

Toxicidad por la exposición al benceno: Revisión panorámica

Toxicity from exposure to benzene

Brenda Sosa-Ureña ^a, Luis Felipe Gutiérrez-Jaime ^{a, b}, Carlos Arturo López-Romero ^a, Carmen Laura Gómez-Soto ^a, Karla Gabriela, Maldonado-Palomo ^a, Olivia Torres-Bugarín ^{a, b *}

¹ *Asociación Científica de Genética y Toxicología (ACGT), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jal, México. E-mail: acgt.uag@gmail.com*

² *Laboratorio de Evaluación de Genotóxicos, Departamento de Ciclo de Vida, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jal, México. E-mail: oliviatorres@hotmail.com*

* Autor por correspondencia

Laboratorio de Evaluación de Genotóxicos. Medicina Interna II. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Guadalajara GDL, México
oliviatorres@hotmail.com.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4541-8067>

RESUMEN

El benceno o benzol es un agente presente en la industria, procesos petroquímicos, en el humo del cigarro, alimentos, incluso es liberado durante incendios forestales y erupciones volcánicas, clasificado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) en el grupo IA; por ello toda la población está expuesta al benceno, pero en mayor medida en el ambiente laboral. Este agente al biotransformarse genera metabolitos altamente reactivos y radicales libres los cuales son tóxicos, citotóxicos, genotóxicos y cancerígenos, e incluso modifica las marcas epigenéticas. Hay evidencia que demuestra que el benceno daña médula ósea, sistema cardiovascular, endocrino, neurológico y hematopoyético. Sin embargo, el efecto más claro y mejor estudiado es la inducción de leucemia, no obstante, los mecanismos de este efecto no están claros, pero se le atribuye a la conjunción de varios factores entre ellos la alteración de la señalización de las rutas hematopoyéticas, inhibición de la defensa antitumoral, inducción de aberraciones cromosómicas y modificación del epigenoma. Por lo que se sugiere que se desarrollen campañas de sensibilización hacia el cumplimiento de los reglamentos y uso de equipos protectores, y limitar la emisión del benceno en sitios de trabajo y el medio ambiente.

Palabras clave: Benceno 1, toxicidad 2, citotoxicidad 3, genotoxicidad 4, epigenética 5.

ABSTRACT

Benzene, also known as benzol, is an agent present in industry, petrochemical processes, cigarette smoke, food, and is even released during forest fires and volcanic eruptions. It is classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Group IA; therefore, the entire population is exposed to benzene, but to a greater extent in the occupational environment. This agent, when biotransformed, generates highly reactive metabolites and free radicals that are toxic, cytotoxic, genotoxic, and carcinogenic, and even modify epigenetic markers. There is evidence demonstrating that benzene damages bone marrow, the cardiovascular, endocrine, neurological, and hematopoietic systems. However, the clearest and most extensively studied effect is the induction of leukemia. Nevertheless, the mechanisms of this effect are not fully clear, but they are attributed to the combination of several factors, including the disruption of hematopoietic signaling pathways, inhibition of anti-tumor defenses,

induction of chromosomal aberrations, and modification of the epigenome. Therefore, it is suggested that awareness campaigns be developed to promote compliance with regulations, the use of protective equipment, and the limitation of benzene emissions in workplaces and the environment.

Keywords: *Benzene, toxicity, cytotoxicity, genotoxicity, epigenetic*

1.- INTRODUCCIÓN

El benceno, también conocido como benzol, se origina por actividad tanto natural como antropogénica, este es un hidrocarburo líquido incoloro altamente inflamable, es un contaminante atmosférico que se evapora rápidamente en el aire, apenas se disuelve en agua y pasa con gran facilidad del agua y suelo donde reacciona con otras sustancias. La IARC en 1987 lo clasificó como cancerígeno y en 2018 durante la 6ta evaluación 2018 como confirmado dentro del grupo 1A (Tabla 1), lo cual se fundamentó en la evidencia epidemiológica que muestra su carcinogenicidad en el humano (Ochoa, 2018; Lide, 2018); este hidrocarburo también tiene propiedades es hepatotóxicas, mielotóxicas, leucemogénicas, además es citotóxico y geneotóxico, entre otros efectos (Lide, 2018; Amin, 2018).

Tabla 1. Clasificación de la carcinogenicidad de diferentes agentes según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC).

Grupo	Características Efectos en humanos	[Número de agentes listados] Ejemplos
1A	Carcinógeno	[121] Benceno, radiación solar, tabaco
2A	Probablemente carcinógeno	[89] VPH, NMDA, Glifosfato
2B	Posiblemente carcinógeno	[315] Plomo, campos electromagnéticos
3	No clasificable como carcinógeno	[497] Mercurio, paracetamol, café

Ochoa Martínez, 2018

Este compuesto orgánico puede ser reconocido como benceno a 100 ppm (partes por millón), no obstante, el olor puede ser identificado por la mayoría de las personas a 60 ppm y en el agua a 0.5-4.5 ppm. En 1971 la concentración máxima aceptable en EUA era 10 ppm, sin embargo, esta concentración también mostró efectos nocivos, por ello se estableció 1 ppm al día como límite permitido (Lide, 2018). Aún hoy la exposición puede pasar desapercibida y por ello transformarse en crónica (Holmes, 2019). Los grupos más vulnerables son las embarazadas por ser un compuesto teratógeno y los niños, quienes se ven afectados debido a que aún son inmaduros tanto el sistema metabólico como el inmunológico (D'Andrea & Reddy, 2018).

El benceno al biotransformarse en forma de metabolitos reactivos como el 1,4-benzoquinona (1-4BQ), asociados a mielotoxicidad y genotoxicidad en células progenitoras mieloides e induce alteraciones hemolíticas entre ellas leucemia (Zhao, 2021; Sun, 2016). El mecanismo por el cual ejerce su carcinogenicidad no está claro; pero los estudios en animales hepatectomizados parciales con inducción o inhibición de las enzimas de la fase I sugieren que el metabolismo hepático es crítico en la toxicidad (Lu, 2020).

El objetivo de este trabajo de revisión panorámica es describir los efectos adversos a la salud por la exposición al benceno, así como las hipótesis más recientes sobre los posibles mecanismos leucemogénicos.

2.- Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos experimentales y de revisión sobre los efectos del benceno en el humano y la problemática actual como contaminante. Para ello, entre los seis autores de este manuscrito, y mediante las bases de datos PubMed y Google académico se seleccionaron artículos en inglés y español, con fecha de publicación de 1990 al 2023 que incluían los términos MeSH siguientes; “benzene toxicity and genotoxicity” (398 documentos) y “benzene epigenetic” (113 documentos). Se organizó la información en carpetas de drive divididas por título, autor, año de publicación, país, método de investigación, después de la revisión del panorama general y eliminación de documentos duplicados y de documentos fuera del objetivo se obtuvo el total de 511 artículos, de los cuales se analizaron los resúmenes y se seleccionaron aquellos artículos que de interés para esta revisión. Después de este proceso quedaron 70 documentos; estos se leyeron cuidadosamente y se excluyeron los artículos que no contenían información relevante para cumplir los objetivos del manuscrito, de tal manera que al final, el total de artículos incluidos fueron de 36.

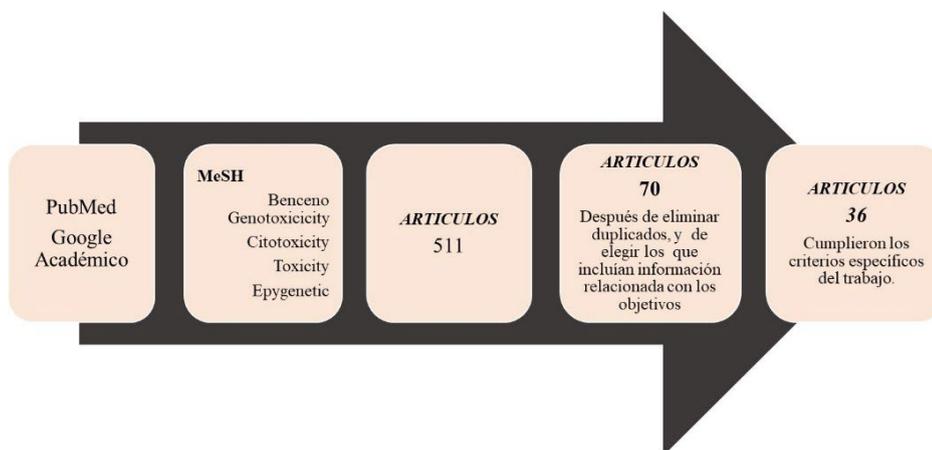


Figura 1. Metodología para la selección de artículos

2.1 Caracterización del benceno

En 1825 por primera vez Faraday aisló al benceno o benzol (C_6H_6) a partir de comprimir gas de petróleo; es el más notable y simple de los hidrocarburos aromáticos, con punto de ebullición de $80.1^\circ C$. Es un hidrocarburo líquido, volátil, incoloro, altamente inflamable, soluble en agua (1.8 g/L at $25^\circ C$), miscible con ácido acético, acetona, cloroformo, éter etílico y etanol, además es un disolvente de hidrocarburos aromáticos volátiles (Ochoa, 2018; Lide, 2018). Su estructura cíclica con tres dobles enlaces consta de 6 átomos de carbono con hibridación sp^2 , cada uno unido a un hidrógeno. La unión sólida en el anillo del benceno y su capacidad de reaccionar con ácidos está dada por sus 6 electrones en orbitales π , ubicados en sus carbonos (Ochoa, 2018; Lide, 2018).

2.2 Metabolismo

Este hidrocarburo pasa al aire desde la superficie del agua o suelo, una vez en el aire reacciona con otras sustancias químicas y se degrada en días, luego es arrastrado al suelo por la lluvia o la nieve. La principal ruta de exposición al benceno es a través de la inhalación (95-99%) (Lu, 2020), aunque también ocurre por absorción cutánea, sistema digestivo y cualquier otra vía natural (Amin, 2018; Bahadar, 2015). Al inhalarse pasa rápidamente a pulmones y de ahí a torrente sanguíneo para distribuirse a todo el organismo. Se almacena en adipocitos y médula ósea, la biotransformación ocurre rápidamente en el hígado gracias al citocromo CYP450 específicamente la variante CYP2E1, donde se producen gran cantidad de metabolitos tóxicos y

radicales libres, los cuales son los responsables de los principales efectos adversos (Bahadar, 2015). El primer paso de las vías metabólicas implica el proceso de epoxidación mediado por la enzima CYP2E1, el cual produce óxido de benceno y oxepina. La mayor parte del óxido de benceno es oxidado a fenol y posteriormente a hidroquinona o catecol, estos metabolitos son transportados a médula ósea donde ocurre el metabolismo secundario. El alto nivel de la enzima mieloperoxidasa presente en médula ósea juega un rol importante en la oxidación de hidroquinona a un metabolito tóxico y estable, 1-4BQ. En el contexto de la toxicidad del benceno dirigida a la médula ósea, NAD (P) H: quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), es producida por las células del estroma de la médula ósea, protege contra la toxicidad del benceno, catalizando la reducción obligatoria de dos electrones de 1,4-BQ en HQ. Por lo tanto, NQO1 juega un papel importante en la desintoxicación de 1,4-BQ y la protección celular contra el estrés oxidativo después de la exposición a 1-4BQ (Dewi, 2020). Dependiendo de factores como el componente genético, actividad física, sexo, cantidad de tejido adiposo, actividad laboral, edad, lugar de residencia, etc. (Holmes, 2019). El benceno es eliminado entre 5 a 48 horas por vías urinarias o exhalación; el 1% no se metaboliza y se desecha mediante la orina, del 10 al 50% se elimina por exhalación y el resto después de ser metabolizado, se elimina en forma de fenol, quinol, catecol, hidroquinona, ácido S-fenilmercaptúrico y ácido mucónico; todos metabolitos altamente genotóxicos (Amin, 2018; Bahadar, 2015; Dewi, 2020). El metabolismo del benceno en el humano puede variar según el componente genético, así que la diversidad enzimática permite que algunos individuos presentan mayor sensibilidad y sufran de efectos tóxicos más graves que otros (French, 2015).

Se pueden prevenir los efectos tóxicos del benceno inhibiendo su metabolismo, como por ejemplo con el tolueno u otros compuestos; el tolueno es otro hidrocarburo aromático que actúa como un inhibidor competitivo del benceno, capaz de disminuir el metabolismo hepático y su toxicidad (Snyder & Hedli 1996). Sin embargo, el uso terapéutico del tolueno es limitado por que induce neuropatías como convulsiones, ataxia, encefalopatías, entre otros (Bowen, 2013; Rodríguez, 2014). Por su parte, el TEMPOL (compuesto heterocíclico) disminuye los niveles de malondialdehído (MDA), el cual se genera como resultado de la peroxidación lipídica y por ello es un excelente marcador de estrés oxidativo, la inflamación hepática, músculo esquelético y los niveles de glucosa e insulina en ayunos inducidos por la exposición a benceno (Abplanalp, 2019).

2.3 Epidemiología

Este agente es ubicuo, se encuentra en emisiones naturales, industriales y ocupacionales, como por ejemplo en emisiones volcánicas, incendios forestales, productos industriales, procesos petroquímicos (utilizado como aditivos para la gasolina sin plomo para mejorar el octanaje), así como en el humo del tabaco, gases de combustión, incluso en el agua y en productos de consumo, entre otras fuentes (Lide, 2018; Amin, 2018). La exposición ambiental entre la población general es mucho más baja que la exposición ocupacional, por ello los varones son más propensos a exposiciones a niveles altos de benceno. En contraste las mujeres expuestas a benceno tienen riesgo de que su descendencia desarrolle leucemia y alteraciones hepáticas, ya que este compuesto es capaz de atravesar barrera placentaria y afectar el hígado. Incluso estudios en animales demuestran que la exposición intrauterina al benceno puede aumentar la incidencia de tumores en la progenie. De tal suerte que la Asociación de protección ambiental (EPA) plantea que los trabajadores en riesgo deben de utilizar la protección adecuada, debido a todos los efectos a la salud, como se muestra en la Tabla 2 (Teras, 2019; Scarselli, 2018; Heck, 2019; Abplanalp, 2016).

Tabla 2: Efectos tóxicos del benceno

Sistema afectado	Modelo	Ruta de Exposición	Resultados	Referencias, (País)
Cardiovascular	Rata C57BL/6	Inhalado	-Dislipidemia: Mayor riesgo de ECV -Citopenia	Abplanalp 2017, (Japón)

		Inhalado	-Alteración de pituitaria Secreción de <i>GH</i>	Zunino, 2019, (Italia)
Endocrino	Humano		-Mayor riesgo de resistencia a la insulina	Amin, 2018, (Iran)
	Rata	Intragástrica	-Mayor actividad de PEPCK -Mayor actividad de glucosa 6-P -Hiperglucemia. -Daño al ADN -Oxidación de proteínas	Bahadar, 2015, (Irán)
	Humano	Inhalado	-Neuroactivo -Afecta los SNC y SNP	Werder, 2019, (EUA)
Neurológico	Humano	Ambiental	-Malformaciones en la cresta neural.	Debarba, 2020, (EUA)
	Rata MII-Af9	Transplante	-Aberraciones cromosómicas -Mayor riesgo de LMA.	Zhao, 2020. (China)
Sistema hematopoyético	Rata C57BL/6	Subcutánea	-Pérdida de peso. -Leucopenia, linfopenia y eritropenia. -Anemia.	Sun, 2016, (China)
	Genotoxicidad	Ratón DO	Inhalado	-Micronucleogenico. -Alteración de la transcripción -Aberraciones cromosómicas. -condensación de cromatina anormal.

2.4 Toxicidad por exposición al benceno

Los mecanismos por los cuales el benceno causa toxicidad aún no se han esclarecido por completo, si bien se acepta ampliamente que su biotransformación es crucial para su toxicidad, con la participación de uno o más metabolitos reactivos. Por lo que se han desarrollado nuevos enfoques dirigidos a evaluar diferentes mecanismos por los cuales el benceno puede afectar la salud humana al alterar la regulación genética, entre ellos los efectos epigenéticos (Haro-García, 2012).

En esta revisión sólo se muestran los resultados de algunos trabajos representativos que dejan en claro que sigue vigente la discusión en cuanto a los efectos sobre la salud y que a pesar de estar demostrado su carcinogenicidad las regulaciones no siempre se ejecutan en la práctica. Ante este panorama, es de destacar que la exposición a benceno por 5 a 10 minutos a niveles altos en el aire (10,000 a 20,000 ppm) puede producir la muerte, en cambio a niveles más bajos (700 a 3,000 ppm) puede producir mareo, pérdida de conciencia, taquicardia, cefalea, temblores, estos efectos en la mayoría de los casos desaparecen al terminar la exposición. Por su parte, consumir alimentos o bebidas contaminadas con benceno puede producir vómitos, irritación del estómago, mareo, somnolencia, convulsiones, coma y muerte; el contacto ocular produce irritación y daño en córnea, en la piel causa enrojecimiento y ulceración (ASTR, 2007). A continuación, se muestran los principales efectos adversos que resultan por la exposición a este agente.

2.4.1 Sistema Cardiovascular

Son pocos los trabajos experimentales que han estudiado el riesgo cardiovascular (RCV) asociado al benceno, está descrito que este induce daño hematotóxico con disfunción endotelial (Ablalnap, 2017). En ratones expuestos provoca estrés oxidativo, inflamación, resistencia a la

insulina, trombosis con disminución de la capacidad de reparación vascular (Abplanalp, 2017). La exposición al benceno presente en el humo del tabaco disminuye la proliferación y supervivencia de las células angiogénicas circulantes (células madre endoteliales) y aumenta los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL); lo cual se demostró en 210 individuos fumadores y no fumadores, así como en un modelo experimental murino, además, estos estudios experimentales sugieren que la exposición al benceno induce inflamación y complicaciones cardiovasculares (Everson, 2019). También hay evidencias de que en población sudafricana la exposición ambiental al benceno, aún por debajo de los estándares permitidos se asocia al riesgo cardiovascular (Mihaich & Borgert, 2018).

2.4.2 Resistencia a la insulina, dislipidemia y otros cambios metabólicos

El benceno está asociado con la resistencia a la insulina y estrés oxidativo en adultos mayores, adolescentes, niños y modelos experimentales. En un estudio en 86 niños y adolescentes, de 6 a 18 años, se observó asociación significativa entre la exposición a benceno y resistencia a la insulina, aumento de glucosa sérica e insulina en ayunas, benceno urinario metabolito, ácido trans, trans-mucónico y marcadores de estrés oxidativo (Amin, 2018). Similarmente, se observó que ratones de la cepa C57BL/6 expuestos a benceno volátil (50 ppm × 6 h/al día/ 6 semanas) desarrollaron intolerancia a la insulina y la glucosa acompañado de aumento en el estrés oxidativo y fosforilación de Nf- κ b además de presentar niveles más bajos de fosforilación de tirosina (Teras, 2019). En ratas de laboratorio hay cambios metabólicos que favorecen la gluconeogénesis (Sharпова, 2020). Molecularmente, el ácido mucónico, principal metabolito relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, junto con los ROS y los radicales libres generan un estado de estrés oxidativo dañino para las células β pancreáticas. Además, la acción de las enzimas antioxidantes se inhibe, aumentando así la predisposición a desarrollar resistencia a la insulina y dislipidemia (Amin, 2018; Bahadar, 2015; Mogel, 2011). En ratas Wistar se demostró que tras la administración oral de agua con pequeñas dosis de benceno se produce cambios metabólicos como disminución en la concentración de albúmina, urea y ácido úrico, además induce alteraciones en la reabsorción renal, enterocítica y función hepática (Debarba, 2020).

Estos hallazgos muestran la posible contribución de la exposición persistente al benceno ambiental puede ser un contribuyente no reconocido hasta ahora a las epidemias humanas mundiales de diabetes y enfermedades cardiovasculares.

2.4.3 Sistema endócrino

El benceno es uno de los agentes objetivo en el Programa de detección de disruptores endocrinos de la agencia de protección ambiental de Estados Unidos (USEPA). Mihaich en el 2018 realizó una revisión sistemática sobre los posibles efectos de este hidrocarburo en el sistema endocrino buscando efecto sobre cualquiera de las vías de estrógenos, andrógenos, tiroideas y esteroides y no se observó actividad endocrina por estas vías (Zunino, 2019). Sin embargo, el benceno puede inhibir fármacos utilizados en el tratamiento del sistema endocrino, como por ejemplo el octreótido de somatostatina (OCT) el cual es utilizado en los adenomas hipofisarios secretores de hormona de crecimiento. Además, reduce la proteína de dedo de zinc (ZAC1), molécula importante en la vía de señalización de la somatostatina al reducir el ZAC1, el OCT pierde efectividad (Sharпова, 2020).

2.4.4 Sistema Neurológico

A la fecha no es claro si la exposición al benceno es neurotóxica, ya que existen estudios contradictorios. Por un lado, se afirma que el aumento de la concentración de benceno en sangre tiene efecto neuroactivo ya que el 49% de una población de 690 residentes del estado del Golfo, se asocia con mayor prevalencia de síntomas del sistema nervioso central y periférico (Sun, 2016; Snyder, 1993). En contraparte, otro estudio de 210 trabajadores de empresas de pintura y barnizado de muebles describen niveles altos de benceno en sangre (6,95:1,64 veces mayores en comparación con los trabajadores de áreas menos expuestas) pero, no se encuentran efectos

neurológicos, sin embargo, se describe mayor frecuencia de dolor de espalda, alergias y asma (Snyder, 1993; Fenga, 2016).

2.4.5 Alteraciones genéticas, citogenéticas y metabólicas

Alteraciones genéticas, citogenéticas y metabólicas: Los metabolitos altamente reactivos terminan afectando sistemas metabólicos, enzimáticos, o genéticos incluso epigenéticos como es la unión del benceno reactivo y metabolitos al DNA, daño oxidativo al ADN e inhibición de la topoisomerasa-IIa. Además, los metabolitos del benceno como HQ, 1,4-BQ y catecol pueden unirse covalentemente al DNA y a las proteínas, lo que provoca estrés oxidativo en la célula y posteriormente ROS lo que causa daño al ADN. La topoisomerasa IIa, enzima nuclear involucrada en el proceso de replicación y recombinación cromosómica, se inhibe cuando se expone a metabolitos de benceno, lo que causa rotura en la cadena de DNA. Esto da lugar a la recombinación mitótica, translocación y aneuploidía cromosómicas. Finalmente, la falla en el mecanismo de reparación celular por el daño del ADN eventualmente resultará en carcinogenicidad (Dewi, 2020).

2.4.6 Cambios epigenéticos

La exposición a este solvente puede producir cambios epigenéticos, los cuales se asocian con mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades. Mientras que otros estudios han examinado la metilación del DNA, pocos han considerado los efectos de los contaminantes ambientales sobre las modificaciones de histonas y los miARN. Se requieren más investigaciones para evaluar los mecanismos mediante los cuales los productos químicos ambientales pueden modular el entorno celular epigenético. Es importante mejorar el conocimiento actual sobre los efectos de la exposición al benceno y las alteraciones epigenéticas asociadas a varias enfermedades. Es probable que la mayor elucidación de los mecanismos por los cuales el benceno altera la expresión génica mejore la comprensión del potencial tóxico de los nuevos contaminantes ambientales e identifique medidas preventivas más apropiadas (Fenga, 2016; Haro-García, 2012).

2.5 Benceno y Leucemia

La leucemia es una neoplasia maligna que representa el 2% de los cánceres a nivel mundial, se origina en células precursoras mieloides o del tejido linfóide y genera inversión en la proporción entre eritrocitos y leucocitos. No todas las causas de leucemia se conocen, aunque se les atribuye a factores como la predisposición genética, como ocurre en el 90 % de los pacientes con esta enfermedad quienes portan la Translocación 9;22, donde el gen de fusión resultante BCR-ABL codifica una proteína nueva que permite que las células afectadas eviten las señales reguladoras que controlan el crecimiento y diferenciación celulares normales y experimentan transformación maligna para convertirse en células leucémicas. En el caso del Síndrome de Down, neurofibromatosis o anemia de Fanconi, que tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia por la predisposición, pero se desconocen los mecanismos moleculares por lo que desarrollan esta patología. Así mismo otros factores que puede desencadenar leucemia es el uso de antineoplásicos, la exposición a radiación y a múltiples sustancias principalmente de origen laboral, entre estas sustancias la asociación con el benceno está bien establecida (Lu, 2020). Como lo demostró un estudio realizado en Brasil donde se demostró que la tasa de mortalidad media anual en trabajadores expuestos a benceno fue por mucho superior (4,5/100.000) a la estimada para los trabajadores no expuestos (2,6/100.000), lo que corresponde a una razón de tasa de mortalidad MRR = 1,7 (Moura-Corrêa, 2023).

Por su parte, la evidencia publicada sobre la asociación entre la exposición al benceno y los cánceres del sistema linfático y hematopoyético se revisó por última vez en IARC Monographs Volume 100F (IARC, 2018), donde se mantiene que existe suficiente evidencia en humanos para la leucemia mieloide aguda (LMA) / leucemia aguda no linfocítica (ANLL) y evidencia limitada para la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia linfocítica crónica (LLC), el mieloma

múltiple (MM) y el linfoma no Hodgkin (NHL), incluso se muestran evidencias de asociación para otros tipos de cáncer (Lide, 2018).

Sin embargo, los mecanismos por los cuales el benceno induce leucemia no están esclarecidos de tal manera que se muestran algunos avances sobre este aspecto:

2.5.1 Biotransformación del benceno

Es un proceso necesario para que aparezcan los metabolitos tóxicos, de los cuales solo unos pocos pueden afectar la hematopoyesis, como por ejemplo el t-muconaldehído, 1,4-benzoquinona (BQ), catecol e hidroquinona (Lu, 2020).

2.5.2 Hematotóxicidad

El primer cambio que ocurre en la fórmula roja (FR) es la disminución de la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM) y la presencia de macrocitos lo que se refleja en el hecho de que la serie roja produce eritropenia, macrocitos y disminución de HCM y por consiguiente el desarrollo de anemia (Haro-García, 2012). El benceno afecta al desarrollo y a la función de las células hematopoyéticas.

2.5.3 Alteraciones en las vías de señalización celular

Este tipo de alteraciones tras exposición al benceno con frecuencia conducen a cáncer, como por ejemplo en la proteína supresora de tumor P53, o en la vía Wingless la cual está implicada en el desarrollo embrionario, pero que también se encuentra incrementada en células humanas con Leucemia linfoblástica crónica (CLL) y incluso está relacionada con el desarrollo de distintos tipos de cáncer, entre los que está la leucemia. Además, tras la exposición de benceno en modelo murino, aumenta significativamente la expresión de micro-RNA el cual está presente en vías de señalización cancerígenas. La exposición al benceno en células hematopoyéticas humanas ocasiona disminución en la vía de señalización NOTCH, la cual es un sistema de señalización celular altamente conservado en animales, con el cometido principal de controlar los destinos celulares mediante la amplificación y consolidación de diferencias entre células adyacentes, y que está relacionada con la inhibición de la diferenciación y mantenimiento de la potencia en células hematopoyéticas (Lu, 2020). Por otro lado, el término "Hedgehog"(Hh) se refiere a una familia de factores paracrinos utilizados en el embrión en desarrollo para establecer límites de tejidos y tipos celulares, no obstante, además de su papel en el patrón y crecimiento embrionario, la vía de señalización de Hh también participa en la regulación de la proliferación de células madre en adultos, lo que implica que la activación ectópica puede llevar a la carcinogénesis (Cooper & Hausman, 2016). La primera observación de que Hh está relacionado con el cáncer surgió del descubrimiento de que las mutaciones en el gen PTCH1, que codifica un homólogo mamífero de Patched, resultan en el síndrome de Gorlin, en el cual las personas afectadas tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinomas de células basales (BCCs), meduloblastomas y otras anomalías del desarrollo (Lu, 2020).

2.5.4 Genotoxicidad y epigenética

Este efecto ocurre través de múltiples modos de acción especialmente en las células madre hematopoyéticas (CMH), los daños incluyen inducción de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas, micronúcleos, micro-RNA y alteraciones epigenéticas, lo que conduce a la modificación genética y epigenética de las células madre y la probable carcinogénesis (Dewi, 2020). Entonces las alteraciones epigenéticas adquiridas pueden participar en la leucemogénesis del benceno, ya que el benceno puede afectar a los receptores nucleares y provocar alteraciones post-transcripcionales a nivel de proteínas, lo que afecta la función de proteínas reguladoras, incluyendo oncoproteínas y proteínas supresoras de tumores. La hipometilación del DNA se correlaciona con la estimulación de oncogenes, mientras que la hipermetilación de las islas CpG en las regiones promotoras de genes supresores de tumores específicos inhibe su transcripción y estimula el inicio de tumores. El descubrimiento de los

sistemas de inducción epigenética de los tumores hematológicos causados por el benceno ha permitido la posibilidad de trabajar con intervenciones farmacológicas capaces de detener o revertir los efectos negativos del benceno (Spatari, 2021)

2.5.5 Inflamación crónica por citocinas proinflamatorias

Un mecanismo potencial de carcinogénesis inducida por benceno se basa en el vínculo entre la inflamación crónica y la producción de citocinas proinflamatorias, las que generalmente son consideradas benéficas ya que estimulan al sistema inmunológico para que responda a los invasores extraños. Una vez que se elimina la infección, se detiene la producción de citocinas proinflamatorias. En el caso de la exposición al benceno, este actúa como un disparador inflamatorio que permite que la señal del activador de la cascada de citocinas permanezca en el modo "encendido", lo que da como resultado la producción persistente de citocinas. Las citocinas proinflamatorias resultantes que se producen atraen a los neutrófilos, que son actores clave en la producción de especies reactivas de oxígeno, que son cancerígenas en altas concentraciones. Además, las citocinas inducen a las metaloproteinasas de la matriz a degradar las matrices extracelulares y las moléculas de adhesión para facilitar la liberación y propagación de las células tumorales. El resultado es la promoción de la invasión tumoral. En el caso del benceno, los individuos expuestos crónicamente experimentan una respuesta inflamatoria prolongada que desregula la producción de citocinas y conduce al influjo de células inflamatorias. Las células normales se dañan posteriormente, lo que agrava la destrucción de los tejidos (Guo, 2020).

2.5.6 Citocinas TNF- α

Por otra parte, está demostrado que esta *citocina* es altamente inflamatoria, se induce en respuesta a la exposición al benceno, y se detecta con frecuencia en cánceres humanos como un promotor tumoral endógeno. El vínculo molecular crítico entre el TNF- α y la promoción tumoral es la activación de la vía NF- κ B, que se ha sugerido como crucial para la conversión maligna (Guo, 2020).

2.5.7 Células T CD4 +

Además, la inmunovigilancia reducida podría ser otro mecanismo de promoción del cáncer inducido por benceno, está claro que las células T CD4 + son críticas para detectar y controlar los primeros signos de cáncer, y en organismos expuestos al benceno la activación y expansión celular esta disminuida (Guo, 2020).

3.- CONCLUSIÓN

El benceno es un hidrocarburo y por ello es hidrosoluble con alta facilidad para penetrar a través de pulmones, tubo digestivo y piel. Se acumula transitoriamente en médula y tejido graso y metaboliza en el hígado, paso determinante para alcanzar su máximo potencial tóxico, genotóxico y epigenético. Se encuentra comúnmente en el medio ambiente, especialmente en el humo del tabaco y ambiente laboral industrial. Los efectos a la salud pueden ser graves y varían según el nivel y la duración de la exposición. Y aunque la exposición continua afecta a los sistemas inmune y nervioso, es más frecuente y grave la mielosupresión y el aumento de riesgo de desarrollar cáncer, especialmente la LMA y síndrome mielodisplásico. Sin embargo, el efecto más claro y mejor estudiado es la inducción de leucemia, no obstante, los mecanismos de este efecto no están claros, pero se le atribuye a la conjunción de varios factores entre ellos la alteración de la señalización de las rutas hematopoyéticas, inhibición de la defensa antitumoral, inducción de aberraciones cromosómicas y modificación del epigenoma. En este sentido algunos posibles mecanismos del papel del benceno en el desarrollo de los tumores hematológicos pueden ser el genotóxico, estrés oxidativo, inflamación y la inmunosupresión. Aunque, las evidencias señalan que las alteraciones al epigenoma podrían estar jugando un papel fundamental en la leucemogénesis, mediante la afección de receptores, alteración post-transcripcional de proteínas reguladoras, como oncoproteínas y supresoras de tumores. O por hipometilación del DNA la cual se correlaciona con la estimulación de oncogenes o la hipermetilación de islas CpG en

región promotor de genes supresores de tumores, lo que inhibe su transcripción y estimula el inicio de tumores. Cabe señalar que el descubrimiento de los sistemas de inducción epigenética de los tumores hematológicos causados por el benceno abre la posibilidad desarrollar tratamientos más efectivos en el tratamiento de las leucemias. Por ello, la evaluación y las contracciones de benceno sobre todo en zonas de alto riesgo debería de ser una prioridad de la salud laboral y la salud pública; se deberían de dirigir esfuerzos permanentes para evitar la exposición crónica mediante el desarrollo de campañas de sensibilización hacia el cumplimiento de los reglamentos, el uso de equipos protectores y limitar, en la medida de lo posible, la emisión del benceno en sitios de trabajo y el medio ambiente.

AGRADECIMIENTOS

A CONAHCYT - Programa Estancia posdoctoral por México 2023, Modalidad Académica (Registro: 19104). A la Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG), por las facilidades por el periodo sabático. A la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) por todas las facilidades y el apoyo recibido por estancia posdoctoral. A la Asociación Científica de Genética y Toxicología (ACGT) por el apoyo otorgado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

BSU: Concibió la idea y elaboración del primer borrador del manuscrito

LFGJ: Investigación bibliográfica, elaboración y revisión del primer borrador

CALR: Investigación bibliográfica, elaboración y revisión del primer borrador

CLGS: Investigación bibliográfica

KGMP: Investigación bibliográfica

OTB: Revisión del primer borrador, seguimiento del proceso de evaluación, así como la elaboración y revisión la versión final.

REFERENCIAS

- Abplanalp, W.T. (2016). Cardiovascular and hematopoietic responses to volatile benzene exposure. *Electronic Theses and Dissertations*. 2508. 2016. <https://doi.org/10.18297/etd/2508>.
- Abplanalp, W.T., Wickramasinghe, N.S., Sithu, S.D., Conklin, D.J., Xie, Z., Bhatnagar, A., Srivastava, S., & O'Toole, T.E. (2019). Benzene exposure induces insulin resistance in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 167(2), 426–437. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy252>.
- Abplanalp, W., DeJarnett, N., Riggs, D.W., Conklin, D.J., McCracken, J.P., Srivastava, S., Xie, Z., Rai, S., Bhatnagar, A., & O'Toole, T.E. (2017). Benzene exposure is associated with cardiovascular disease risk. *PloS One*, 12(9), e0183602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183602>.
- Amin, M.M., Rafiei, N., Poursafa, P., Ebrahimpour, K., Mozafarian, N., Shoshtari-Yeganeh, B., Hashemi, M., & Kelishadi, R. (2018). Association of benzene exposure with insulin resistance, SOD, and MDA as markers of oxidative stress in children and adolescents. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(34), 34046–34052. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3354-7>.
- Bahadar, H., Maqbool, F., Mostafalou, S., Baeri, M., Rahimifard, M., Navaei-Nigjeh, M., & Abdollahi, M. (2015). Assessment of benzene induced oxidative impairment in rat isolated pancreatic islets and effect on insulin secretion. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(3), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.e tap.2015.04.010>.
- Bowen, S.E., & Hannigan, J.H. (2013). Binge toluene exposure in pregnancy and pre-weaning developmental consequences in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 38, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.04.002>.

- Cooper, G.M., & Hausman, R.E. (2016). *The cell: A molecular approach* (7th ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc.
- D'Andrea, M.A., & Reddy, G.K. (2018). Health Risks Associated with benzene exposure in children: A Systematic Review. *Global Pediatric Health*, 5, 2333794X18789275. <https://doi.org/10.1177/2333794X18789275>.
- Debarba, L.K., Mulka, A., Lima, J., Didyuk, O., Fakhoury, P., Koshko, L., Awada, A.A., Zhang, K., Klueh, U., & Sadagurski, M. (2020). Acarbose protects from central and peripheral metabolic imbalance induced by benzene exposure. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 87–99. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.073>.
- Dewi, R., Hamid, Z.A., Rajab, N.F., Shuib, S., & Razak, S.A. (2020). Genetic, epigenetic, and lineage-directed mechanisms in benzene-induced malignancies and hematotoxicity targeting hematopoietic stem cells niche. *Human & Experimental Toxicology*, 39(5), 577–595. <https://doi.org/10.1177/0960327119895570>.
- Everson, F., De Boever, P., Nawrot, T.S., Goswami, N., Mthethwa, M., Webster, I., Martens, D.S., Mashele, N., Charania, S., Kamau, F., & Strijdom, H. (2019). Personal no2 and volatile organic compounds exposure levels are associated with markers of cardiovascular risk in women in the cape town region of South Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(13), 2284. <https://doi.org/10.3390/ijerph16132284>.
- Fenga, C., Gangemi, S., & Costa, C. (2016). Benzene exposure is associated with epigenetic changes (Review). *Molecular Medicine Reports*, 13(4), 3401–3405. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4955>.
- French, J.E., Gatti, D.M., Morgan, D.L., Kissling, G.E., Shockley, K.R., Knudsen, G.A., Shepard, K.G., Price, H.C., King, D., Witt, K.L., Pedersen, L.C., Munger, S.C., Svenson, K.L., & Churchill, G.A. (2015). Diversity outbred mice identify population-based exposure thresholds and genetic factors that influence benzene-induced genotoxicity. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 237–245. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408202>.
- Guo, H., Ahn, S., & Zhang, L. (2020). Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: a systematic review. Occupational and environmental medicine, oemed-2020-106517. *Advance Online Publication*. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106517>.
- Haro-García, L., Vélez-Zamora, N., Aguilar-Madrid, G., Guerrero-Rivera, S., Sánchez-Escalante, V., Muñoz, S., Mezones-Holguín, E., & Juárez-Pérez, C. (2012). Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno- tolueno-xileno (btx) en una fábrica de pinturas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 29(2), 181–187.
- 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>.
- Holmes, T.H., & Winn, L.M. (2019). DNA damage and perturbed topoisomerase *ii*a as a target of 1,4-benzoquinone toxicity in murine fetal liver cells. *Toxicological Sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, kzf158. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kzf158>.
- Lide, D., O'Nei, I.M. (2018). Benzene IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans *IARC Monographs*;120.
- Lu, P., Shahbaz, S., & Winn, L.M. (2020). Benzene and its effects on cell signaling pathways related to hematopoiesis and leukemia. *Journal Of Applied Toxicology: JAT*, 40(8), 1018–1032. <https://doi.org/10.1002/jat.3961>.
- Mihaich, E.M., & Borgert, C.J. (2018). Hypothesis-driven weight-of-evidence analysis for the endocrine disruption potential of benzene. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*, 100, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.09.027>.
- Mögel, I., Baumann, S., Böhme, A., Kohajda, T., von Bergen, M., Simon, J. C., & Lehmann, I. (2011). The aromatic volatile organic compounds toluene, benzene and styrene induce COX-2 and prostaglandins in human lung epithelial cells via oxidative stress and p38 MAPK activation. *Toxicology*, 289(1), 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.07.006>.
- Moura-Corrêa, M.J.(2023). Leukemia Mortality among Benzene-Exposed Workers in Brazil (2006-2011) (2023). *Int J Environ Res Public Health*. 7;20(13):6314. <https://doi.org/10.3390/ijerph20136314>
- Ochoa-Martínez, Á.C., Pelallo-Martínez, N.A., Ruiz-Vera, T., Ramos-Delgado, N.A., Alonso-Segura, D., & Gaspar-Ramírez, O. (2018). Exposición a benceno en una población infantil

- urbana del noreste de México. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 34(3), 541-546. <https://doi.org/10.20937/rica.2018.34.03.15>.
- Rodríguez, M., Fernández, Y., Sarmiento, A., Ágreda, O., Bello, M., & Pieters, M. (2014). Ácido hipúrico y efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa de calzados. *Gaceta Médica Caracas*, 122(3), 219-225.
- Scarselli, A., Corfiati, M., Di Marzio, D., Marinaccio, A., & Iavicoli, S. (2018). Gender differences in occupational exposure to carcinogens among Italian workers. *BMC Public Health*, 18(1), 413. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5332-x>.
- Sharapova N.V, Krasikov S.I, Petrova A.A, & Boev V.M. (2020). Risk assessment metabolic disorders by prolonged exposure to low doses of benzene. *Systematic Review Pharmacy*. 11(6), 420-424. <https://DOI.org/10.31838/srp.2020.6.67>.
- Snyder, R., & Hedli, C.C. (1996). An overview of benzene metabolism. *Environmental Health Perspectives*, 104 Suppl 6(Suppl 6), 1165–1171. <https://doi.org/10.1289/ehp.961041165>.
- Snyder, R., Witz, G., & Goldstein, B.D. (1993). The toxicology of benzene. *Environmental Health Perspectives*, 100, 293–306. <https://doi.org/10.1289/ehp.93100293>.
- Son, M.Y., Deng, C.X., Hoeijmakers, J.H., Rebel, V.I., & Hasty, P. (2016). A mechanism for 1,4-Benzoquinone-induced genotoxicity. *Oncotarget*, 7(29), 46433–46447. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10184>.
- Spatari, G., Allegra, A., Carrieri, M., Pioggia, G., & Gangemi, S. (2021). Epigenetic effects of benzene in hematologic neoplasms: the altered gene expression. *Cancers (Basel)*. 14;13(10):2392. doi: 10.3390/cancers13102392.
- Sun, R., Cao, M., Zhang, J., Yang, W., Wei, H., Meng, X., Yin, L., & Pu, Y. (2016). benzene exposure alters expression of enzymes involved in fatty acid β -oxidation in male C3H/He mice. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(11), 1068. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111068>.
- Teras, L.R., Diver, W.R., Deubler, E.L., Krewski, D., Flowers, C.R., Switchenko, J.M., & Gapstur, S.M. (2019). Residential ambient benzene exposure in the United States and subsequent risk of hematologic malignancies. *International Journal of Cancer*, 145(10), 2647–2660. <https://doi.org/10.1002/ijc.32202>.
- Werder, E.J., Engel, L.S., Blair, A., Kwok, R.K., McGrath, J.A., & Sandler, D.P. (2019). Blood BTEX levels and neurologic symptoms in Gulf states residents. *Environmental Research*, 175, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.004>.
- Zhao, J., Sui, P., Wu, B., Chen, A., Lu, Y., Hou, F., Cheng, X., Cui, S., Song, J., Huang, G., Xing, C., & Wang, Q.F. (2021). Benzene induces rapid leukemic transformation after prolonged hematotoxicity in a murine model. *Leukemia*, 35(2), 595–600. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0894-x>.
- Zunino, V., Catalano, M.G., Zenga, F., Penner, F., Maletta, F., Valerio, F., Rinella, L., Arvat, E., & Fortunati, N. (2019). Benzene affects the response to octreotide treatment of growth hormone secreting pituitary adenoma cells. *Environmental Research*, 173, 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.007>