. 2018;38(7):1490-1501. doi: 10.1111/risa.12956

