



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Alteraciones en el perfil hematológico en personas expuestas a benceno de forma ocupacional y ambiental

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Jonnathan Fabián Calle Cárdenas

CI: 0150058840

Correo electrónico: jonnathancalle_97@hotmail.com

Roger Stiven Salazar Vidal

CI: 1105653255

Correo electrónico: roger.salazarv17@gmail.com

Tutora:

Dra. Ruth Eugenia Rosas Castro Mgt.

CI: 010159875-3

Asesora:

Ing. Susana Andrade Tenesaca, PhD.

CI: 0103475521

Cuenca, Ecuador

25 de Octubre del 2021



Resumen:

El benceno es una sustancia química tóxica para el ser humano, proveniente de fuentes naturales e industriales, que ha provocado alteraciones hematológicas en personas expuestas, por este motivo, se llevó a cabo una extracción de información de artículos con reportes de exposición, que especifiquen sus valores hematológicos, concentración a nivel sanguíneo, ambiental y urinario, y métodos de determinación de biomarcadores de exposición, en personas adultas expuestas de forma ocupacional y/o ambiental, en artículos publicados mundialmente desde enero de 2010 hasta enero de 2021. El diseño metodológico correspondió a una revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa, empleándose las fases de búsqueda, extracción y evaluación, síntesis y análisis, siendo sus resultados analizados estadísticamente a través del software SPSS. En los resultados obtenidos se evidenció un reporte mayoritario de la población sin alteraciones sanguíneas con el 60%, sin embargo, el 40% de artículos sí reportaron alteraciones, siendo las principales, la anemia, leucopenia, eritropenia y trombocitopenia, provenientes de fuentes industriales como petroleras y gasolineras, con predominio de países como China y Egipto. Además, se determinó una asociación media entre los años de exposición y la aparición de alteraciones sanguíneas, no obstante, se estableció una correlación inversa entre los años de exposición y la afección a nivel plaquetario. Finalmente, la presente investigación sirve de aporte para los industriales y trabajadores que están en constante exposición al benceno sobre el uso indispensable de los equipos de protección personal, la importancia de la determinación de biomarcadores de exposición y de esta forma evitar las alteraciones anteriormente descritas.

Palabras claves: Benceno. Exposición. Laboral. Ambiental. Hematológicas. Anemia. Leucopenia. Eritropenia. Trombocitopenia. Biomarcadores.



Abstrac:

Benzene is a toxic chemical for humans, coming from sources natural and industrial, which has caused hematological alterations in people exposed, for this reason, an information extraction was carried out from articles with exposure reports, specifying their hematological values, concentration at blood, environmental and urinary level, and methods for determining biomarkers of exposure, in adults exposed occupationally and/or environmentally, in articles published worldwide from January 2010 to January 2021. The design methodological corresponded to a systematized bibliographic review of a narrative type, using the search, extraction and evaluation, synthesis and analysis phases, being their results statistically analyzed through SPSS software. In the results obtained, a majority report of the population without blood alterations was evidenced with 60%, however, 40% of articles did report alterations, being the main, anemia, leukopenia, erythropenia and thrombocytopenia, from sources industries such as oil companies and gas stations, with a predominance of countries such as China and Egypt. In addition, a mean association was determined between the years of exposure and the appearance of blood disorders, however, an inverse correlation was established between years of exposure and platelet level disease. Finally, the present Research serves as a contribution to industrialists and workers who are constantly exposure to benzene on the essential use of personal protective equipment, the importance of determining exposure biomarkers and thus avoiding the alterations described above.

Key words: Benzene. Exposure. Occupational. Environmental. Hematological. Anemia. Leukopenia. Erythropenia. Thrombocytopenia. Biomarkers.



INDICE GENERAL

CLAÚSULAS.....	8
DEDICATORIA	12
INTRODUCCIÓN.....	16
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos	19
CAPITULO I. MARCO TEÓRICO.....	20
1.1. Generalidades.....	20
1.2. Fuentes de exposición	21
1.2.1. Petróleo.....	22
1.2.2. Gasolina.....	22
1.2.3. Incendios	23
1.2.4. Pintura	23
1.2.5. Tabaco	24
1.3. Toxicocinética.....	25
1.3.1. Absorción y distribución.....	25
1.3.2. Metabolismo y eliminación	25
1.4. Toxicodinamia	27
1.5. Acción del benceno a nivel sanguíneo.....	28
1.5.1. Hematopoyesis	28
1.5.2. Neoplasias hematopoyéticas ocasionadas por Benceno.....	29
1.5.2.1. Leucemia Mieloide Aguda	29
1.5.2.2. Anemia Aplásica	29
1.5.2.3. Síndrome Mielodisplásico	30
1.6. Trastornos hematopoyéticos.....	31
1.6.1. Estrés oxidativo	31
1.6.2. Peroxidación lipídica	34
1.6.3. Alteración a nivel de los principales linajes celulares.....	35
1.6.4. Leucemia	36
1.7. Genotoxicidad.....	37
1.7.1. Inhibición de la Topoisomerasa II.....	37



1.7.2. Alteraciones de vía JAK/STAT	38
1.7.3. Hipometilación.....	38
1.7.4. Ruptura de las hebras	39
1.8. Efectos de la intoxicación aguda y crónica	39
1.9. Medidas preventivas	41
1.10. Tratamiento.....	43
1.11. Determinación de benceno	44
1.11.1.1. Muestra ambiental	45
1.11.1.2. Aire exhalado	45
1.11.1.3. Sangre	46
1.11.1.4. Orina	46
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	47
CAPÍTULO III. RESULTADOS	59
DISCUSIÓN.....	72
CONCLUSIONES.....	76
RECOMENDACIONES.....	77
BIBLIOGRAFÍA	78
ANEXOS.....	97



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Propiedades físicas y químicas del benceno</i>	22
Tabla 2. <i>Toxicidad aguda del benceno y los efectos sobre la salud</i>	41
Tabla 3. <i>Toxicidad crónica del benceno y los efectos sobre la salud</i>	37
Tabla 4. <i>Exámenes recomendados para trabajadores expuestos a Benceno</i>	42
Tabla 5. <i>Etapa de faceteo</i>	49
Tabla 6. <i>Etapa de derivación</i>	50
Tabla 7. <i>Matriz de banco de documentos</i>	53
Tabla 8. <i>Matriz de análisis</i>	56
Tabla 9. <i>Resultados de búsqueda en base de datos Scopus</i>	60



INDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Metabolismo del benceno</i>	28
Figura 2. <i>Reacción de Haber-Weiss y la reacción de Fenton</i>	32
Figura 3. <i>Metabolismo del fenol</i>	33
Figura 4. <i>Reacciones de formación de TGB</i>	34
Figura 5. <i>Peroxidación lipídica</i>	36
Figura 6. <i>Cromatógrafo de gases</i>	46
Figura 7. <i>Matriz prisma de búsqueda</i>	61
Figura 8. <i>Nacionalidades de la población de estudio</i>	62
Figura 9. <i>Principales bases de datos en la recopilación de artículos</i>	63
Figura 10. <i>Nacionalidad de la población con reporte de alteraciones hematológicas</i>	66
Figura 11. <i>Nacionalidad de la población con alteraciones hematológicas</i>	68
Figura 12. <i>Representación gráfica de la variación en la concentración de leucocitos en función a los años de exposición</i>	69
Figura 13. <i>Representación gráfica de la variación en la concentración de eritrocitos en función a los años de exposición</i>	70
Figura 14. <i>Representación gráfica de la variación en la concentración de plaquetas en función a los años de exposición</i>	70
Figura 15. <i>Representación gráfica de la variación en la concentración de hemoglobina en función a los años de exposición</i>	71
Figura 16. <i>Correlación de Pearson, programa SPSS</i>	72



INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. <i>Codificación de artículos</i>	99
Anexo 2. <i>Matriz de banco de documentos</i>	101
Anexo 3. <i>Plantilla de validación de CEBMa para estudios de casos y controles</i>	103
Anexo 4. <i>Plantilla de validación de CEBMa para estudios transversales</i>	104
Anexo 5. <i>Plantilla de validación de CEBMa para estudios de Cohorte</i>	105
Anexo 6. <i>Matriz de análisis</i>	106
Anexo 7. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos Microsoft Academic</i>	109
Anexo 8. <i>Resultados de búsqueda en base de datos DOAJ</i>	110
Anexo 9. <i>Resultados de búsqueda en base de datos ScienceDirect</i>	111
Anexo 10. <i>Resultados de búsqueda en base de datos Redalyc</i>	112
Anexo 11. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos PubMed</i>	113
Anexo 12. <i>Resultados de búsqueda en base de datos Dialnet</i>	114
Anexo 13. <i>Resultados de búsqueda en base de datos Web of Science</i>	115
Anexo 14. <i>Resultados de búsqueda en base de datos Springer</i>	116
Anexo 15. <i>Resultados de búsqueda en base de datos Wiley Online Library</i>	117
Anexo 16. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos EconPapers</i>	118
Anexo 17. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos Elsevier</i>	119
Anexo 18. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos Google Scholar</i>	120
Anexo 19. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos BioMedCentral</i>	121
Anexo 20. <i>Resultados de búsqueda en la base de datos MedlinePlus</i>	122
Anexo 21. <i>Resultados de búsqueda en la base de Revistas Científicas Complutenses</i>	123
Anexo 22. <i>Guía Framework ReSiste- CHS</i>	124
Anexo 23. <i>Script SPSS</i>	139
Anexo 24. <i>Artículos recuperados y duplicados entre base de datos</i>	140



CLAÚSULAS

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Jonnathan Fabián Calle Cárdenas en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Alteraciones en el perfil hematológico en personas expuestas a benceno de forma ocupacional y ambiental”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de Octubre del 2021

Jonnathan Fabián Calle Cárdenas

C.I: 0150058840



Cláusula de Propiedad Intelectual

Jonnathan Fabián Calle Cárdenas, autor del trabajo de titulación “Alteraciones en el perfil hematológico en personas expuestas a benceno de forma ocupacional y ambiental”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 25 de Octubre del 2021

Jonnathan Fabián Calle Cárdenas

C.I: 0150058840



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
Institucional

Roger Stiven Salazar Vidal, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Alteraciones en el perfil hematológico en personas expuestas a benceno de forma ocupacional y ambiental”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de Octubre del 2021

Roger Stiven Salazar Vidal

C.I: 1105653255



Cláusula de Propiedad Intelectual

Roger Stiven Salazar Vidal, autor del trabajo de titulación “Alteraciones en el perfil hematológico en personas expuestas a benceno de forma ocupacional y ambiental”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 25 de Octubre del 2021

Roger Stiven Salazar Vidal

C.I: 1105653255



DEDICATORIA

A toda mi familia y amigos, especialmente a mis padres y abuelita, quienes han sido pilares fundamentales en el desarrollo de mi vida profesional, inculcándome valores y las bases de responsabilidad, convicción y el deseo de superación, siendo ellos el soporte y la fuerza que siempre estuvo ahí apoyando e impulsando cada una de mis decisiones.

Jonnathan Fabián Calle Cárdenas

Dedico el presente trabajo a mis padres, Jorge y Marianita, quienes con su arduo esfuerzo lograron que me realice como un buen ser humano y profesional. A mis hermanos, Odalys y Jordy, por su incansable apoyo y motivación en el proceso de mi formación académica. A mis abuelitos, Salomón, Adelaida; César, Gloria, quienes con sus oraciones y consejos me impulsaron a superarme cada día. A mis tíos, Jorge y Carmen, quienes me motivaron a estudiar esta carrera y fueron un pilar fundamental en todo este trayecto. A mi querida Paola, por su cariño y palabras de aliento en los momentos más difíciles de mi vida. A todos mis amigos y demás familiares que de una u otra manera formaron parte de esta bonita etapa.

Roger Stiven Salazar Vidal



AGRADECIMIENTOS

Nuestra gratitud va dirigida hacia todas las personas que de una u otra manera contribuyeron a nuestra formación como profesionales durante la trayectoria universitaria.

En primer lugar, un profundo agradecimiento a nuestra tutora, la Dra. Ruth Rosas Castro Mgt, que fue la persona que confió en nosotros y dio apertura al desarrollo del presente trabajo, por su tiempo, consejos, ayuda y respaldo en la realización del trabajo de titulación.

Así mismo, nuestro más sincero agradecimiento a nuestra asesora, la Ing. Susana Andrade Tenesaca PhD, quien fue la persona que nos encaminó a elegir un diseño de trabajo acorde a los parámetros de titulación, una mejor interpretación de los resultados y sobre todo por brindarnos su valioso tiempo de manera constante, constituyendo así un pilar fundamental en el desarrollo de nuestro trabajo de titulación.



ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

CMP: Concentración máxima permisible

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

USEPA: Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

SCOEL: Comité Científico de Límites de Exposición Ocupacional

TWA: Promedio ponderado en el tiempo

STEL: Límite de exposición a corto plazo

EPA: Agencia de Protección Ambiental

INEN: Instituto Ecuatoriano de Normalización

MPO: Mieloperoxidasa

HQ: Hidroquinona

BQ: 1,4 Benzoquinona

GST: Glutación-s-transferasa

S-PMA: Ácido S-fenilmercaptúrico

SULT: Sulfotransferasas

UGT: UDP-glucuronosil transferasas

HSC: Células madre hematopoyéticas

LSC: Células madre leucémicas

VCM: Volumen corpuscular medio

NQO1: Quinona oxidoreductasa 1

SMD: Síndromes mielodisplásicos

SMDp: Síndromes mielodisplásicos primarios

SMDs: Síndromes mielodisplásicos secundarios

ROS: Especies reactivas de oxígeno

GSH: Glutación

GS•: Radical tiilo



O₂: Oxígeno

O₂-•: Radical superóxido

TGB: 1, 2, 4-trihidroxibenzotrihidroxi-5-glutatiónil-benceno

PHE/HQ: Fenol/hidroquinona

MDA: Malondialdehído

TCA: Ácido tricarbóxico

4HNE: 4-hidroxinonal

PTPN2: Proteína tirosina fosfatasa de células T

DNMT: ADN metiltransferasa

SAM: S- adenosil- L- metionina

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia

NIOSH/MSHA: National Institute Occupational Safety and Health/Mine Safety and Health Administration

ECG: Electrocardiograma

GC: Cromatografía de gases

FID: Ionización de flama

ECD: Captura electrónica

SM: Espectrómetro de masas

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

SPMA: Ácido S-fenilmercaptúrico



INTRODUCCIÓN

El benceno es un constituyente natural del petróleo crudo, por lo que, es muy utilizado en diversos productos químicos derivados del mismo, entre ellos, los poliésteres a partir del anhídrido maleico, colorantes a partir de anilina, pesticidas de los derivados clorados, detergentes, explosivos y fármacos partiendo del estireno y cumeno, se emplea como disolvente de lacas, barnices, ceras; es un constituyente de la gasolina sin plomo para aumentar el índice de octanaje, por lo que, constituye un riesgo potencial para el personal en contacto con benceno. Tras la exposición atmosférica o industrial, el 99% de benceno se absorbe por vía inhalatoria, siendo mínimamente cutánea debido a su evaporación, posteriormente se metaboliza a nivel hepático y genera metabolitos reactivos que actúan a nivel de la médula ósea, produciendo la disminución en el recuento de glóbulos blancos, rojos, plaquetas, concentración de hemoglobina y hematocrito (Choi et al, 2019; Mantilla, 2020).

Los principales reportes de exposición ambiental u ocupacional a benceno a nivel mundial, provienen de países con elevada actividad industrial y petrolera, siendo el benceno un constituyente natural del petróleo o empleado como disolvente a nivel industrial, existiendo un mayor reporte en China y Egipto, en cambio, los reportes a nivel del continente americano provienen en su mayoría de Estados Unidos y México. Van Wijngaarden & Stewart (2003) en su estudio en población estadounidense reportaron niveles de exposición de 0,58 ppm en la industria de la impresión, 0,04 ppm en la industria petrolera, inferiores a 1,00 ppm en la industria petroquímica, 0,34 ppm en fábricas de caucho, 0,22 ppm en refinerías y 0,12 ppm en estaciones de gasolina, haciendo hincapié que estas concentraciones tienden a ser superiores en exposiciones reiteradas, mayor tiempo de exposición y la falta de uso de equipo de protección personal, lo que puede desencadenar en cáncer sanguíneo como lo menciona la Organización



Mundial de la Salud (OMS) estableciendo que, 4 de cada 1 millón de personas con exposición superior a los límites establecidos, pueden llegar a desarrollar Leucemia (Moolla et al., 2015).

Sin embargo en Ecuador, existen limitadas publicaciones relacionadas al tema, siendo mayoritarias en la ciudad de Quito, en dos de ellas se cuantificó los compuestos orgánicos volátiles provenientes de emisiones automovilísticas (Altamirano, 2017) y (Ramírez, 2012), otro estudio determinó las variaciones en el sistema inmune y hematológico en despachadores de gasolina (Chávez y Poveda, 2016), finalmente, el estudio más reciente se orientó a evaluar una exposición al benceno de forma ocupacional y su relación con afecciones en el perfil hematológico (Mantilla, 2020). Por otra parte, en Cuenca únicamente existe una publicación abordando las alteraciones hematológicas en despachadores de gasolina (Chacón, 2019). Por lo que, la escasez de estudios en Cuenca y en la mayoría de las ciudades del país, así como, la inexistencia de trabajos que recopilen la información de hematotoxicidad del benceno a nivel mundial, fueron el impulso para desarrollar la presente investigación, reportando las principales alteraciones hematológicas por exposición a benceno de forma ocupacional y/o ambiental.



JUSTIFICACIÓN

El benceno se encuentra naturalmente en las emisiones de petróleo y gas de volcanes o incendios forestales. Sin embargo, la contaminación ambiental y la exposición humana son el resultado de fuentes artificiales como las emisiones de los vehículos de motor, el humo del cigarrillo y la producción y el uso de productos derivados del petróleo como adhesivos, pinturas, productos de caucho, disolventes y productos farmacéuticos (Zhang et al, 2020).

Actualmente, en el Ecuador no existe una normativa vigente y actualizada de los riesgos de exposición del benceno en la salud, así como de las medidas preventivas que permitan salvaguardar la salud de las diferentes personas en contacto ya sea por cuestiones laborales o ambientales. El Ecuador es un país dedicado a la producción del petróleo, así como los productos derivados del mismo. La empresa Petroecuador utiliza hidrocarburos aromáticos para aumentar el índice de octanaje de la gasolina, presentando concentraciones de benceno del 1% en gasolina extra y del 2% en la gasolina super, siendo la principal fuente de exposición laboral y ambiental, además de sus usos como desengrasante de pinturas, lacas, barnices en la industria de la madera (PETROECUADOR, 2017). Así mismo, existen varios estudios en países como Ecuador, Colombia, Perú, Venezuela, Brasil, Estados Unidos, India, China, Etiopia, en los cuales se ha evaluado la exposición a benceno y las consecuentes alteraciones hematológicas, sin embargo, no existen estudios que copilen la información que permitan verificar la exposición a benceno con la aparición de trastornos hematológicos. Recalcando que, la importancia radica en alertar a los dueños, empleados y población en general que está en contacto con el benceno y por ende disminuir la exposición a este compuesto, así como la aparición de este tipo de alteraciones hematológicas.



OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar la asociación entre la exposición a Benceno con las alteraciones en el perfil hematológico en adultos en contacto de tipo laboral o ambiental, mediante la revisión bibliográfica de artículos publicados desde enero del 2010 hasta enero del 2021.

Objetivos específicos

- Identificar estudios que evalúen alteraciones hematológicas y concentración de benceno a nivel sanguíneo en adultos en exposición laboral o ambiental a benceno.
- Identificar estudios que evalúen las concentraciones de benceno en áreas de exposición de tipo laboral o ambiental.
- Sistematizar la información de los estudios identificados mediante una matriz de extracción de información sobre variaciones hematológicas, métodos de determinación de benceno a nivel sanguíneo o ambiental y la correlación entre el tiempo - concentración de exposición a este compuesto y la aparición de los trastornos mencionados.
- Resumir las principales variaciones hematológicas de acuerdo a la fuente de exposición laboral o ambiental y las correlaciones entre tiempo - concentración de exposición a benceno con los trastornos hematológicos.



CAPITULO I. MARCO TEÓRICO


1.1.Generalidades

El benceno es un hidrocarburo monocíclico, se presenta como un líquido incoloro a amarillo claro con olor a gasolina. (Morakinyo et al., 2017). Este compuesto destaca, al ser un producto antropogénico y natural, siendo un componente natural del petróleo crudo (hasta 3%), y en la gasolina se encuentra en un contenido aproximado del 1% (Barton, 2014).

El olor del benceno en el aire se detecta a concentraciones de 1.5 a 4.7 ppm, en el agua a 2 ppm, detectándose el sabor a concentraciones de 0.5 y 4.5 ppm en el agua. La concentración máxima permisible (CMP) es de 0,5 ppm (Martínez y Cuevas, 2011).

Debido a su toxicidad ha sido clasificado como carcinógeno humano del grupo A y clase 1 por la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA). Los límites de exposición recomendados por el Comité Científico de Límites de Exposición Ocupacional (SCOEL) son por debajo de 1ppm, así mismo, los valores oscilan alrededor de 1-2 ppm, valorados como TWA (Promedio ponderado en el tiempo)-STEL (Límite de exposición a corto plazo) (North et al., 2020; Yang et al., 2014). En la Tabla 1 se da a conocer las principales propiedades físicas y químicas.

Tabla 1. *Propiedades físicas y químicas del benceno*

Propiedad	Benceno
Estructura química	
Estado	Líquido
Color	Incoloro
Peso molecular (g/mol)	78,11
Punto de ebullición (°C)	80,1
Punto de fusión (°C)	5,5
Índice de refracción (20°C)	1,50
Solubilidad	Grasas, alcohol, éter, acetona, ácido acético, tetracloruro de carbono, disulfuro de carbono.
Solubilidad en agua	Ligeramente soluble.
Presión de vapor (kPa)	10
Punto de ignición (°C)	-11

Nota. Adaptado de (Barton, 2014; Martínez y Cuevas, 2011).

1.2.Fuentes de exposición

El benceno se encuentra de forma natural en las emisiones de petróleo y gas de volcanes o incendios forestales, mismo que ingresa al medio ambiente por medio de emisiones de carbón, residuos químicos, gases de escape de vehículos, evaporación de las estaciones de servicio de gasolina, productos del tabaco, así como los productos derivados del petróleo como adhesivos, pinturas, productos de caucho, disolventes, etc. (Zhang et al., 2020; Syimir et al., 2017). La principal fuente de exposición humana ocurre a través de la inhalación de aire contaminado que representa más del 99% de la ingesta diaria, cuya principal fuente de emisión la constituye el



transporte terrestre, que contribuye en un 85% de los niveles de benceno en el aire (Tchepel et al., 2014).

El límite de exposición ocupacional a largo plazo al benceno es de 0,05 ppm - 0,1 ppm, según la OSHA, el rango de exposición de benceno en el aire debe ser menor a 1 ppm en un promedio 8 horas, y el nivel de riesgo mínimo establecido por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) es de 0,009 ppm para una exposición aguda <15 días y 0.003 ppm para la exposición crónica de \geq 365 días (Tchepel et al., 2014).

A continuación, se establecen las principales fuentes de exposición a benceno de forma ocupacional o ambiental:

1.2.1. Petróleo

Se encuentra de forma natural en los yacimientos, como un líquido viscoso de color verde, amarillo, marrón o negro, constituido por cuatro tipos de moléculas de hidrocarburos, las cuales son: parafinas, olefinas, naftenos y aromáticos (Salazar, 2015; López et al., 2019). El petróleo crudo es una mezcla compleja de sustancias químicas volátiles que son establecidas por medio de estudios como tóxicas para el ser humano dentro de las cuales podemos encontrar al benceno, etilbenceno, tolueno, xileno y grandes cantidades de componentes derivados de las sustancias químicas principales (D'Andrea y Reddy, 2018).

1.2.2. Gasolina

Es una mezcla de hidrocarburos derivados del petróleo que se obtiene por medio de una refinación del crudo (Chacón, 2019). En diversos estudios se ha realizado la determinación de la exposición al benceno proveniente de la gasolina, de los cuales se ha logrado obtener concentraciones de exposición laboral y ambiental, entre ellas, 0,167 ppm en trabajadores de



gasolineras encargados de la descarga de los camiones de la cisterna (Syimir et al., 2017) y $<0,03$ ppm en trabajadores que emplean el benceno con fines de limpieza y desengrasado (Sheehan et al., 2010).

El benceno se encuentra en la gasolina en niveles porcentuales que tienden a afectar la calidad del aire en donde se encuentra alguna gasolinera, debido a su naturaleza carcinógena (Rodríguez et al., 2018). En algunos países el estado ha creado leyes para poder reducir y regular los niveles de benceno presentes en la gasolina, estos deben cumplir con la norma técnica tanto para la gasolina súper como extra que es comercializada en el país (Encalada y Ñauta, 2010). En el caso de Ecuador, el Instituto Ecuatoriano de Normalización (INEN) ha creado una norma técnica NTE INEN 935, misma que establece como requisito para la gasolina súper un máximo de 1,3% de benceno y en la gasolina extra con un máximo del 1% (INEN 935, 2016).

1.2.3. Incendios

En el desarrollo de los incendios forestales se generan productos reactivos, que alimentan y mantienen el fuego, así mismo, se producen gases tóxicos ácidos e irritantes como la acroleína, formaldehído, benceno y ácido acético, presentándose su concentración en ppm en función del tiempo de combustión (Aljumaiah, 2012). Según May (2011), los gases producidos por los incendios se han estudiado para investigar la toxicidad del humo, donde el benceno a una temperatura de 800°C viene a ser significativo con un valor de 14,6 ppm, siendo su rendimiento muy fuerte en fuegos de leña de pino.

1.2.4. Pintura

Una pintura es una dispersión que contiene disolventes, aditivos, resinas y pigmentos, se debe considerar que la pintura sin el disolvente tendría una viscosidad muy elevada y no se podría



aplicar en películas delgadas (Cobo, 2013). Estas pinturas poseen como disolvente principal al tolueno, como cosolvente al benceno (Cobo, 2013; Pereira et al., 2013).

El benceno debido a sus características físico químicas es ampliamente utilizado para mejorar los procesos de fabricación de pintura, ya que confiere la capacidad de disolver y dispersar con facilidad una gran cantidad de compuestos (Palma et al., 2015; Pereira et al., 2013). Por este motivo, los pintores de vehículos siempre se encontrarán expuestos a sustancias nocivas para el organismo, como es el caso de solventes puros, diluyentes o pinturas con pigmentos que incluyan benceno en su elaboración (Mazzeo et al., 2013). La concentración de exposición a benceno de empleados expuestos a pinturas es de 0,11 ppm (Dopart et al., 2019); y 2,5319 ppm en trabajadores de talleres de pintura (Rohim et al., 2018).

1.2.5. Tabaco

El humo producido por los cigarrillos, los cigarros (puros) y el tabaco, está formado por una mezcla compleja de químicos generados por la combustión del tabaco y de sus aditivos (Gallardo et al., 2018). La American Cancer Society (2021), establece que el humo del tabaco contiene miles de sustancias químicas, incluyendo al menos 70 que se sabe causan cáncer, las principales son la nicotina, ácido cianhídrico, aldehído fórmico, plomo, arsénico, amoniaco, monóxido de carbono, benceno, entre otros.

Al fumar se originan dos tipos de corrientes de humo, la corriente principal o directa y la corriente secundaria o lateral, donde la corriente secundaria generado por el fumador al exhalar puede resultar más peligrosa que la corriente principal al presentar mayores concentraciones de benceno (Gallardo et al., 2018). La cantidad de benceno inhalado depende del número y el tipo de cigarrillos fumados a diario, en el caso de un fumador ligero (20 cigarrillos/día) inhala



alrededor de 0,45 g de benceno/año, mientras que un fumador crónico (40 cigarrillos/día) inhalará hasta 0,9 g benceno/año (Gaskell, 2004).

1.3.Toxicocinética

1.3.1. Absorción y distribución

Debido a su naturaleza volátil, la principal ruta de exposición es la atmósfera, siendo el 99% de la exposición por vía inhalatoria y el 1% por vía dérmica, que se caracteriza por ser lenta y mínima debido a que se evapora rápido por la alta presión de vapor, constituye la principal ruta de exposición en personas que están en contacto directo con benceno líquido, en su mayoría trabajadores que usan pegamentos o personas que derraman gasolina mientras repostan vehículos (Singh, 2007).

Tras el ingreso por vía inhalatoria, el benceno se difunde fácilmente en el pulmón, durante los 30 primeros minutos la absorción es veloz y está vinculada tanto a la duración como a la ventilación pulmonar alcanzando una saturación de 30–52% de la concentración ambiental. Posteriormente, se distribuye por todo el organismo y se deposita en el tejido graso. Durante la distribución el benceno llega al hígado que es el principal órgano encargado del metabolismo (Singh, 2007).

1.3.2. Metabolismo y eliminación

En el hígado, el benceno es hidroxilado por el citocromo P450 (CYP) 2E1 produciendo óxido de benceno, que está en equilibrio con la benceno oxepina. En presencia de epóxido hidrolasa, el óxido de benceno genera el benceno dihidrodiol, que se oxida más y forma catecol, que por medio de la mieloperoxidasa (MPO) produce 1,2 benzoquinona. Así mismo, de forma no enzimática, el óxido de benceno se convierte en fenol, que tras una oxidación forma la



hidroquinona (HQ) y luego 1,2, 4-trihidroxibenceno. De manera alternativa, la MPO metaboliza la HQ para formar 1,4-benzoquinona (BQ). Por otra parte, la oxepina, puede ser metabolizada por las enzimas CYP para producir t, t- muconaldehído que se convierte en t, t- ácido mucónico por oxidación (Philbrook, 2015; Rappaport et al., 2013)

Cabe recalcar que, los metabolitos del benceno también son metabolizados por una serie de otras enzimas, que contribuyen primordialmente a su desintoxicación. En presencia de glutatión-s-transferasa (GST), el óxido de benceno se convierte en ácido S-fenilmercaptúrico (S-PMA), que es un metabolito menos tóxico y de fácil excreción. Tanto la 1,2- como la 1,4-benzoquinona pueden volver a convertirse en catecol e HQ, respectivamente, mediante la enzima NAD (P) H quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), los mismos que se conjugan más fácilmente para formar metabolitos menos tóxicos. Además, el fenol, catecol, HQ y 1, 2, 4-trihidroxibenceno se pueden conjugar con sulfotransferasas (SULT) y UDP-glucuronosil transferasas (UGT) para formar conjugados de sulfato y ácido glucurónico, respectivamente, lo que finalmente desintoxica el benceno y permite su eliminación del cuerpo (Philbrook, 2015).

La eliminación de benceno sigue un modelo de dos compartimentos, la primera vida media es de 1 hora, y la segunda vida media es de 24 horas. Finalmente, la eliminación del benceno ocurre en un 75% por vía renal y 25% por vía pulmonar a través de la exhalación (Gaskell, 2004).

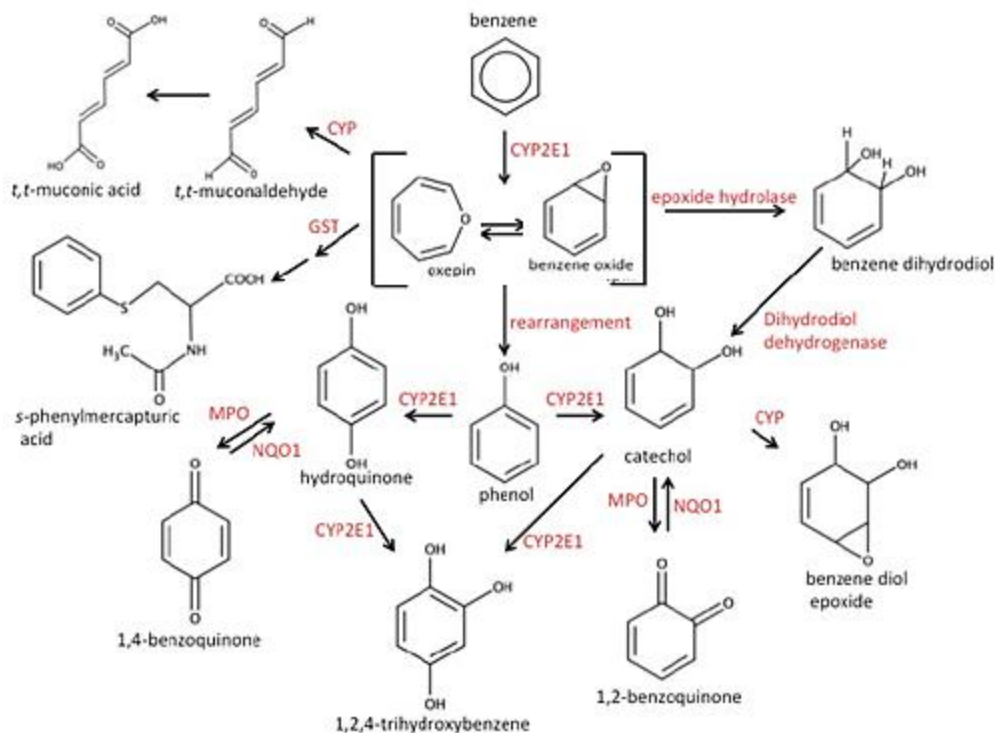


Figura 1. *Metabolismo del benceno.* Nota. Adaptado de (Philbrook, 2015)

1.4. Toxicodinamia

Tras el metabolismo y la posterior generación de metabolitos reactivos, la toxicidad del benceno se encuentra ligada a la interacción biológica de los reactivos intermediarios con múltiples dianas celular a nivel de la médula ósea. Recalcado que, además de un metabolismo hepático el benceno presenta un metabolismo secundario en el hueso, por lo que, la médula ósea desempeña un papel importante en la hematotoxicidad. Especialmente, la HQ, BQ, catecol y muconaldehído solos o en combinación son los principales metabolitos en la producción de la toxicidad en el sistema hematopoyético (Kirkeleit, 2007).



1.5. Acción del benceno a nivel sanguíneo

1.5.1. Hematopoyesis

Las células madre hematopoyéticas (HSC) se consideran la base del sistema hematopoyético adulto, y tienen la función crucial de mantenimiento y producción a largo plazo de todos los linajes de células sanguíneas maduras durante la vida útil de un organismo (Dzierzak y Bigas, 2018). Por lo tanto, para mantener este sistema dinámico de producción de sangre, las HSC poseen mecanismos conservados evolutivamente para responder rápidamente a las demandas del organismo y protegerse del estrés ambiental, como el estrés oxidativo (Szade et al., 2018).

En el caso de intoxicación por benceno, el efecto citotóxico se encuentra ligado a los metabolitos cuyo órgano diana más sensible es el sistema hematopoyético y las células de la médula ósea, siendo la BQ y el muconaldehído, los metabolitos que tienden a afectar a las HSC en su proceso de diferenciación (Mantilla, 2020). Como consecuencia, estos metabolitos tienden a influir en todo el proceso de diferenciación hematopoyética, causando todo tipo de neoplasias malignas hematopoyéticas (Goldstein, 2010; Dewi et al., 2020). Lo que se ha podido constatar que a concentraciones por debajo del límite de exposición ocupacional de 1 ppm conlleva a un recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas inferiores a los valores referenciales.

Por último, se debe considerar que el principal efecto para la salud del ser humano en una exposición aguda o crónica al benceno es la hematotoxicidad, causando de esta manera una disminución en los tres tipos principales de células como son: glóbulos blancos (leucopenia), glóbulos rojos (anemia) y plaquetas (trombocitopenia); así mismo, en varios estudios se han presentado un aumento del volumen corpuscular medio (VCM). Además, se debe considerar que en una exposición a largo plazo puede desencadenar un mayor riesgo de padecer leucemia



mieloide aguda, anemia aplásica y síndrome mielodisplásico (SMD), con un cierto periodo de 30 años de diferencia entre la exposición inicial y el progreso de la enfermedad (Mantilla, 2020; Dewi et al., 2020).

1.5.2. Neoplasias hematopoyéticas ocasionadas por Benceno

1.5.2.1. Leucemia Mieloide Aguda

Es un cáncer de sangre que provoca una división celular descontrolada debido a una afección en las células progenitoras de la médula ósea, ocasionando que no se pueda llevar a cabo el proceso de diferenciación para producir células sanguíneas maduras y funcionales (Dewi et al., 2020). Según McHale et al., (2012), la leucemia es un tipo de neoplasia hematológica clonal que surge como resultado de una aberración cromosómica o cambios epigenéticos que afectan a las HSC o a las progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales.

Zhang et al., (2010), establecen que la incidencia de leucemia mieloide aguda se encuentra relacionada con la exposición al benceno, ya que en estudios epidemiológicos se han informado un mayor riesgo de leucemia en los trabajadores de fábricas que poseen un riesgo potencial de exposición al benceno, debido que al ser comparados con la población control sus valores en la línea eritroide y mieloide, tienden a variar. Además, Smith et al (2011) considera que para que se produzca la leucemia, los metabolitos del benceno deben mutar a un gen encargado de la diferenciación y proliferación, generando de esta manera LSC.

1.5.2.2. Anemia Aplásica

La anemia aplásica es un trastorno causado por una destrucción autoinmune de las HSC, provocando de esta manera una hipofunción medular por la inhibición de la proliferación y



diferenciación, este proceso es mediado por células T que elaboran citocinas que inhiben la función en la línea mieloide (Dewi et al., 2020). Se debe considerar que el benceno es un agente mielotóxico, que al biotransformarse en la médula ósea a sus metabolitos activos, estos van a lesionar las células hematopoyéticas produciendo la anemia aplásica (Schepps, 2015).

Según Ordóñez (2013), en su estudio establece que la anemia aplásica se debe fundamentalmente a una alteración en las HSC, indicando que muchos de los pacientes presentaban este proceso, además, menciona que una transformación ocasional en una leucemia mieloide aguda puede ocurrir, debido a que los dos mecanismos no se encuentran excluidos entre sí, llegando a ser posible que las HSC se encuentren alteradas en respuesta inmunitaria a la sustancia química y no solo al mecanismo de afección a la capacidad proliferativa de las células.

1.5.2.3. Síndrome Mielodisplásico

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de enfermedades neoplásicas que se caracteriza por una hematopoyesis inefectiva que provocan una alteración en las funciones y morfología de la línea mieloide, misma que posee una gran posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (Prates et al., 2010).

Existen dos tipos de SMD que se clasifican en primarios (SMDp) cuando aparece de manera espontánea sin alguna causa aparente que la desarrolle y, por otro lado, se encuentra los SMD secundarios (SMDs) que son provocados por alguna exposición a agentes alquilantes, terapia radiante o a factores ambientales como el benceno y sus derivados (Prates et al., 2010). Mitri et al (2015) en su estudio realizado en Brasil a 114 trabajadores de una gasolinera, obtuvieron como resultado que todos presentaron valores disminuidos en la serie mieloide que, con el respectivo análisis, se sugiera a varios casos como un SMD.

1.6. Trastornos hematopoyéticos

1.6.1. Estrés oxidativo

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) ocurre a través del ciclo redox de 1,4-benzoquinona a HQ, el mismo que se inhibe a pH fisiológicos y solo es posible a pH cercanos o superiores a la PKa de la HQ, que es 9,85. Así mismo, Gaskell (2014), sugiere que la producción de ROS es dependiente del hierro, debido a que los metabolitos como la HQ, catecol y 1, 2,4 - bencenotriol, inducen la liberación de hierro de la ferritina, que cataliza la generación de ROS a través de la reacción de Fenton por lo que la desregulación del hierro podría conducir a un aumento en ROS celulares.

En cambio, el catecol puede actuar como pro-oxidante, que por medio de la actividad consecuente de su ciclo redox, puede dañar macromoléculas como el ADN, proteínas y destruye la función de la membrana (Barreto et al, 2009).

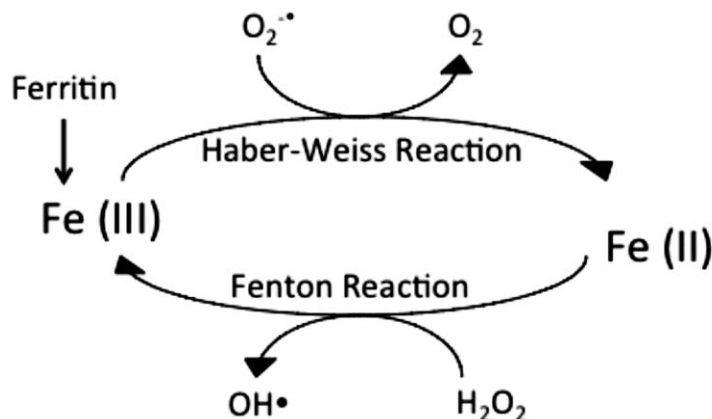


Figura 2. *Reacción de Haber-Weiss y la reacción de Fenton.* Nota. El benceno da como resultado una mayor liberación de hierro (Fe) de la ferritina, lo que resulta en una desregulación del hierro y un aumento en la producción de ROS a través del ciclo de la reacción de Haber-Weiss y la reacción de Fenton. Tomado de (Gaskell, 2004).

De la misma manera, la producción de ROS involucra reacciones con glutatión (GSH). Por una parte, la MPO cataliza una reacción que convierte el fenol en un radical fenoxilo, que luego es reducido por el GSH para producir un radical tiilo ($GS \cdot$) restaurando el fenol. Mientras tanto, el $GS \cdot$ interactúa con otra molécula de tiol para producir un anión disulfuro y superóxido, el mismo que, en presencia de metales pesados (cobre, hierro), se reduce a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroxilo (OH) (Gaskell, 2004).

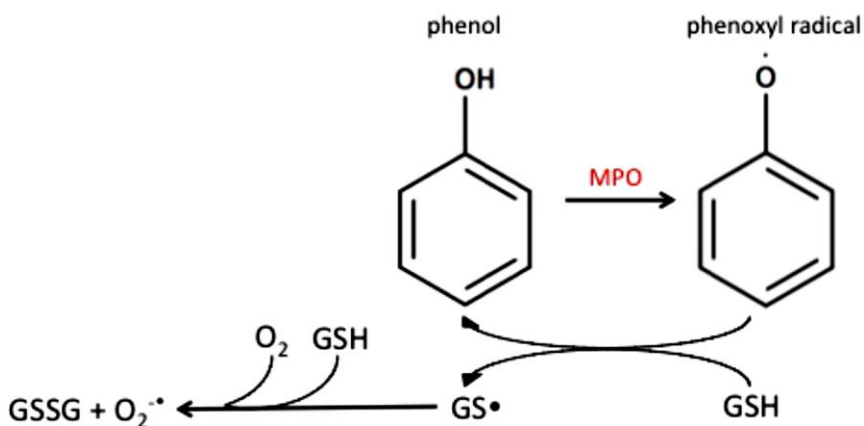


Figura 3. Metabolismo del fenol. Nota. El fenol, es metabolizado por la MPO para producir un radical fenoxilo, que reacciona con el GSH para producir el $GS \cdot$. Las reacciones del $GS \cdot$ con GSH y oxígeno (O_2) produce aniones radicales superóxido ($O_2^{\cdot -}$). Tomado de (Gaskell, 2004).

Así mismo, la interacción de BQ y H_2O_2 produce 2,3-epoxi-p benzoquinona, que después de la conjugación con GSH, forma la 1, 2, 4-trihidroxi-5-glutatiónil benceno (TGB), que se caracteriza debido a su capacidad de autooxidarse en presencia de una flavoproteína para formar un radical hidroxisemiquinona y un anión de radical superóxido, siendo una reacción reversible, por lo que, la hidroxisemiquinona tiene la capacidad de convertirse en la molécula original, TGB (Gaskell, 2004).

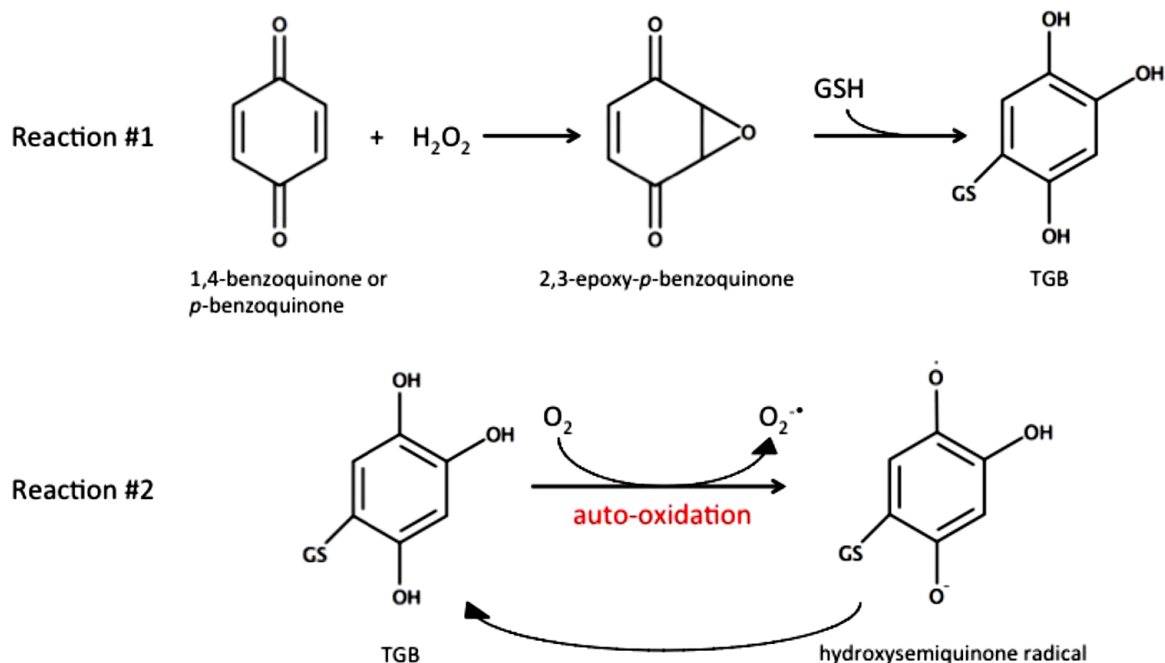


Figura 4. Reacciones de formación de TGB. Nota. El metabolito 1,4- benzoquinona, reacciona con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para producir 2,3-epoxi-*p*-benzoquinona. Esta molécula es conjugada por GSH para producir 1, 2, 4-trihidroxil-5-glutatiónil-benceno (TGB). TGB automáticamente se oxida para formar un radical hidroxisemiquinona y un anión radical superóxido (Gaskell, 2004).

Finalmente, Gaskell (2014), hace hincapié, en que los metabolitos hidroxilados se acumulan en la médula ósea debido a su alto contenido de peroxidasas y bajo contenido de la enzima desintoxicante NQO1. Siendo las principales peroxidasas en la MO la mieloperoxidasa, prostaglandina sintasa y peroxidasa de eosinófilos; de las cuales la MPO se encuentra en mayor concentración. Destacando que, las peroxidasas activan la mayoría de sustratos por oxidación de un electrón a través de radicales intermedios, los mismos que después del transporte a la médula ósea, sufren el metabolismo de la peroxidasa dando lugar a quinonas reactivas y radicales



semiquinona, generando así ROS. Siendo la principal quinona la BQ, que se caracteriza por modificar tanto el ADN como proteínas (Gaskell, 2004).

1.6.2. Peroxidación lipídica

Se encuentra ligada a las dos oxidaciones secuenciales de la HQ, por una parte se produce un radical semi-quinona seguido de la benzoquinona, por otra parte, se generan los conjugados con glutatión HQ-GSH con capacidad de oxidarse a sus respectivos restos de quinona, y estos a su vez iniciar el ciclo redox y generar superóxidos (Kuhlman, 2013).

La conversión de H_2O_2 a OH e ión hidroxilo es catalizado por metales de transición a través de reacciones de Fenton. Los radicales hidroxilo inician el proceso peroxidativo generando lípidos reactivos como 4-hidroxinonal (4HNE) y malondialdehído, que tienen el potencial de migrar más allá del sitio de la peroxidación, por medio de la adición de Michael en los sitios activos de proteínas generando alteraciones o inhibiciones de la función proteica. Por lo general, la hematotoxicidad se debe al efecto acumulativo de algunos o todos los aductos proteicos (Kuhlman, 2013).

La aducción 4HNE en las proteínas mitocondriales afecta la generación de energía celular desencadenando en muerte celular necrótica. En cambio, la aducción en las proteínas chaperonas del retículo endoplásmico (calreticulina), limita la síntesis de nuevas proteínas y conlleva a la muerte celular. Por otra parte, la aducción en la 604 H de la serotransferrina, reduce la disponibilidad de hierro para la producción de eritrocitos en la médula ósea (Kuhlman, 2013).

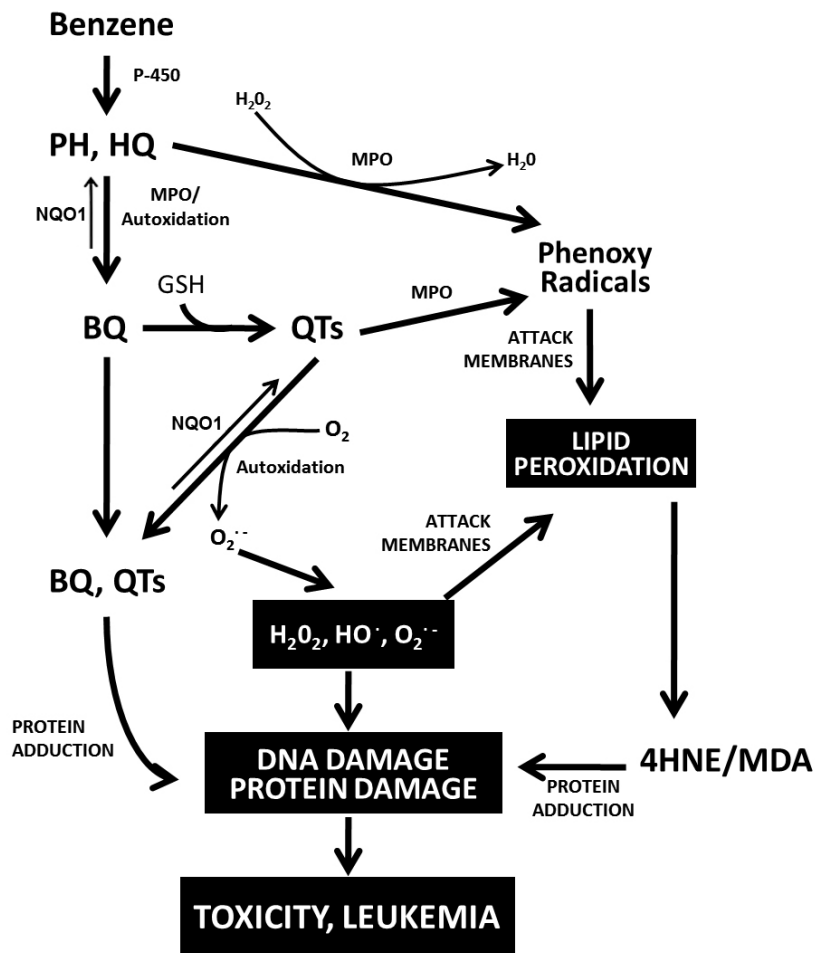


Figura 5. Peroxidación lipídica. Nota. Adaptado de (Kuhlman, 2013).

1.6.3. Alteración a nivel de los principales linajes celulares

Como se mencionó con anterioridad los metabolitos reactivos del benceno dañan al progenitor hematopoyético y conducen a la depresión de la médula ósea, manifestándose en la reducción de los recuentos de células sanguíneas (citopenia) y parámetros hematológicos alterados, mientras que, la exposición prolongada conlleva a afecciones hematológicas, como la anemia aplásica, leucemia y otros cánceres hematológicos (Zheng et al., 2017). Entre los metabolitos del benceno, los de mayor interés son la BQ y el t, t, muconaldehído, que son capaces de unirse con proteínas



por adición de Michael, y en virtud de los sitios reactivos duales, se pueden reticular fácilmente las proteínas. (North et al., 2020)

Los mecanismos de toxicidad de la médula ósea ocurren de la siguiente manera: 1) metabolismo del benceno en el hígado (CYP2E1) y el transporte a la médula ósea para el metabolismo secundario (MPO, NQO1), 2) estrés oxidativo de las especies reactivas de oxígeno generadas por el ciclo redox (formación de FR como ROS)- peroxidación lipídica 3) inhibición de la mitosis, 4) inhibición de la síntesis de interleucina-1, 5) inhibición del ADN polimerasa II, 6) daño de los cromosomas (Martínez et al., 2018; Zhanga et al., 2010).

1.6.4. Leucemia

Se encuentra ligada a la producción de metabolitos reactivos que al llegar a la médula ósea interaccionan con las MPO y producen metabolitos tóxicos finales como las quinonas, semiquinonas y radicales libres. De los cuales las quinonas y los radicales dañan a las HSC por medio de oxidación y formación de aductos. Lo que conlleva a un daño de los mecanismos de detención del ciclo celular a nivel del ADN (Ho Yan, 2012).

Este daño genómico crea cambios en las HSC, incluida la activación del protooncogén, fusión de genes y gen supresor de inactivación (gen p53). Estos cambios dan lugar a clones leucémicos, que en estudios in vitro en ratones, ha permitido determinar que la ausencia del gen supresor de tumores p53 causa: 1) daño celular por benceno y sus metabolitos; 2) ciclo continuo de células dañadas sin ADN reparar; 3) inhibición de la apoptosis; y 4) supresión de genes de reparación de daños en el ADN (Ho Yan, 2012). Recalcando que, los genes de reparación del ADN no se activan correctamente, aumentando la frecuencia de mutación de ADN, induciendo a carcinogénesis y que las células dañadas continúen su ciclo.



Así mismo, según Smith et al (2011), para producir leucemia, los metabolitos reactivos del benceno mutan un gen crítico o un conjunto de genes relacionados a la proliferación y diferenciación en HSC causando aberraciones cromosómicas (aneuploidía, translocaciones, inversiones y deleciones), recombinación mitótica, mutaciones génicas y / o alteraciones epigenéticas.

Consecuentemente, la HSC tras estas mutaciones que entran en estado cíclico generando las LSC. Los metabolitos del benceno y la deficiencia de NQO1 pueden romper el nicho de las células madre vasculares al interferir con el endotelio de moléculas de adhesión celular. El estrés oxidativo resultante puede causar tanto daño al ADN como alteraciones en la señalización de células hematopoyéticas. La inmunovigilancia reducida permite que los clones preleucémicos escapen a la detección y eliminación (Smith et al., 2011).

1.7. Genotoxicidad

1.7.1. Inhibición de la Topoisomerasa II

La inhibición se encuentra ligada a la interacción de los metabolitos reactivos con el GSH para formar los conjugados HQ-GSH, lo que conlleva a un aumento de HQ libre, fenol y de la fracción disponible para la oxidación y la conjugación de GSH desencadenando en una mayor cantidad de conjugados HQ-GSH, entre ellos el 2,6-GS-HQ y 2, 3, 5-GS-HQ que son hematotóxicos inhibiendo la incorporación del hierro, además, estos conjugados se oxidan por el citocromo P450 generando quinonas que a su vez generan más aniones superóxido (Kuhlman, 2013).



Así mismo, los metabolitos HQ y BQ el benceno causan traslocaciones e inversiones cromosomales que son inducidas por inhibidores de topo II, como t (21q22), t (15; 17) e inv (16) (Wang et al., 2012).

1.7.2. Alteraciones de vía JAK/STAT

La PTPN2 (proteína tirosina fosfatasa de células T) es una tirosina fosfatasa intracelular con expresión en células hematopoyéticas. Desempeña un papel clave en la hematopoyesis, especialmente a través de la regulación negativa de la Vía JAK / STAT. Las deleciones o mutaciones inactivantes de PTPN2 se identifican en la Leucemia de células T y linfoma no Hodgkin, asociándose con la señalización STAT elevada y cambios en la expresión génica. Esto debido a la arilación directa de la BQ en los grupos triol de las proteínas por medio de la adición de Michael (Duval et al., 2019).

1.7.3. Hipometilación

Se encuentra ligada a la inhibición de la actividad de la ADN metiltransferasa (DNMT) por los metabolitos del benceno. En estudios in vitro, se ha evidenciado un efecto inhibitor sobre la actividad de la DNMT a concentraciones de 5 μ M de BQ. Lo que conlleva a una alteración de la metilación global del ADN por la HQ y BQ. La HQ induce hipometilación en células linfoblastoides humanas TK6 en una dosis-manera dependiente. (Hu et al., 2011).

Los principales mecanismos a través del cual el benceno y sus metabolitos interfieren con la metilación global del ADN son: (1) NO, un subproducto del metabolismo del benceno, induce un aumento postranscripcional de la actividad DNMT;(2) las especies reactivas de oxígeno y la oxidación del ADN pueden reducir afinidad de unión de la proteína de unión a metil-CpG 2; (3)



las roturas de la cadena de ADN reducen la afinidad entre DNMT y la Isla CpG. Siendo la formación de los aductos de ADN un factor de influencia (Hu et al., 2011).

1.7.4. Ruptura de las hebras

Ocurre por la combinación del catecol con metales pesados (Cu^{+2} , Fe^{+3}) en presencia de O_2 . Generalmente, las roturas de hebras son causadas por la reacción redox del Cu (II) y catecol para producir Cu (I) y el radical semiquinona, con la subsiguiente reducción catalizada por cobre de moléculas de oxígeno para formar $\text{O}_2\text{-}\bullet$ y H_2O_2 . El complejo ADN-cobre-oxo [ADN-Cu (I) - OOH] hace que la hebra de ADN se rompa al dividir radicales hidroxilo en las proximidades del ADN (Barreto et al., 2009).

1.8. Efectos de la intoxicación aguda y crónica

1.8.1. Intoxicación aguda

La toxicidad aguda está relacionada con afecciones al sistema nervioso central, por lo general, tras la exposición de 250 a 500 ppm se produce dolor de cabeza, mareos, confusión, pérdida de coordinación y fatiga, temblores musculares, convulsiones, salivación, nistagmo (movimiento rítmico, rápido e involuntario del globo ocular) y fenómenos de asfixia (Singh, 2007).

Exposiciones reiteradas a 1 ppm de benceno se produce daño a la médula ósea conllevando a la hematotoxicidad siendo muy común la disminución de glóbulos blancos, plaquetas y valores hematológicos con la formación de pancitopenia, anemia aplásica, inmunosupresión y síndromes mielodisplásicos (MDS), derivando en la disminución de la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y prevenir hemorragias (Singh, 2007; Zheng et al., 2017).



1.8.2. Intoxicación crónica

Es predominante en el sistema hematopoyético, con efectos en el sistema nervioso central, cardiovascular y gastrointestinal (Gaskell, 2004). Los daños en la médula ósea se presentan en los eritrocitos, leucocitos y plaquetas (Barton, 2014). La depresión del sistema nervioso central ocurre tras la inhalación del benceno este alcanza una concentración sanguínea de 2.1 mg/L, lo que conlleva a la pérdida de la conciencia, hiperactividad motora, hipertoniá muscular e hiperreflexia (Martínez y Cuevas, 2011). La intoxicación severa afecta mayoritariamente a la HSC desencadenando en la pérdida de precursores sanguíneos, alteraciones de los elementos formadores de células sanguíneas y la disminución en el recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, que pueden culminar en leucemia mielógena crónica (Martínez y Cuevas, 2011; North et al., 2020).

La leucemia se manifiesta después de 1.5 a 5 años de exposición. Observándose daños en células somáticas por la unión metabolito- ADN; puntos de mutación (deleciones, inversiones, y translocaciones) que conllevan a la formación de tumores, aberraciones cromosómicas, disminución de aglutininas e inmunoglobulinas (IgG e IgA), con un aumento de IgM, además de la pérdida de leucocitos y una disminución de linfocitos T (Martínez y Cuevas, 2011).

Tabla 2. Toxicidad aguda del benceno y los efectos sobre la salud

Efecto	Concentración (ppm)
Muerte (5 a 10 minutos)	≥ 19840
Muerte (horas)	$\geq 10\ 000$
Narcosis	4000
Vértigo, somnolencia, cefalea, náuseas	250- 500

Nota. Adaptado de (Singh, 2007).

**Tabla 3.** Toxicidad crónica del benceno y los efectos sobre la salud

Efecto	Concentración de Benceno (ppm)
Riesgo de pancitopenia grave	200- 400
Riesgo considerable de leucemia	125- 200
Formas leves de pancitopenia	65- 125
Hemocitopenia	40- 65
Síndrome mielodisplásico y citopenia	20-40
Nivel crítico para el riesgo de leucemia	10-20
Aberraciones cromosómicas	1-100
Recuentos sanguíneos reducidos	0,1-1

Nota. Adaptado de (Singh, 2007).

1.9. Medidas preventivas

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS) establece una guía para la atención oportuna en la salud de trabajadores expuestos al benceno, donde se recomiendan las siguientes medidas preventivas:

- Se deberá brindar educación a los trabajadores expuestos a BTX, orientada a procesos seguros, riesgos de exposición, uso adecuado de la protección personal, normas de higiene y seguridad.
- Realizar una evaluación inicial de los trabajadores expuestos a benceno, en la cual conste historia clínica y ocupacional completa, resultados de hemograma y biomarcadores de exposición, con el fin de trazar una línea de base del trabajador que facilite la detección temprana de alteraciones.



- Evitar el tabaquismo en los trabajadores expuestos a benceno, pues tienen un efecto sinérgico en relación a la toxicidad.
- Tener sistemas de ventilación local exhaustiva y eficiente, en las áreas donde se encuentran trabajadores expuestos a Benceno.
- Seguir las recomendaciones vigentes para el uso de elementos de protección respiratoria, que posean el etiquetado de aprobación NIOSH/MSHA (National Institute Occupational Safety and Health/Mine Safety and Health Administration).
- Los índices biológicos de exposición pueden ayudar como valores de referencia para determinar el grado de exposición, son recomendados anualmente y determinan los siguientes biomarcadores: Ácido S-Fenilmercaptúrico en orina; ácido t-t-mucónico en orina (IETS, 2019).

Tabla 4. *Exámenes recomendados para trabajadores expuestos a Benceno*

Tipo de Examen	Exámenes para trabajadores expuestos a Benceno
Pre-Ocupacional	Examen médico, con previa revisión de los antecedentes generales y laborales. <ul style="list-style-type: none">• Hemograma• Uroanálisis• Examen perfil hepático
Ocupacional	Se debe realizar anualmente los siguientes exámenes: <ul style="list-style-type: none">• Gastroenterológica, Dermatológica, Oftalmológica, Audiológica,• Hemograma• Uroanálisis• Perfil hepático• Evaluación de alteraciones neurológicas (cefalea, náuseas)• Medir los indicadores de exposición (cada seis meses).
Post-Ocupacional	Se debe realizar la medición de los indicadores de exposición,



si existió un accidente laboral.

Nota. Exámenes recomendados para trabajadores expuestos a Benceno. Adaptado de (Fonseca et al., 2021).

1.10. Tratamiento

El tratamiento en la intoxicación aguda por benceno consiste en cuidados de mantenimiento, donde el tratamiento es de acuerdo al criterio médico. En primer lugar, se retira al trabajador de la fuente de exposición y se debe monitorizar al paciente, que acorde a su afección se debe remitir al especialista. En el caso de una ingestión, Pérez y Miranda (2014) establecen como primer paso el lavado gástrico cuidadoso, administración de oxígeno o respiración asistida, se debe realizar un control del ECG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente), así mismo, se debe administrar diazepam para controlar las convulsiones y realizar una transfusión de sangre en el caso de presentar una anemia grave.

En el estudio de Philbrook (2015), se destaca el gran interés por el Sulforafano debido a las propiedades anticancerígenas, así como los fines de neuroprotección y cardioprotección, demostrando que, el Sulfurano en ratones se dirige a las tres etapas de la carcinogénesis: iniciación tumoral, promoción tumoral y progresión tumoral, protegiendo del daño celular producido por el benceno. Además, concluyó que existen componentes dietéticos que pueden actuar directa o indirectamente como antioxidantes, incluidos β -caroteno, vitamina E y vitamina C, que pueden ayudar en la disminución de la formación de especies reactivas de oxígeno.



1.11. Determinación de benceno

Las muestras de benceno en aire se analizan por cromatografía de gases (GC) que es un método físico de separación de los componentes en dos fases, la fase estacionaria y la fase móvil que fluye y pasa a través o a lo largo de la fase estacionaria (Ordóñez, 2013). Los principales métodos analíticos para la medición de benceno ambiental o en tejidos, se realiza por GC acoplado a algunos detectores, como es el caso del de ionización a la llama (DIF), un detector de masas (SM), o de captura electrónica (ECD). Varios autores han señalado que el método más sensible es la GC de alta resolución con un detector de masas (CGAR/SM), que permite determinar la concentración de benceno en la sangre o en el ambiente (Martínez y Cuevas, 2011).

Fundamentalmente, el proceso inicia al inyectar la muestra en el cromatograma, que al encontrarse a una temperatura sumamente elevada permite que se volatilice la muestra, en la zona de inyección contiene una corriente de gas inerte que dirige a todos los analitos por la columna cromatográfica para su posterior separación, estos componentes al ser separados llegan al detector el cual permite obtener una señal amplificada de los analitos y medir la concentración de cada uno de los componentes por medio de la generación de una señal eléctrica, con lo cual concluye el proceso; se debe considerar que este tipo de métodos son sumamente utilizados por la estabilidad que presenta la muestra a lo largo del proceso, su sensibilidad, reproducibilidad y la entrega de resultados en un corto tiempo (Altamirano, 2017; Pérez, 2012).

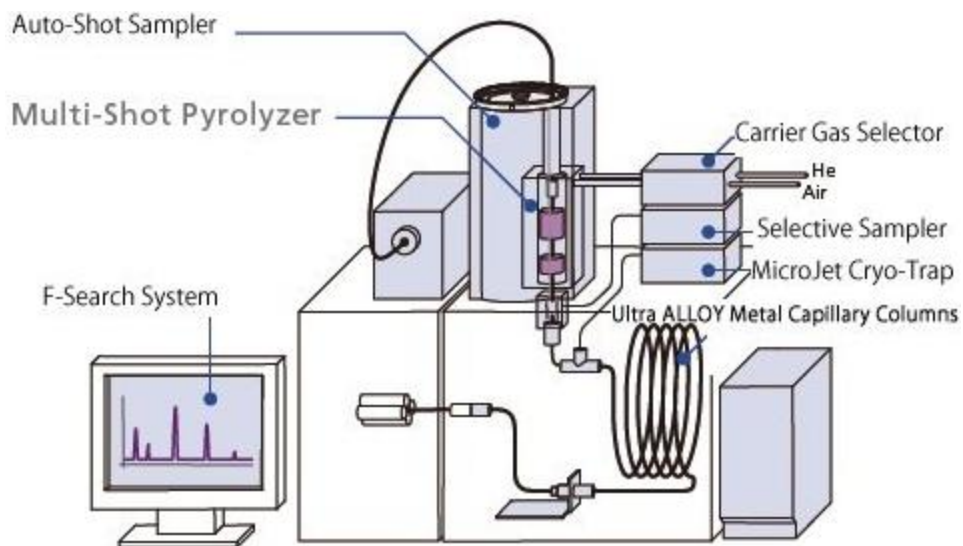


Figura 6. Cromatógrafo de gases. Nota. Adaptado de (Altamirano, 2017)

1.11.1. Muestras empleadas para la determinación

Según INSST (2019), las muestras para la determinación de concentraciones de benceno son las siguientes:

1.11.1.1. Muestra ambiental

Se realiza mediante toma de muestras en un tubo de carbón activo y bomba de aspiración, o bien utilizando muestreadores pasivos. El análisis se realiza en ambos casos por cromatografía de gases con detector de ionización a la llama o fotoionización.

1.11.1.2. Aire exhalado

Generalmente se realiza al final del trabajo o en una situación de exposición ambiental, esta muestra se recoge directamente en un tubo adsorbente. El análisis se realiza por cromatografía de gases con detector de ionización a la llama.



1.11.1.3. Sangre

Esta determinación es poco utilizada ya que se considera como un método invasivo, por tal motivo, se realiza una evaluación de los parámetros hematológicos como indicativo de exposición a benceno.

1.11.1.4. Orina

El análisis se realiza por cromatografía de gases con detector de ionización a la llama. Además, se realiza la concentración de ácido S-fenilmercaptúrico (SPMA), siendo considerada como el biomarcador más adecuado para el control de bajas exposiciones a benceno, se determina mediante cromatografía de gases - espectrometría de masas, cromatografía de gases con detector de captura electrónica o fotoionización.



CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de investigación

Revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa para lo cual se consideraron las tres fases respecto a la búsqueda, extracción y evaluación, síntesis y análisis de las fuentes de información.

2.2. Búsqueda

2.2.1. Fuentes de información

Las principales fuentes de información estuvieron constituidas por las siguientes bases de datos: Scopus, Microsoft academic, DOAJ, PubMed, ScienceDirect, EconPapers, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Google Scholar, Web of Science, Springer, BioMedCentral, MedlinePlus, Wiley Online Library y Revistas Científicas Complutenses. El acceso a las bases de datos de Scopus, ScienceDirect, Web of Science y Springer se llevó a cabo por medio de la plataforma de bases digitales de la Universidad Politécnica Salesiana: <https://www.ups.edu.ec/base-de-datos-bibliotecas>; en cambio, el acceso a DOAJ, EconPapers, Dialnet, Google Scholar, Redalyc, PubMed, MedlinePlus, Wiley Online Library, se llevó a cabo por medio de la plataforma de bases digitales de la Universidad de Cuenca: <https://www.ucuenca.edu.ec/servicios/biblioteca/bases-digitales>; por otra parte, el acceso a Microsoft academic, Elsevier y Revistas Científicas Complutenses se llevó a cabo por acceso directo a la página principal de estas bases, es decir, <https://academic.microsoft.com/>; <https://www.elsevier.com/es-es/research-platforms>; <https://revistas.ucm.es/>. Recalcando que, la última consulta en estas bases de datos se realizó el 28 de mayo de 2021.



2.2.2. Estrategias de búsqueda

Para garantizar la eficacia de la búsqueda, en la estrategia se emplearon los componentes del Framework FDC citados en el manual de Codina (2018), es decir, la etapa de facetar, derivar y combinar:

2.2.2.1. Facetar: al ser la etapa en la que se consideran todas las facetas características de la investigación, se consideraron como facetas el objeto, tipo de acción, técnica de obtención de datos, estrategias metodológicas, topónimos y software o herramientas, que se dan a conocer con más detalle en la tabla 5:

Tabla 5. *Etapa de faceteo*

Faceta	Explicación
Objeto de estudio	Alteraciones en el perfil hematológico en personas expuestas al benceno de forma ocupacional o ambiental
Tipo de acción	Análisis, síntesis, evaluación.
Marco teórico	Toxicología, hematología.
Técnicas de obtención de datos	Estudios de cohorte, casos y controles, transversales, reporte de casos.
Estrategias metodológicas	Revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa
Topónimos	Reportes a nivel mundial
Software herramientas	o Microsoft Word, Mendeley, Microsoft Excel

2.2.2.2. Derivar: corresponde la etapa en la cual de cada faceta establecida con anterioridad se deriva una palabra clave, haciendo hincapié en que se incluyeron sinónimos y/o variaciones en el idioma como se detalla en la tabla 6:

**Tabla 6.** *Etapa de derivación*

Faceta	Palabra clave
Objeto de estudio	Hematotoxicidad del benceno, neoplasias hematopoyéticas relacionadas con el benceno.
Tipo de acción	Análisis, síntesis, evaluación.
Marco teórico	Exposición ambiental, ocupacional, hematotoxicidad.
Técnicas de obtención de datos	Estudios de cohorte, casos y controles, transversales, reporte de casos.
Estrategias metodológicas	Revisión bibliográfica sistematizada de tipo narrativa
Topónimos	Reportes a nivel mundial
Software herramientas	o Microsoft Word, Mendeley, Microsoft Excel

2.2.2.3. Combinar: en esta etapa se procedió a combinar las palabras claves de las dos etapas anteriores por medio de operadores booleanos, generando así las siguientes ecuaciones de búsqueda:

- (Benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)
- (Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)



- (Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)
- (Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)

2.2.3. Proceso de elegibilidad

Se realizó por medio del análisis individual de los artículos candidatos a formar el banco de documentos, los mismos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diseño del estudio: estudios de cohorte, casos y controles, descriptivos, transversales y reporte de casos; estudios orientados a una población adulta por exposición de tipo ambiental y ocupacional a benceno; estudios toxicológicos de la hematotoxicidad; estudios que establezcan la relación entre la leucemia mieloide aguda y el benceno; estudios con un número de participantes mayor o igual a dos, incluyéndose participantes a nivel mundial. Por otra parte, fueron excluidos aquellos estudios que cumplieran con los criterios de exclusión establecidos: estudios de exposición a benceno orientados a una población infantil; estudios que no contengan métodos oficiales o validados para la determinación de benceno en sangre y en el ambiente; estudios de tipo metaanálisis; estudios realizados en fechas anteriores al 1 de enero del 2010.

2.2.4. Proceso de selección:

Se llevó a cabo por la revisión de los autores de la tesis, por medio de un trabajo independiente, principalmente estuvo orientado a verificar que los artículos cumplan los criterios antes mencionados, en el caso de desacuerdos sobre algún artículo de interés se procedió a la lectura en conjunto para establecer un criterio mutuo sobre el artículo y si este formaría o no parte del banco de documentos. De forma general, debido a que la mayoría de artículos seleccionados



están redactados en inglés, se procedió a la traducción individual de los mismos por medio del traductor de documentos online: <https://www.onlinedoctranslator.com/es/> que es una herramienta que destaca por ser de acceso gratis, permite traducir directamente el artículo en formato PDF, generando el archivo para la descarga en español y manteniendo el formato original.

2.3. Extracción y evaluación

2.3.1. Proceso de recopilación de datos

Tras definir el posible banco de documentos, cada artículo fue codificado y posteriormente ingresado al gestor bibliográfico Mendeley para generar la cita en formato APA. En seguida, la información de cada artículo fue extraída en una matriz de Excel considerando las variables de interés, es decir, diseño de estudio, parámetros hematológicos, hábitos, número de participantes, edad promedio, tiempo de exposición, tipo de exposición, método de determinación de benceno (sangre, ambiente y orina). Como se evidencia los principales constituyentes de la matriz en la tabla 7, sin embargo, la matriz completa y detallada se encuentra en el anexo 3 de la sección de anexos.

Tabla 7. *Matriz de banco de documentos*

Código	Título	Criterios de inclusión											
		Diseño de estudio			Parámetros hematológicos				Participantes	Edad promedio	Hábitos	T. exposición	
		Casos y C.	Transversal	Cohorte	Leucocitos	Eritrocitos	Plaquetas	Hemoglobina	>2		Fumar		
1	Hematological and hepatic alterations in nonsmoking residents exposed to benzene following a flaring incident at the British petroleum plant in Texas City	x			x		x	x	x		47 años	Excluidos	40 días

Nota. La abreviatura “Casos y C.” corresponde al diseño de casos y controles.

2.3.2. Criterios de Calidad

Debido a la inexistencia de una guía que establezca los criterios de calidad para estudios toxicológicos, se utilizó los siguientes criterios de calidad de Dixon- Woods (2006)

1. ¿Los propósitos y objetivos de la investigación están claramente establecidos?
2. ¿El diseño de la investigación está claramente especificado y es apropiado para los fines y objetivos de la investigación?
3. ¿Los investigadores proporcionan una explicación clara del proceso por el cual obtuvieron los hallazgos que vamos a reproducir?
4. ¿Los investigadores muestran suficientes datos para respaldar sus interpretaciones y conclusiones?
5. ¿El método de análisis es apropiado y esta adecuadamente explicado?

Tras la lectura de cada artículo e interpretación de cada criterio, por autoría propia se establecieron puntajes de acuerdo al nivel de respuesta a cada uno de los propósitos de calificación, es decir, totalmente en desacuerdo con puntuación 1, desacuerdo con puntuación 2, ni en acuerdo ni en desacuerdo con puntuación 3, acuerdo con puntuación 4 y totalmente de acuerdo con 5 puntos. Interpretándose una puntuación total de 15 como de baja calidad metodológica; una puntuación total de 20 como de buena calidad metodológica y una puntuación de 25 como artículos de excelente calidad metodológica.

2.3.2.1. Criterios calidad CEBMa

De la misma manera, se emplearon los criterios de calidad del Center for Evidence Bases Management (CEBMa) específicos para cada diseño de estudio, es decir, casos y controles,



transversales y cohorte, los mismos que constan de 12 preguntas de evaluación. Dichos criterios se encuentran detallados en los anexos 3, 4 y 5 de la sección de anexos.

De manera similar que con el análisis de los criterios de Dixon-Woods, cada uno de los propósitos de calificación tuvo un puntaje independiente, siendo la puntuación de 3 para “sí”, 2 puntos para “más o menos” y 1 punto para “no”, destacando que estos propósitos de calificación estuvieron ya establecidos en las plantillas presentadas por CEBMa. Pudiéndose interpretar una puntuación total de 12 para artículos de calidad metodológica escasa, 24 puntos para artículos con calidad metodológica media y 36 puntos para artículos con calidad metodológica excelente.

Así mismo, es importante destacar que, al emplear como núcleo principal artículos de revistas evaluadas y bases de datos como Scopus, Web of Science, PubMed, ya garantizan un primer filtro de calidad, el mismo que, conjuntamente con los criterios antes mencionados permitirán constituir el banco de documentos final, el mismo que será empleado en la fase posterior.

2.3.3. Ficha guía

Se realizó de forma individual una ficha guía para cada artículo del banco de documentos, en función de los parámetros establecidos en el Framework ReSiste- CHS citado en el manual de Codina (2018), que esta principalmente constituido por: referencia bibliográfica, resumen, tipo de investigación, aportaciones principales, aspectos relevantes y palabras claves. Cabe mencionar que, la presente ficha no formará parte del apartado de análisis, siendo desarrollada fundamentalmente para permitir un fácil acceso a la información relevante de cada artículo (Anexo 22).

2.4. Análisis y Síntesis

2.4.1. Análisis

Se llevó a cabo por medio de los investigadores de manera conjunta, a través de una ficha de análisis en Microsoft Excel, que consistió en trasladar la información de los artículos en referencia a los criterios de inclusión de forma cuantitativa, en la cual, cada valor hematológico fue comparado con valores referenciales citados por Torrens (2021), y posteriormente catalogándose como normal, aumentado y disminuido, y la consecuente alteración hematológica, como se detalla brevemente en la tabla 8, encontrándose la matriz completa en el anexo 6. Cabe recalcar, que este apartado se desarrolló por diseño de estudio.

Tabla 8. *Matriz de análisis*

Cód.	Diseño	Participantes	Sexo	Edad	Nacionalidad	Fumar	T. Exp. años	Parámetros hematológicos				Tipo Exposición	F. Inf.	Industria	Concentración benceno			Met. Det.
								Leu	Eri	Plaq	Hb				Sangre	Orina.	Ambiente	
1	Casos y controles	1093	610H	47	EEU	E	0,11	7,5	-	267	15,2	Ambiental	Rev. H. clínica	Petrolera	-	-	-	-
			483M		UU			8	-	316,6	13,5				-	-	-	-
		329	131H	47	EEU	6,7	-	233,1	15,1	NA	NA				NA	NA		
			198M		UU	6,8	-	256,3	13,2									

Nota. La abreviatura “Cód.” corresponde al código del artículo, “T. Exp años” tiempo de exposición en años, “Leu” a leucocitos, “Eri” a eritrocitos, “Plaq” a plaquetas, “Hb” a hemoglobina, “F. inf” a la fuente de información, “Met det” al método de determinación.

2.4.2. Análisis estadístico

2.4.2.1. Prueba T para variables independientes

Se realizó por medio del software SPSS, en el cual se creó la variable categórica “Casos y controles” en la sección de etiqueta, siendo el valor 1 para casos y 2 para controles con escala nominal, de la misma manera, se crearon las variables leucocitos, eritrocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito con escala numérica, posteriormente tras ingresar los datos, se procedió al apartado de comparar medias, y se realizó la prueba T para muestras independientes, asignando como la variable a contrastar los leucocitos y la variable de agrupación los casos y controles, definiendo los grupos antes establecidos, es decir, 1 para casos y 2 para controles; de la misma manera se realizó la prueba T para las variables eritrocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito siendo empleadas como las variables a contrastar y en todos los casos se utilizó la variable de casos y controles como la variable de agrupación. Del mismo modo, se realizó la prueba T para el diseño transversal, cuya variable categórica fue denominada “años de exposición” siendo el valor 1 para estudios que reportaron un tiempo de exposición menor a 10 años, y 2 para un tiempo de exposición mayor a 10 años, de igual forma se crearon las variables leucocitos, eritrocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito en escala numérica, posteriormente se ingresaron los datos en la sección prueba T para muestras independientes de la misma manera como se detalló para el diseño de casos y controles. Cabe recalcar que debido a la escasez de datos en el diseño de cohorte fue imposible desarrollar la prueba T.

2.4.2.2. ANOVA de un factor

Se realizó mediante el software SPSS, creándose la variable categórica “Tipo de diseño” en la sección de etiqueta, siendo el valor 1 para el diseño “casos y controles”, 2 para el diseño “transversal” y 3 para “cohorte” con escala nominal, así mismo, se crearon las variables



leucocitos, eritrocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito con escala numérica, posteriormente se ingresó a la sección de comparar medias y en la función de ANOVA de un factor, se colocó a la variable leucocitos en el apartado de lista de dependientes y a la variable tipo de diseño como factor, analizándose los valores por medio de la estadística descriptiva y análisis de Tukey, haciendo hincapié que el procedimiento se realizó de la misma manera para las variables eritrocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito formando parte todas del apartado de la lista de dependientes.

2.4.2.3. Correlación de Pearson

Para poder establecer la correlación de Pearson entre las variables de interés, se trabajó con el software SPSS, creando las variables numéricas, leucocitos, eritrocitos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, años de exposición, recalando que, esta última fue específica para cada una de las variables antes mencionadas, posteriormente, se analizaron las correlaciones bivariadas, tomando como variables cada parámetro hematológico en relación con su respectivos años de exposición, siendo el coeficiente de correlación el de Pearson y la prueba de significancia de tipo bilateral. De la misma manera, se crearon las mismas variables numéricas hematológicas además de las variables concentración de benceno en sangre, concentración de benceno en orina y concentración de benceno en el ambiente, se tabularon los datos y se procedió de manera similar con los antes especificado, estableciendo así, las correlaciones entre las concentraciones de benceno y las variables hematológicas.



2.4.2. Síntesis

Se desarrolló mediante la tabulación y agregación de los resultados individuales por variable del apartado de análisis, expresándose en forma de tablas y diagramas de barras.

Con la finalidad de facilitar una mejor expresión de resultados, las tablas y diagramas fueron desarrollados en base a tres secciones, siendo la primera sección orientada a resumir todos los estudios con un enfoque a variables generales, es decir, la concurrencia promedio de nacionalidad, tipo de diseño de estudio, artículos recuperados por base de datos, años de exposición, número de participantes, número de resultados por búsqueda por base de datos, resultados que cumplen con criterios de inclusión- exclusión, número de artículos repetidos por base y/o búsqueda global; la segunda sección estuvo mayoritariamente enfocada a resultados más específicos orientados a dar una respuesta puntual a la pregunta de investigación por lo que se centró en el análisis de los parámetros hematológicos, leucocitos, eritrocitos, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, los mismos que fueron interpretados por medio de gráficos de barras, en función a una variable específica, es decir, cada parámetro hematológico en función al diseño de estudio, nacionalidad, edad, número de participantes, tipo de exposición, hábitos, industria y país; finalmente en la última sección, se evaluó la calidad de los estudios en base a la puntuación promedio de los mismos, considerando los criterios mencionados en el apartado de criterios de calidad.

**CAPÍTULO III. RESULTADOS****3.1. Descripción general de los artículos**

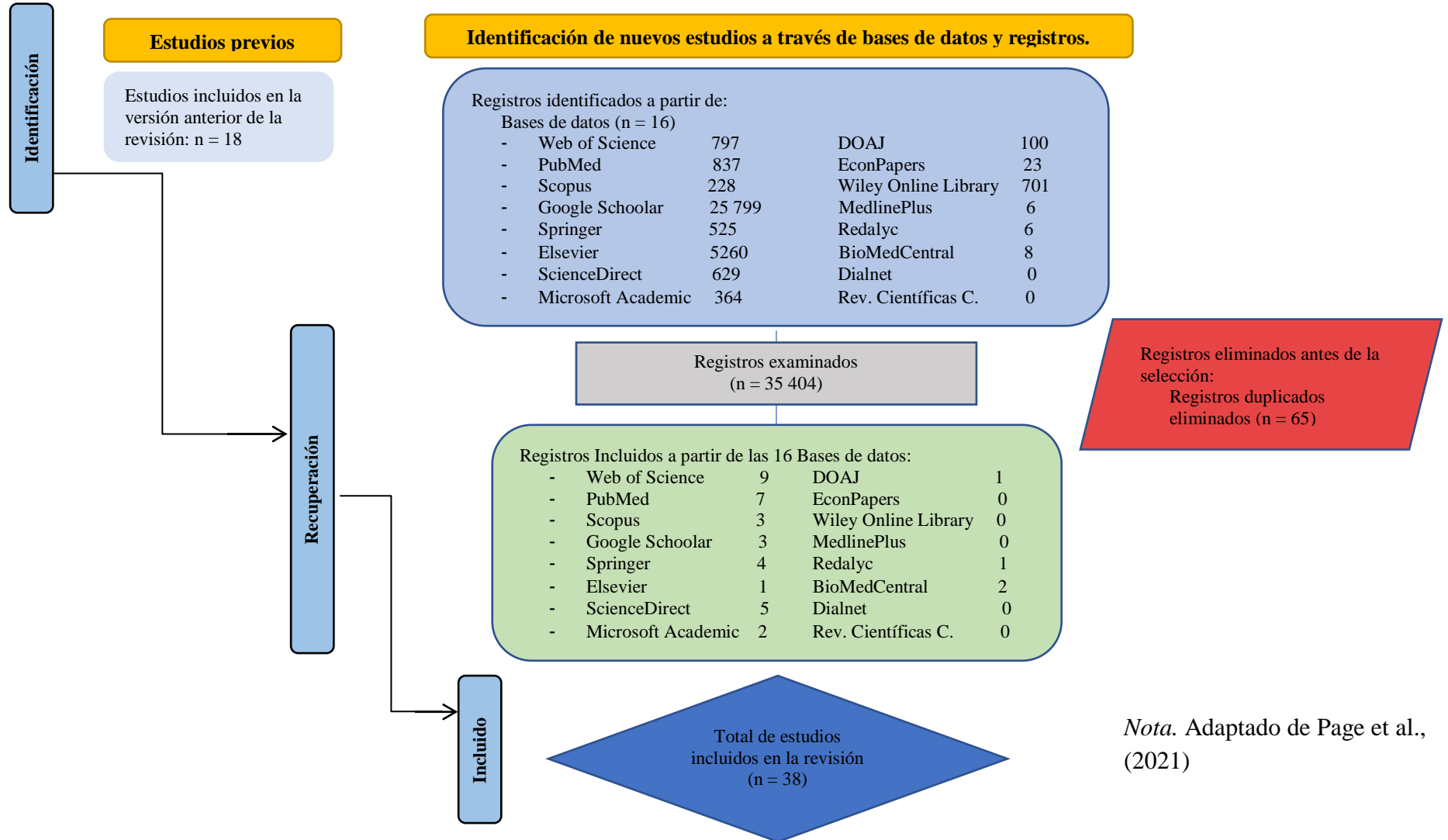
Previo al proceso de selección de cada artículo, se registró el número total del resultado de búsqueda obtenido por cada ecuación de búsqueda, así como, el número de artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Como se detalla en la tabla 9, encontrándose los resultados de búsqueda para las bases restantes a partir del anexo 7 al anexo 21.

Tabla 9. *Resultados de búsqueda en base de datos Scopus*

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Scopus	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	7	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	2	0
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	18	3
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	125	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	66	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	4	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	6	4
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

3.2. Matriz prisma de búsqueda

Figura 7. Matriz prisma de búsqueda



Nota. Adaptado de Page et al., (2021)

3.3. Resultados Generales

3.3.1. Nacionalidad: De los 38 artículos que conforman el banco de documentos, la nacionalidad predominante de los participantes en los estudios fue la China con el 15,8% y las nacionalidades con un número menor de reportes fueron la Colombiana, Benín, Pakistaní, Italiana, Canadiense, Nicaragüense, Hindú, Tailandés y Libio con un total del 2,6%, como se detalla en la figura 8.

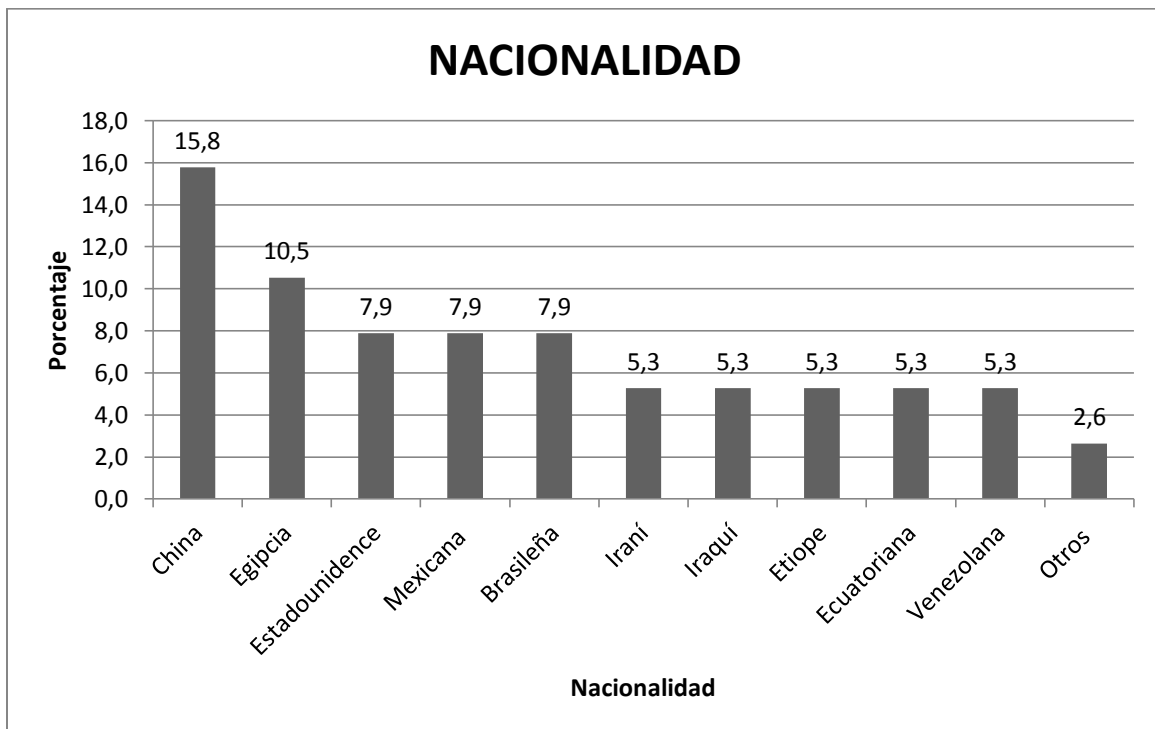


Figura 8. Nacionalidades de la población de estudio. Nota. Dentro del apartado de “otros”, se encuentran las nacionalidades Colombiana, Benín, Pakistaní, Italiana, Canadiense, Nicaragüense, Hindú, Tailandés y Libio.

3.3.2. Diseño de estudio: El diseño predominante fue el transversal con el 52,63%, seguido de casos y controles con el 42,11% y finalmente el diseño de cohorte con el 5,26%.

3.3.3. Base de datos: La principal base de datos de la cual se recopilaron los artículos fue Web of Science con el 23,68%, por otra parte, no se extrajo ningún artículo de las bases Redalyc, EconPapers y Revisas Científicas Complutenses, como se detalla en la figura 9.

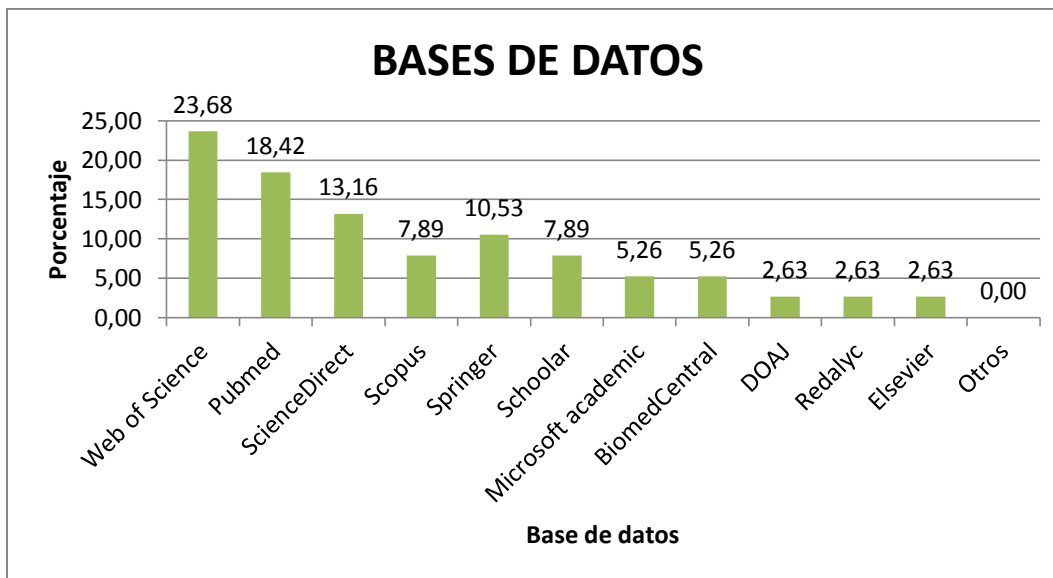


Figura 9. Principales bases de datos en la recopilación de artículos. Nota. En la sección denominada como “Otros” se incluyen las bases de datos, Redalyc, EconPapers y Revisas Científicas Complutenses.

3.3.4. Años de exposición: El rango en años de exposición predominante en los estudios fue menor a 5 años con el 44,74%, seguido del rango comprendido entre mayor a 5 años - menor a 10 años con el 26,32%, le continúa el rango mayor a 15 años con el 15,79%, y finalmente el rango mayor a 10 años - menor a 15 años con el 13,16%.

3.3.5. Número de participantes: El número total de participantes incluidos en la presente investigación fue de 115380, de los cuales el 98,97% corresponden al sexo masculino y el 1,03% al sexo femenino, así mismo, la edad promedio de los grupos expuestos fue de 37,76 años y del grupo control de 39,78 años.



3.3.6. Tipo de exposición: Los principales tipos de exposición reportados fueron de tipo ambiental y ocupacional, correspondiendo el 10,53% a una exposición de tipo ambiental y el 89,47% restante a una exposición de tipo ocupacional.

3.3.7. Concentraciones de benceno: Al analizar la matriz 5 de 38 artículos reportaron la concentración de benceno sanguíneo, siendo el promedio de la concentración 0,08 ppm, 7 de 38 artículos reportaron la concentración de benceno urinario, con un promedio de concentración de 10,43 en mg de t, t- muconaldehído y 10 de 38 artículos reportaron la concentración de benceno ambiental, con un promedio de 8,20 ppm.

3.3.8. Métodos de determinación: el principal método de determinación de benceno en sangre fue por medio de la cromatografía de gases con espectrofotometría de masas con el 60% del total de los reportes; en cambio, para determinar el biomarcador en orina t,t- muconaldehído se llevó a cabo por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con el 85,71%; finalmente, el principal método para determinar benceno ambiental fue la cromatografía de gases con detector de ionización de llama (FID) con el 77,78%.

3.4. Resultados Específicos

3.4.1. Casos y controles

Al analizar los distintos parámetros hematológicos, 2 de 13 estudios reportaron leucopenia lo que corresponde al 15,38 % de la población con un promedio de alteraciones de leucocitos de $4,1 \times 10^9/L$, de los cuales el 20% reportaron el hábito de fumar; 1 de 10 estudios reportaron eritropenia representando el 10% de la población cuyo promedio de alteraciones de eritrocitos fue de $3 \times 10^{12}/L$, siendo importante mencionar que ninguno de los participantes reportaron antecedentes de tabaquismo, así mismo, 4 de 14 estudios



reportaron anemia constituyendo el 28,57% de la población con un promedio de alteraciones en la hemoglobina de 12,29 g/dL, con un reporte del 21,66% de la población con el hábito de fumar, recalcando que, toda la población con reporte de alteraciones estuvo expuesta a benceno de forma ocupacional, siendo estas alteraciones determinadas por medio de toma de muestra sanguínea y posterior análisis en laboratorio.

Con respecto a los participantes con reporte de leucopenia, el promedio en años de exposición es de 8,76 años, la edad promedio es de 34,90 años, desempeñando labores en fábrica de vehículos y zapatos, de nacionalidad China representando el 6,25% de la población; por otra parte, los participantes con reporte de anemia, presentaron un valor de 11,26 años como promedio en años de exposición, 33,80 años de edad promedio y las nacionalidades fueron Egipcia con el 12,5%, siendo trabajadores de fábricas de cerámica y pintura; y la nacionalidad Hindú con el 6,25%, con desempeño laboral en gasolineras; finalmente, los participantes con el reporte en conjunto de alteraciones como leucopenia, eritropenia y anemia, presentó un promedio de 5 años de exposición, 32,71 años de edad y la nacionalidad Iraquí con el 6,25%, con labores petroleras (Figura 10).

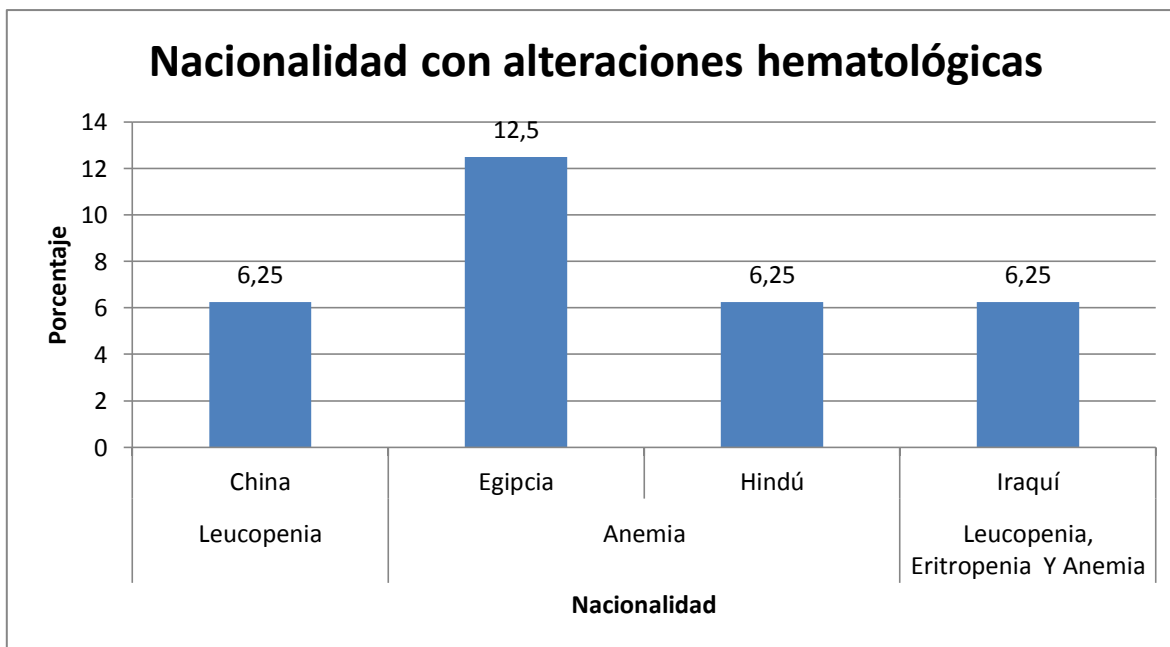


Figura 10. Nacionalidad de la población con reporte de alteraciones hematológicas. Nota. Los porcentajes de la figura 11 corresponden al número de nacionalidades que reportaron alteraciones hematológicas (5), partiendo de 16 nacionalidades expresado como el valor total (100%) obtenidos de reportes del diseño casos y controles.

3.4.2. Transversal

Tras el análisis de los parámetros de interés, 2 de 18 estudios reportaron eritropenia representándose como el 11,11% de la población, cuyo promedio de la alteración de eritrocitos fue de $4,4 \times 10^{12}/L$, de los cuales el 45,21% fumaban; 1 de 18 estudios reporta trombocitopenia lo que constituye el 5,56% de la población con un promedio de alteración plaquetaria de $143,6 \times 10^9/L$, considerando que el 35,01% de los participantes fumaban, de la misma manera, 5 de 16 estudios reportaron anemia expresándose como el 31% de la población, con 12,43 g/dl como promedio de alteración en la hemoglobina, siendo el 21,82% de esta población los participantes con el hábito de fumar. Por otra parte, es



importante mencionar que, las alteraciones fueron determinadas mediante la toma de muestra por venopunción y el posterior análisis de laboratorio.

El promedio en años de exposición de los participantes con eritropenia es de 10,3 años, con una edad promedio de 41,5 años y de nacionalidad Venezolana que representa el 5% del grupo de interés, con un tipo de exposición ocupacional en la industria petrolera; en cambio, los participantes con reporte de trombocitopenia presentaron un promedio en años de exposición de 18,93 años, un promedio de edad de 40,20 años siendo de nacionalidad China con el 5%, con exposición ocupacional en industria petrolera; así mismo, la población que reportó anemia, presentó 7,21 años como promedio en años de exposición, con un promedio de edad de 38,77 años, siendo las nacionalidades predominantes la China con el 10% con exposición ambiental por industrias petroleras; la Egipcia y Etíope con el 5% respectivamente, con exposiciones ocupacionales en gasolineras; finalmente, en el reporte contiguo de eritropenia y anemia, el promedio en años de exposición es de 5 años, la edad promedio es de 37,5 años con nacionalidad Iraquí con el 5%, con exposición ocupacional por trabajo en gasolineras (Figura 11).

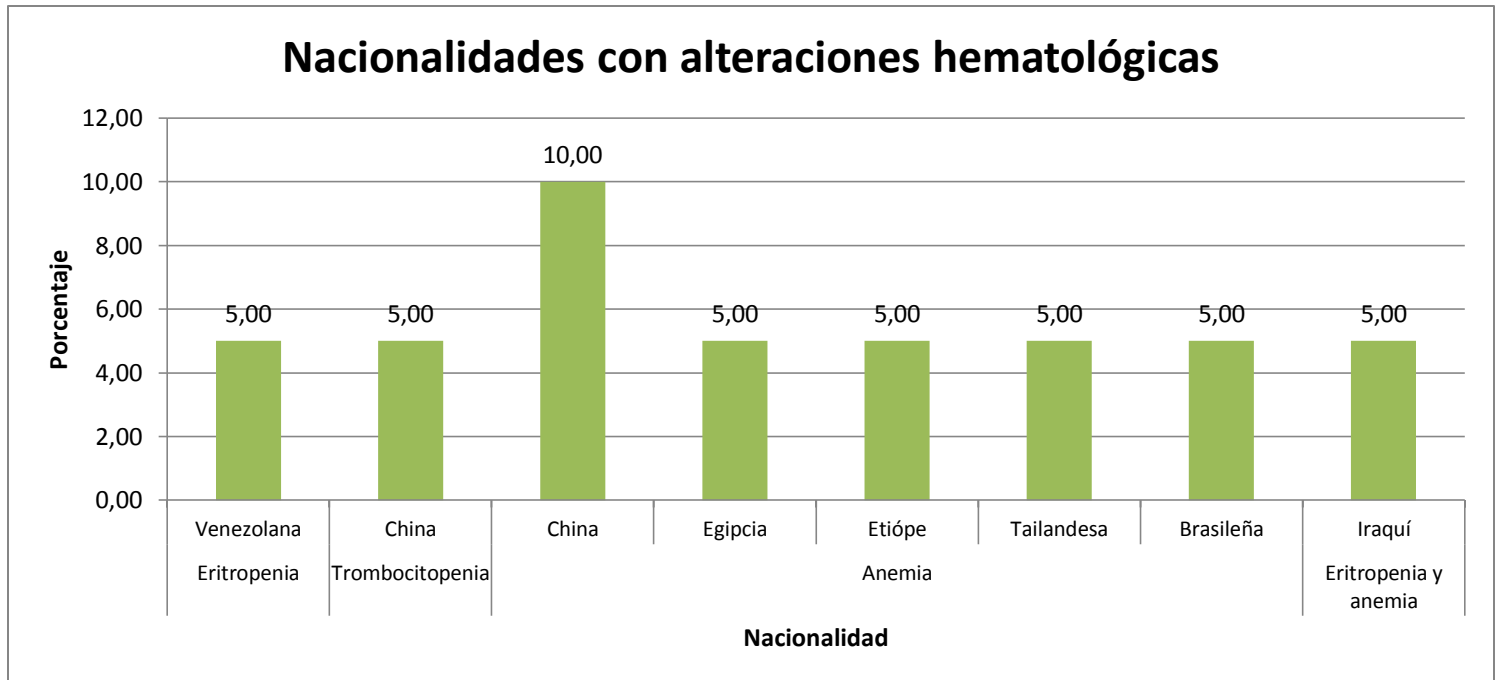


Figura 11. Nacionalidad de la población con alteraciones hematológicas. Nota. Los porcentajes de la figura 12 corresponden al número de nacionalidades que reportaron alteraciones hematológicas (9), partiendo de 20 nacionalidades expresado como el valor total (100%) obtenidos de reportes de diseño transversal.

3.4.3. Cohorte

Una vez analizados los parámetros de hematológicos, 1 de 2 estudios reportan anemia, representando el 50% de la población con un promedio de alteración de hemoglobina del 11,69 g/dL, considerando que el 70% de la población fumaba. El promedio de años de exposición es de 1,16 años, con una edad promedio de 42,8 años y de nacionalidad Egipcia representando el 50% de las nacionalidades, la población reportó la fuente ocupacional debido al desempeño de labores como taxistas.

3.4.4. Valores hematológicos en función al tiempo de exposición

Se realizó de manera general sin discriminación por diseño de estudio, por medio de gráficos de barras, en donde se consideraron los valores de leucocitos, eritrocitos, plaquetas y hemoglobina como constituyentes del eje “y” frente a los valores en años de exposición como eje “x”, interpretándose a partir de las gráficas que la mayoría de los valores hematológicos no disminuyen conforme aumentan los años de exposición. Como se puede observar en la Figura 12, 13, 14 y 15.

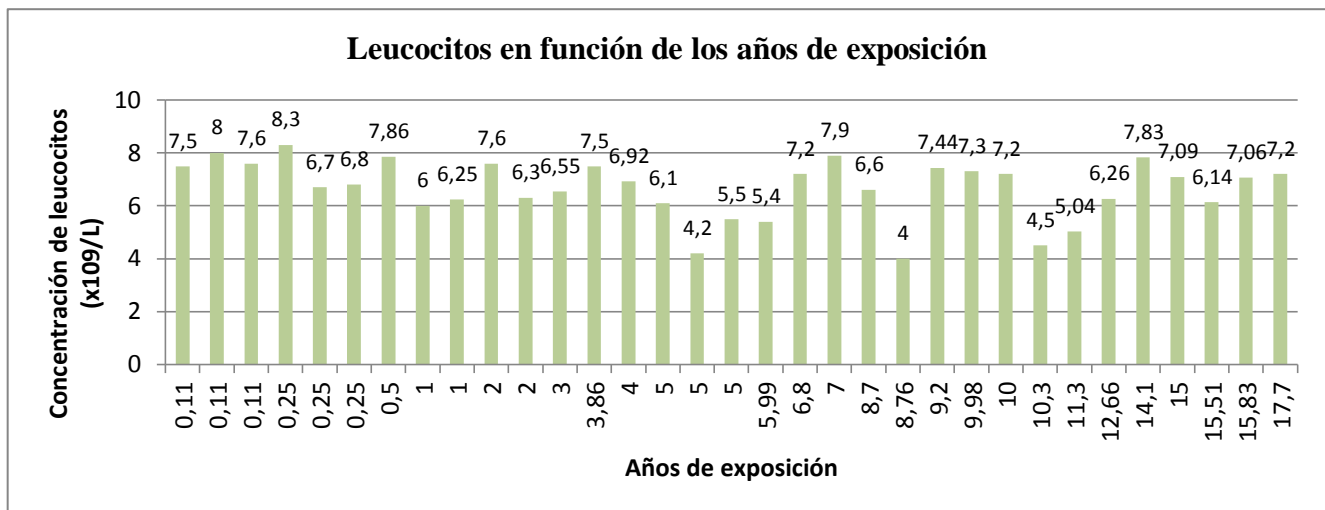


Figura 12. Representación gráfica de la variación en la concentración de leucocitos en función a los años de exposición.

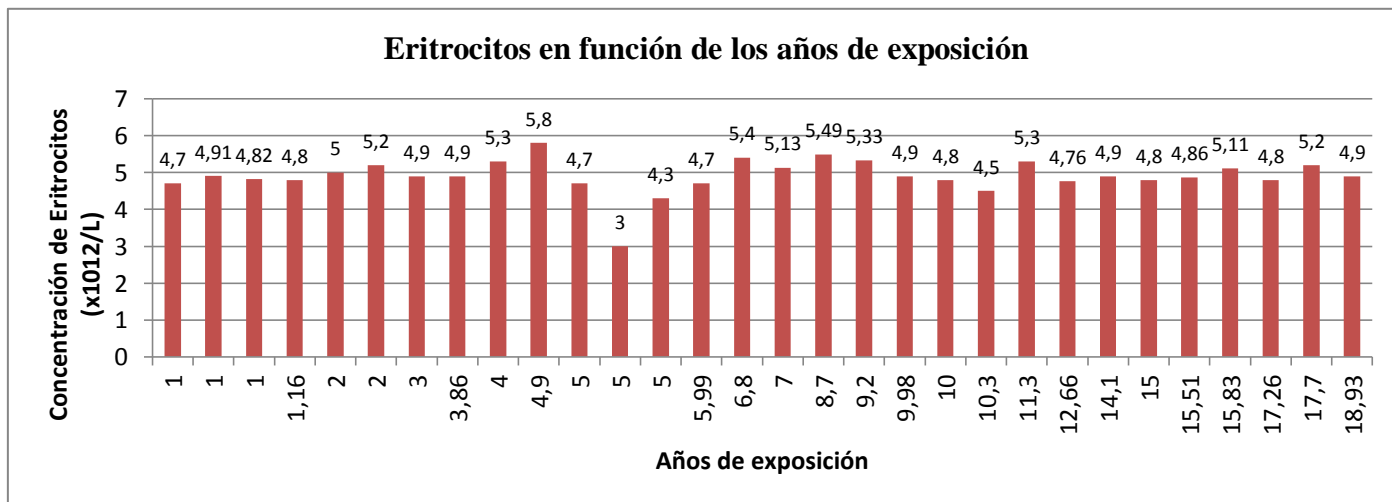


Figura 13. Representación gráfica de la variación en la concentración de eritrocitos en función a los años de exposición.

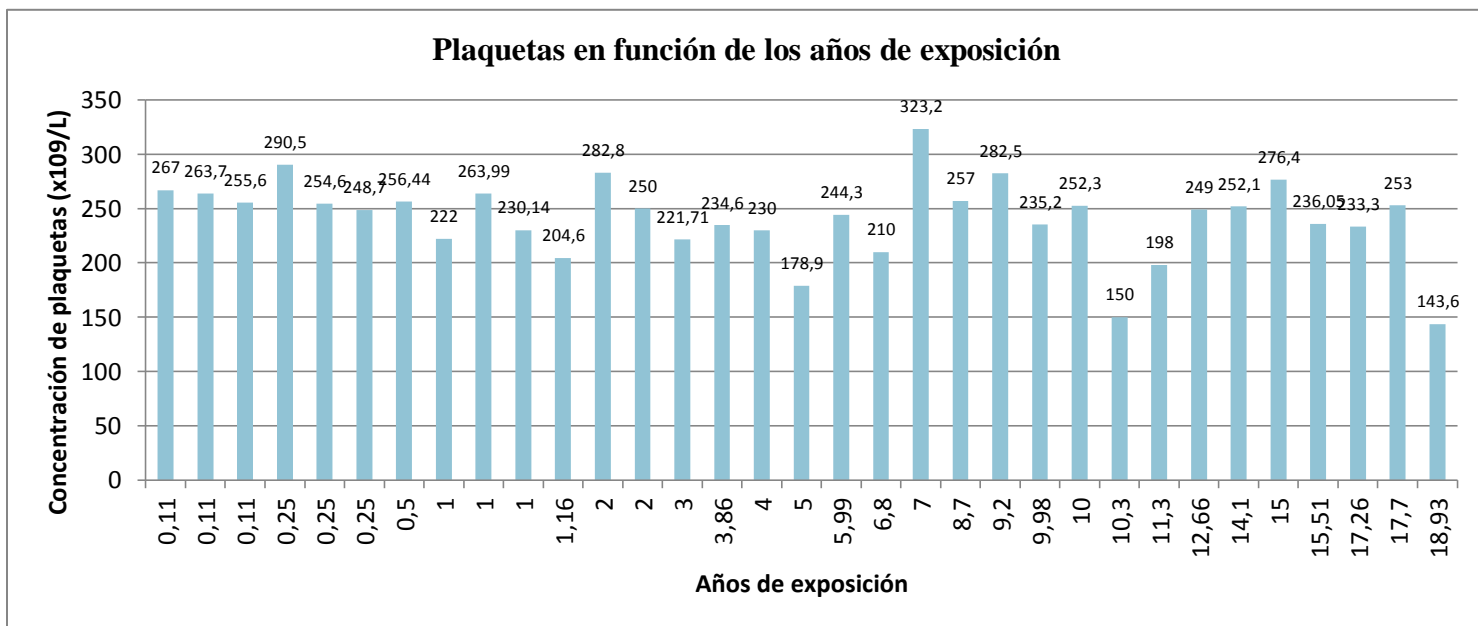


Figura 14. Representación gráfica de la variación en la concentración de plaquetas en función a los años de exposición.

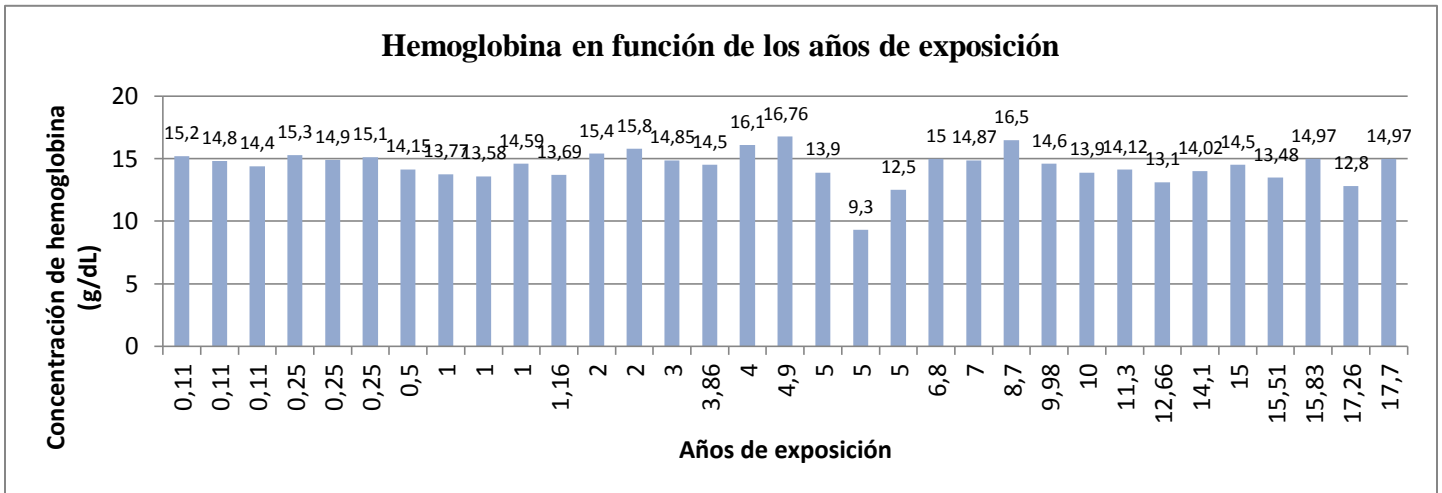


Figura 15. Representación gráfica de la variación en la concentración de hemoglobina en función a los años de exposición

3.4.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico de la prueba t-student para muestras independientes a través SPSS demostraron significancias superiores al 0,05% demostrando así que no existen diferencias significativas entre valores internos por diseño.

Por otra parte, el análisis estadístico de ANOVA de un factor evidencio la homogeneidad de valores inter e intragrupos en los diseños casos y controles, transversales y cohorte debido a la significancia mayor al 0,05%.

Finalmente, el análisis de la correlación de Pearson entre los años de exposición contra parámetros hematológicos únicamente demostró correlación inversa entre el número de plaquetas y el año de exposición para el diseño de casos y controles como se evidencia en la Figura 16; por otra parte, no existieron correlaciones entre la concentración de benceno en sangre contra parámetros hematológicos; concentración de benceno en orina contra



parámetros hematológicos ni en la concentración de benceno en el aire contra parámetros hematológicos, debido a que la significancia fue mayor al 0,05%.

Correlaciones

		Plaquetas	Años Exposición
Plaquetas	Correlación de Pearson	1	-,680 [*]
	Sig. (bilateral)		,010
	N	13	13
Años Exposición	Correlación de Pearson	-,680 [*]	1
	Sig. (bilateral)	,010	
	N	13	13

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Figura 16. *Correlación de Pearson, programa SPSS.* Nota. La correlación entre el valor de plaquetas y los años de exposición es inversa debido al valor negativo de significancia, interpretándose como, a mayores años de exposición menor es el número de plaquetas.

3.5. Calidad de artículos

3.5.1. Criterios de Dixon - Woods

El 100% de los artículos presentan un puntaje superior a 20 con un promedio de 22,97 puntos, siendo el menor puntaje establecido de 20 y el de mayor puntaje de 25.

3.5.2. Criterios CEBMa

El total de artículos con diseño Casos y control, Transversal y Cohorte, presentan un puntaje superior a 24 puntos, con un promedio de 29,06 puntos para casos y controles, siendo el de menor puntaje 27 y el de mayor puntaje 31; en cambio se obtuvo un promedio de 30,63 puntos para estudios de tipo transversal, con el estudio menor puntuado de 28 y el mayor puntuado de 32, finalmente el promedio de puntos para estudios de tipo cohorte es de 32,5, siendo el estudio de menor puntaje el de 32 puntos y el de mayor de 33 puntos.



CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Mediante la presente revisión sistemática de la literatura, tras el posterior análisis de los 38 estudios, se obtuvo que la población masculina fue la que se presentó en mayor cantidad, concordando con el estudio realizado por Rodarte (2009) que presentó una población masculina con el 85,7% frente al 14,3% femenino, lo que a su vez se encontró ligado al tipo de trabajo de la población, pues gran parte de los estudios realizados provinieron de gasolineras e industrias petroleras que hoy en día son fuentes laborales, en la que se desempeñaron mayoritariamente el sexo masculino. De la misma manera, en los estudios analizados los mayores reportes de población expuesta que se presentaron fueron de China, lo cual concuerda con las publicaciones de Li et al. (2019), Koh et al. (2015) y Schnatter et al. (2010) que, desde su punto de vista, se encontraron ligados a su elevada actividad petrolera, siendo la primera potencia consumidora e importadora de petróleo a nivel mundial.

Así mismo, el análisis permitió evidenciar una correlación parcial entre los años de exposición y la aparición de anomalías en los parámetros hematológicos como se constató en los resultados, esto debido a que, el estar expuesto un mayor tiempo en años a una fuente de benceno no garantizó de que la población vaya a presentar un tipo de desorden hematológico, ya que hubieron variaciones en las exposiciones, pues algunos estudios reportaron exposiciones inferiores a un año e inclusive superiores a los 17 años sin ninguna alteración hematológica, como es el caso de Wang et al. (2018), con un tiempo de exposición de 1 año, Vergara et al. (2013), con un tiempo de exposición de 2 años, Moro et



al. (2015), con 9,98 años de exposición, Mohamed (2018), con 15 años de exposición, mientras que Flores (2017), con 17,7 años. Por otra parte, se presentaron otros estudios con periodos de exposición similares en los cuales sí se reportó como mínimo una anomalía hematológica, como lo hicieron notar Getu et al. (2020) y Zeinab et al. (2019) que, en un período corto de 1 año de exposición, la población presentó anemia, mientras que Zhang et al. (2020) con 18,93 años de exposición reportaron trombocitopenia. Por lo tanto, en base a los fundamentos antes expuestos, es correcto mencionar que los resultados no mostraron una correlación directa entre los años de exposición y la aparición de alteraciones hematológicas, corroborando así con el resultado estadístico en el que no se establecieron correlaciones en la mayoría de las pruebas estadísticas, a excepción del tiempo de exposición y recuento de plaquetas, que en el caso de nuestro estudio se reportó como un correlación inversa, siendo este resultado semejante a lo declarado por Pacheco et al. (2017), el cual estableció la misma correlación, es decir, un resultado del coeficiente de correlación de Pearson con asociación significativa inversa entre estos dos valores, lo cual indica que existe una gran tendencia de disminución de los niveles plaquetarios con un mayor tiempo de exposición.

Por otra parte, en cuanto a la determinación de la concentración de benceno, los resultados reportaron una mayor determinación de benceno ambiental sobre el benceno sanguíneo y urinario, sin embargo, en los estudios de Moro et al. (2015), Casale et al. (2016) y Cakmak et al. (2020), se reportaron concentraciones de benceno sanguíneo sin que la población presente un desorden hematológico en los principales linajes, asociándolo con la recomendación de la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) y el Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH), donde se



especifica que el benceno se puede medir en sangre, pero este método sólo fue útil para detectar exposiciones recientes, ya que el benceno desaparece rápidamente. Además, para la determinación del biomarcador t,t ácido mucónico en orina, recomendaron que esta prueba se realice después de una exposición reciente, con la limitación de que este biomarcador no permite determinar de manera legible la cantidad real de benceno a la que estuvo expuesta la persona, como se constató en los estudios de Moro et al. (2015), Moro et al. (2017), Romero et al. (2017), Wang et al. (2021) y Tunsaringkarn et al. (2013), quienes reportaron concentraciones de este biomarcador, sin embargo, la población no presentó anomalías. Por tal motivo, la ATSDR (2016) enfatiza que las principales fuentes de exposición se dan en el ambiente, siendo crucial la concentración de benceno en el ambiente para desarrollar una investigación, ya que, en personas expuestas a cantidades altas de benceno, un análisis de sangre es eficaz para evaluar una posible alteración, como se comprobó en los estudios de Zeinab et al. (2019) y Ibrahim et al. (2015), quienes reportaron valores cercanos y superiores al límite de exposición ocupacional, cuyas poblaciones mostraron alteraciones en el perfil hematológico.

Finalmente, en los estudios de Avogbe et al. (2011), Moro et al. (2015), Moro et al. (2017), Neghab et al. (2014), Casale et al. (2016), Chacón (2019), García et al. (2012) y Wang et al. (2018), con un rango de concentración de 0,126 a 43,64 ppm, no presentaron desórdenes sanguíneos; lo que permitió evidenciar las limitaciones del estudio, ya que los estudios analizados no brindaron información específica del entorno laboral, es decir, si los participantes utilizaban o no la ropa adecuada de protección, siendo esta una variable que pudo condicionar una mayor o menor exposición y por ende la aparición de los trastornos, tal y como lo menciona Chise (2018), que hace hincapié en que la falta de realización de



exámenes regulares, así como una capacitación adecuada a los trabajadores y la utilización de los equipos de protección personal, mostraron una relación con los niveles tóxicos de benceno en los trabajadores con una significancia estadística menor al 0,05%, mostrando un ineficiente plan de seguridad laboral.



CONCLUSIONES

Por medio de la presente revisión bibliográfica se concluye que, existe una asociación media entre la exposición a benceno y la aparición de trastornos hematológicos, debido a que hubo un reporte del 39,47% de los artículos con alguna alteración sanguínea, siendo la principal afección la anemia seguida de la leucopenia, demostrando así que el precursor hematopoyético constituye uno de los blancos principales del benceno tras la exposición, debido a que se generan metabolitos reactivos y ROS que afectan el blanco antes mencionado.

A pesar de ello, no se evidenció una asociación fuerte entre los años de exposición con la aparición de los trastornos, debido a la presencia o ausencia de anomalías en periodos variables de exposición, que a su vez guardaban una estrecha relación con la fuente de exposición, género, hábitos y país, sin embargo, existió una correlación leve entre el tiempo de exposición a benceno y la aparición de los desórdenes sanguíneos a nivel plaquetario.

Entre las limitaciones de esta revisión bibliográfica se encuentra que, los estudios no reportaban las condiciones de trabajo del personal, así como en su mayoría no reportaban concentraciones de benceno en sangre, orina y ambiente, ni valores en porcentaje de la población que presentó una o varias alteraciones hematológicas.

Finalmente, por medio de la sistematización de la información de los reportes, se constató la hematotoxicidad del benceno a nivel de la HSC, siendo un aporte ante la limitación de estudios en nuestro país, así como, un complemento para las investigaciones sobre esta sustancia química y su mecanismo de acción.



RECOMENDACIONES

- Con la finalidad de precautelar la salud del personal en contacto con benceno se recomienda capacitar al personal expuesto sobre los riesgos de la salud que desencadena la exposición.
- Implementar y fomentar el seguimiento de una guía de atención integral de seguridad y salud en el trabajo, por medio de exámenes pre-ocupacionales, ocupacionales y post-ocupacionales que permitan tener un seguimiento oportuno del estado de salud y los riesgos potenciales de una exposición laboral.
- Realizar investigaciones referidas a diferentes fuentes de exposición a benceno, abordando análisis hematológicos, ambientales y genéticos a sus trabajadores que permitan respaldar que, el desorden sanguíneo es consecuente a la exposición ocupacional y/o ambiental al benceno.



BIBLIOGRAFÍA

- A Sahb, A. A. (2011). Hematological assessment of gasoline exposure among petrol filling workers in Baghdad. *Fac Med Baghdad* (Vol. 53, Issue 4).
- Abou-ElWafa, H. S., Albadry, A. A., El-Gilany, A. H., & Bazeed, F. B. (2015). Some Biochemical and Hematological Parameters among Petrol Station Attendants: A Comparative Study. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/418724>
- ACS (2021). Sustancias químicas nocivas en los productos de tabaco. American Cancer Society. 1-7
- Ahmadi, Z., Moradabadi, A., Abdollahdokht, D., Mehrabani, M., & Nematollahi, M. H. (2019). Association of environmental exposure with hematological and oxidative stress alteration in gasoline station attendants. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(20), 20411–20417. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05412-7>
- Aljumaiah, O. (2012). Combustion Products from Ventilation Controlled Fires: Toxicity Assessment and Modelling. *Energy and Resources Research*, 3-9.
- Altamirano, C. (2017). Determinación de benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos (BTEX) en aire ambiente del Distrito Metropolitano de Quito mediante cromatografía de gases con detector de ionización de llama. Retrieved from <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13799/Determinaci%3%b3n%20de%20BTEX%20en%20aire%20ambiente%20del%20DMQ%20por%20cromatografia%20de%20gases%20FID->



%20Camila%20Altamirano.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Ataro, Z., Geremew, A., & Urgessa, F. (2018). Occupational health risk of working in garages: Comparative study on blood pressure and hematological parameters between garage workers and haramaya university community, harar, Eastern Ethiopia. *Risk Management and Healthcare Policy*, 11, 35–44.

<https://doi.org/10.2147/RMHP.S154611>

ATSDR (2016). Benceno: Examen médico que demuestre la exposición a benceno. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. 1-8

Avogbe, P., Ayi-Fanou, L., Cachon, B., Chabi, N., Debende, A., Dewaele, D., Aissi, F., Cazier, F., & Sanni, A. (2007). Hematological changes among Beninese motor-bike taxi drivers exposed to benzene by urban air pollution. *African Journal of Environmental Science and Technology*, 5(7), 464–472.

<https://www.ajol.info/index.php/ajest/article/view/72031>

Barreto, G., Madureira, D., Capani, F., Aon, L., Saraceno, E & Alvarez, L. (2009). The Role of Catechols and Free Radicals in Benzene Toxicity: An Oxidative DNA Damage Pathway. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 50(1), pp: 771-780. DOI: 10.1002/em.20500

Barton, C. (2014). Benzene. *Encyclopedia of Toxicology*. 1 (1), pp: 251-254. DOI: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00364-X

Cakmak, S., Cole, C., Hebborn, C., Andrade, J., & Dales, R. (2020). Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical



profiles, in a population-based study. *Environment International*, 145.

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106121>

Casale, T., Sacco, C., Ricci, S., Loreti, B., Pacchiarotti, A., Cupelli, V., Arcangeli, G.,

Mucci, N., Antuono, V., De Marco, F., Tomei, G., Tomei, F., & Rosati, M. V. (2016).

Workers exposed to low levels of benzene present in urban air: Assessment of

peripheral blood count variations. *Chemosphere*, 152, 392–398.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.096>

Chacón Vélez, J. Y. (2019). Alteraciones hematológicas en despachadores de gasolina

expuestos a la mezcla de benceno - tolueno - etilbenceno - xileno de la ciudad de

Cuenca. *Universidad de Cuenca*. Retrieved from

<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/32085/1/Trabajo%20de%20titulaci%C3%B3n.pdf>

Chávez Díaz, D., & Poveda, A. (2016). Valoración del sistema inmune y hematológico en

trabajadores expuestos a componentes de la gasolina en estaciones de servicio de

combustible de la ciudad de Quito, 2016. Retrieved from

<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/12527/VALORACI%C3%93N%20DEL%20SISTEMA%20INMUNE%20Y%20HEMATOL%C3%93GICO%20EN%20TRABAJADORES%20EXPUESTOS%20A%20COMPONENTES%20DE%20L A%20GASOLI.pdf>

Chen, Q., Sun, H., Zhang, J., Xu, Y., & Ding, Z. (2019). The hematologic effects of BTEX

exposure among elderly residents in Nanjing: a cross-sectional study. *Environmental*

Science and Pollution Research, 26(11), 10552–10561.



<https://doi.org/10.1007/s11356-019-04492-9>

Choi, S., Kwak, S., Park, D., & Yeon, J. (2019). Potential Risk of Benzene in Petroleum-Derived Products Used from 1974 to 2012 in Korea. *Aerosol and Air Quality Research*, 19, pp: 548–558. Doi: 10.4209/aaqr.2018.08.0301

Chise, H. (2018). Factores Laborales y Toxicidad por Benceno en trabajadores de gasolineras de Moquegua, 2017. Retrieved from <http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/UCSM/7903/K4.1686.MG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Cobo, J. (2013). Caracterización de la exposición a solventes en los preparadores de pintura en una comercializadora de pinturas. Retrieved from http://repositorio.ute.edu.ec/bitstream/123456789/12871/1/53255_1.pdf

Codina, L. (2018). Revisiones bibliográficas sistematizadas. Procedimientos generales y Framework para Ciencias Humanas y Sociales. Barcelona: Departamento de comunicación Universitat Pompeu Fabra Barcelona

D'Andrea, M. A., & Kesava Reddy, G. (2014). Hematological and hepatic alterations in nonsmoking residents exposed to benzene following a flaring incident at the British petroleum plant in Texas City. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-115>

D'Andrea, M. A., & Reddy, G. K. (2017). Organ toxicity from benzene exposure among elderly subjects after a flaring disaster at the bp refinery plant in texas city. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 8(1), 27–34.



<https://doi.org/10.24816/jcgg.2017.v8i1.05>

D'Andrea, M. A., & Reddy, G. K. (2013). Health consequences among subjects involved in gulf oil spill clean-up activities. *American Journal of Medicine*, 126(11), 966–974.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.05.014>

D'Andrea, M. A., & Reddy, G. K. (2017). Benzene exposure from the BP refinery flaring incident alters hematological and hepatic functions among smoking subjects.

International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 30(6),

849–860. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00985>

D'Andrea, M. A., & Reddy, G. K. (2018). The Development of Long-Term Adverse Health Effects in Oil Spill Cleanup Workers of the Deepwater Horizon Offshore Drilling Rig

Disaster. *Frontiers in Public Health*, 6(April), 1–8.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00117>

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 and Experimental*

Toxicology, 39(5), 577–595. <https://doi.org/10.1177/0960327119895570>

Dopart, P., Locke, S., Cocco, P., Bassig, A., Josse, P., Stewart, P., Purdue, M., Lan, Q.,

Rothman, N., & Friensen, M. (2018). Estimation of Source-Specific Occupational

Benzene Exposure in a Population-Based Case– Control Study of Non-Hodgkin

Lymphoma. *Annals of Work Exposures and Health*. Doi: 10.1093/annweh/wxz063

Duval, R., Chi, L., Mathieu, C., Nian, Q., Berthelet, J., Xu, X., & Haddad, I. (2019).



Benzoquinone, a leukemogenic metabolite of benzene, catalytically inhibits the protein tyrosine phosphatase PTPN2 and alters STAT1 signaling. *J. Biol. Chem.* 294(33), pp: 12483–12494. Doi: 10.1074/jbc.RA119.008666

Dzierzak, E., & Bigas, A. (2018). Blood Development: Hematopoietic Stem Cell Dependence and Independence. *CellPress*, 1-13. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.015> Encalada, F., & Ñauta, P. (2010).

Incidencia del tipo de gasolinas, aditivos y equipos optimizadores de combustible comercializados en la ciudad de Cuenca, sobre las emisiones contaminantes emitidas al aire. Retrieved from <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/6115/1/UPS-CT001690.pdf>

Flores, J. (2017). Efectos hematológicos y hepáticos relacionados con la exposición a solventes en trabajadores de talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León, Mayo 2015. Retrieved from <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/6929/1/240541.pdf>

Fonseca, P., Heredia, J., & Navarrete, D. (2021). VIGILANCIA MÉDICA PARA LOS TRABAJADORES EXPUESTOS A BENCENO, TOLUENO Y XILENO. Retrieved from <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1737/52088171.pdf;jsessionid=2502D1C2336F69326F3E61DB5A44FD2F?sequence=1>

Gallardo, J., Sánchez, I., & Almonacid, C. (2018). Composición físico-química del humo del tabaco. Patología asociada a su consumo. Retrieved from <https://www.neumomadrid.org/wp->



content/uploads/monogvii_2._planta_del_tabaco._composicion.pdf

Gaskell, M. (2004). An Assessment of Benzene Genotoxicity: DNA Adduct Formation and its Consequence [doctoral thesis]. University of Leicester, Inglaterra. Retrieved from
Retrieved from <https://hdl.handle.net/2381/30086>

Getu, S., Shiferaw, E., & Melku, M. (2020). Assessment of hematological parameters of petrol filling workers at petrol stations in Gondar town, Northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 25(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00886-1>

Gómez, B., Rodríguez, F., & Díaz, E. (2018). Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Medicina Interna México*, 244-263.

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

Haro-García, L., Vélez-Zamora, N., Aguilar-Madrid, G., Guerrero-Rivera, S., Sánchez-Escalante, V., Muñoz, S. R., 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 BLOOD DISORDERS AMONG WORKERS EXPOSED TO A MIXTURE OF BENZENE-TOLUENE-XYLENE (BTX) IN A PAINT FACTORY. In *Rev Peru Med Exp Salud Publica* (Vol. 29, Issue 2).

Ho Yan, P. (2012). Edmonton Indoor Air Quality Study (EIAQS): Determinants of Residential Benzene. [master's thesis]. University of Alberta, Canada. Retrieved from



https://era.library.ualberta.ca/items/c2f5ba75-3df8-4b54-81ae-e197aef148cf/view/fd4831e9-4c15-4e41-9d9c-ee5327c26355/Chui_Phyllis_Spring-202012.pdf

Hu, J., Ma, H., Zhang, W., Yu, Z., Sheng, G & Fu, S. (2011). Effects of Benzene and Its Metabolites on Global DNA Methylation in Human Normal Hepatic L02 Cells. Wiley Periodicals, Inc, 1(1), pp: 1.9. DOI: 10.1002/tox.20777

Ibrahim, K. S., Amer, N. M., El-Dossuky, E. A., Emara, A. M., El-Fattah, A. E. S. M. A., & Shahy, E. M. (2014). Hematological effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker. *Toxicology and Industrial Health*, 30(5), 467–474. <https://doi.org/10.1177/0748233712458141>

IETS. (2019). Recomendaciones Guía de atención integral de Seguridad y Salud en el Trabajo para trabajadores expuestos a benceno y sus derivados. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2-10.

INEN 935. (2016). Productos derivados del petróleo. Gasolina. Requisitos. Retrieved from <https://www.controlhidrocarburos.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/06/nte-inen-935-9.pdf>

INSST. (2019). Evaluación de la exposición a benceno: control ambiental y biológico. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1-7.

Kamal, A., & Malik, R. N. (2012). Hematological Evidence of Occupational Exposure to Chemicals and Other Factors among Auto-Repair Workers in Rawalpindi, Pakistan. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 3(4), 229–238.



<https://doi.org/10.1016/j.phrp.2012.10.003>

Kasemy, Z. A., Kamel, G. M., Abdel-Rasoul, G. M., & Ismail, A. A. (2019). Environmental and health effects of benzene exposure among Egyptian taxi drivers. *Journal of Environmental and Public Health*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7078024>

Kirkeleit, J. (2007). Benzene exposure and hematological effects among offshore workers exposed to crude oil [doctoral thesis]. University of Bergen, Noruega. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1956/2529>

Koh, D., Jeon, H., S., & Ryu, H. (2015). The relationship between low-level benzene exposure and blood cell counts in Korean workers. *Occup. Environ. Med.* 72, 421-427. Doi: 10.1136/oemed-2014-102227

Kuhlman, C. (2013). PROTEIN ADDUCT FORMATION BY REACTIVE ELECTROPHILES: IDENTIFYING MECHANISTIC LINKS WITH BENZENE-INDUCED HEMATOTOXICITY [doctoral thesis]. UNIVERSITY OF ARIZONA, EEUU. Retrieved from <https://repository.arizona.edu/handle/10150/312514>

Li, X., Guo, Y., Song, X., He, Y., Zhang, H., Bao, H., Li, X., Liu, Y., Zhai, Y., Wang, J., Xu, K., & Li, J. (2019). A cross-sectional survey based on blood VOCs, hematological parameters and urine indicators in a population in Jilin, Northeast China. *Environmental Geochemistry and Health*, 41(3), 1599–1615. <https://doi.org/10.1007/s10653-019-00241-6>

López, C., Iñesta, J., & García, P. (2019). *El Petróleo: El recorrido de la energía*. Madrid:



Comunidad de Madrid.

Maksoud, N. A., Aal, K. A., Ghandour, N., El-Baz, M., & Shaltout, E. (2018). Assessment of Hematotoxicity and Genotoxicity among paint Workers in Assiut Governorate: a case control study. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s41935-017-0029-3>

May, A. (2011). Identification of fire gases in early stages of fire in laboratory scaled and full-scale fire experiments. University of Central Lancashire, 21-27.

Mantilla, M. (2020). Exposición ocupacional al benceno y su relación con trastornos hematológicos: Perspectiva de un médico. Universidad Internacional del Ecuador, Quito. Retrieved from <https://repositorio.uide.edu.ec/bitstream/37000/4081/1/T-UIDE-2295.pdf>

Martínez, A., & Cuevas, M. (2011). PRODUCCIÓN DE BTX EN MEXICO: USOS, TOXICOLOGÍA Y ANÁLISIS. *Revista académica de investigación*, 5 (1), pp: 1-12: Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7313474>

Mazzeo, D., Matsumoto, S., Levy, C., Franceschi, D., & Morales, M. (2013). Application of micronucleus test and comet assay to evaluate BTEX biodegradation. *Chemosphere*, 1030-1036. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.08.012>

Mchale, C. M., Zhang, L., & Smith, M. T. (2012). Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: Implications for risk assessment. *Carcinogenesis*, 33(2), 240–252. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr297>

Mistry, H. A., Mathur, A., Parmar, D., & Dixit, R. (2016). Study of red blood cell count,



hemoglobin concentration, and platelets in petrol pump workers of Surat City. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 6(2), 167–169.
<https://doi.org/10.5455/njppp.2016.6.04122015105>

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

Mohamed, H. (2018). Hematological Assessment of Benzene Exposure Among Employees in Ras- Elmengar Depository of El-Brega Company, Benghazi. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, 08(04). <https://doi.org/10.4172/2161-0525.1000581>

Moolla, R., Curtis, C. J., & Knight, J. (2015). Occupational exposure of diesel station workers to BTEX compounds at a bus depot. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(4), 4101–4115.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120404101>

Morakinyo, O., Mokgobu, I., Mukhola, M., & Engelbrecht, J. (2017). Evaluación de riesgos para la salud de la exposición a concentraciones ambientales de benceno, tolueno y xileno en Pretoria. *African Journal of Science, Technology, Innovation and Development*, pp: 1-9: Doi: 10.1080/20421338.2017.1352123

Moro, A. M., Brucker, N., Charão, M. F., Sauer, E., Freitas, F., Durgante, J., Bubols, G., Campanharo, S., Linden, R., Souza, A. P., Bonorino, C., Moresco, R., Pilger, D.,



- Gioda, A., Farsky, S., Duschl, A., & Garcia, S. C. (2015). Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environmental Research*, *137*, 349–356. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.003>
- Moro, A. M., Brucker, N., Charão, M. F., Baierle, M., Sauer, E., Goethel, G., Barth, A., Nascimento, S. N., Gauer, B., Durgante, J., Amaral, B. S., Neto, F. R. A., Gioda, A., & Garcia, S. C. (2017). Biomonitoring of gasoline station attendants exposed to benzene: Effect of gender. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *813*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.11.002>
- Neghab, M., Hosseinzadeh, K., & Hassanzadeah, J. (2014). Hematological study of petrol station workers exposed to unleaded petrol. *Toxicological and Environmental Chemistry*, *96*(6), 951–961. <https://doi.org/10.1080/02772248.2014.979828>
- North, C., Rooseboom, M., Aygun, N., Schnatter, R., Faulhammer, F., & Williams, S. (2020). Modes of action considerations in threshold expectations for health effects of benzene. *Toxicology Letters*. *334* (1), pp: 78–86. Doi: 10.1016/j.toxlet.2020.09.005
- Ordóñez, L. (2013). IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A BENCENO, EN LOS DESPACHADORES DE DOS ESTACIONES DE SERVICIO DE GASOLINA EN QUITO, DURANTE EL PERÍODO ENERO – MAYO DE 2013.” [Tesis masteral]. Universidad internacional SEK, Quito. Retrieved from <https://repositorio.uisek.edu.ec/bitstream/123456789/752/1/Tesis%20MSSO8.pdf>
- Palma, M., Briceño, L., Idrovo, A., & Verona, M. (2015). Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pinturas de carros de la ciudad de Bogotá. *Biomédica*, 66-76.



Pacheco, F., Jesús, L., Parejo, E., Montero, K., & Mendoza, A. (2017). Fenol y niveles plaquetarios por exposición ocupacional a benceno en trabajadores de estaciones de servicio de la parroquia Pedro José Ovalles, Maracay, Venezuela, 2016. *BIOMEDICINA*, 674-678.

Pacheco, F., Martínez, M., & Martínez, H. (2019). *UNA REFINERÍA EXPUESTOS A BENCENO, VENEZUELA, 2018 ERYTHROCYTES, WHITE BLOOD CELLS AND PLATELETS IN WORKERS OF A REFINERY EXPOSED TO BENZENE, VENEZUELA, 2018*. <http://orcid.org/0000-0002-2765-4069>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pereira, L., Vaz, M., Capa, M., & Oliveira, L. (2013). La perspectiva de la enfermería en la exposición laboral al benceno. *Revista EVIDENTIA*, 2-8.

Pérez, L., & Miranda, V. (2014). Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana. Retrieved from <https://core.ac.uk/download/pdf/323344609.pdf>

Pérez, S., Silva, I., Peñuela, G., & Cardona, S. (2015). *EVALUACIÓN DE BIOCOMBUSTIBLES E HIDROCARBUROS DEL PETRÓLEO (GASOLINA Y*



DIESEL) EN UN SUELO: PROCESO DE TRANSPORTE Y BIORREMEDIACIÓN.

Revista EIA, 21-46.

Pérez, N. (2012). Métodos semiautomáticos para la medida de benceno, tolueno y xilenos (BTX) en aire. Retrieved from https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/9976/PerezJuarez_Nerea_TFG_2012.pdf?sequence=2&isAllowed=y

PETROECUADOR. (2017). Art. 7 de la Ley Orgánica de Transparencia y Acceso a la Información Pública – LOTAIP [PDF]. Retrieved from http://www4.eppetroecuador.ec/lotaip/pdfs/2017/enero/metas_objetivos.pdf

Philbrook, N. (2015). INVESTIGATING THE MECHANISMS OF TOXICITY OF BENZENE AND ITS METABOLITE BENZOQUINONE AND THE ROLE OF SULFORAPHANE AS A POTENTIAL PROTECTIVE AGENT IN CD-1 MOUSE DEVELOPMENT [doctoral thesis]. Queen's University, Canada. Retrieved from <https://qspace.library.queensu.ca/handle/1974/13377>

Prates, D., Basquiera, M., Belli, A. L., Canónico, C., Fazio, V., González, P., Halperin, J., Iastrebnner, N., Narbaitz, M., Pintos, M., & Rivas, N. (2010). Síndromes mielodisplásicos. *Sociedad Argentina de Hematología: Guía de Diagnostico y Tratamiento*, 14(3), 397–398. <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v16n1/hih01100.pdf>

Ramírez, V. (2012). Cuantificación de compuestos aromáticos (BTEX) en las emisiones gaseosas de fuentes móviles terrestres de gasolina en el distrito metropolitano de Quito [Tesis]. Universidad Central del Ecuador. Retrieved from <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/495>



- Rappaport, S., Kim, S., Thomas, R., Johnson, B., Bois, F., & Kupper, L. (2013). Low-dose metabolism of benzene in humans: science and obfuscation. *Carcinogenesis*, 34 (1), pp: 2–9. Doi: 10.1093/carcin/bgs382
- Vergara, C., Olivero Verbel, J., Castilla, A. G., Salgado, B. A., & Negrete, J. L. M. (2013). Perfil de la expresión génica en células sanguíneas aisladas de carpinteros expuestos a solventes orgánicos en Sucre (Colombia). *Salud Uninorte*, 29(1), 1–12.
- Robert Schnatter, A., Kerzic, P. J., Zhou, Y., Chen, M., Nicolich, M. J., Lavelle, K., Armstrong, T. W., Bird, M. G., Lin, L., Fu, H., & Irons, R. D. (2010). Peripheral blood effects in benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions*, 184(1–2), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.12.020>
- Rodarte, E. (2009). Alteraciones hematológicas por exposición a benceno en trabajadores de una imprenta y gasolinera [Tesis]. Universidad Nacional Autónoma de México. Retrieved from <http://132.248.9.195/ptd2009/agosto/0647169/0647169.pdf>
- Rodríguez, S., Areco, L., Duarte, L., & Martínez, C. (2018). Monitoring levels of benzene, aromatic hydrocarbons and oxygenated compounds in imported fossil fuels in Paraguay. *Revista de la Sociedad Científica del Paraguay*, 57-66.
- Rohim, A., Salesman, F., Jalaluddin, J., & Wahyu, A. (2018). Safe Concentration of Benzene Exposure in Work Environment at Motor Workshop. *Global Journal of Health Science*. 10 (11), pp: 1-7. Doi: 10.5539/gjhs.v10n11p188
- Romero, G., Medina, A., Marrero, S., Moran, A., Montoya, O., & Espinoza, J. (2017). Evaluación de la exposición a benceno en trabajadores de diferentes áreas laborales.



Salud Uninorte, 33(3), 363–372. <https://www.redalyc.org/pdf/817/81753881011.pdf>

Sajid Jabbar, A., & Ali, E. T. (2020). Impact of Petroleum Exposure on Some Hematological Indices, Interleukin-6, and Inflammatory Markers of Workers at Petroleum Stations in Basra City. *Journal of Environmental and Public Health*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/7693891>

Salazar, A. (2015). Cuantificación de los Aditivos BTEX Presentes en la Gasolina Distribuida en el Distrito Metropolitano de Quito y Análisis Ingenieril del Trabajo de la Refinería. Retrieved from <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/4162/1/113537.pdf>

Singh, R. (2007). The effects of 1,4-benzoquinone on c-Myb and topoisomerase II in K-562 cells [master's thesis]. Queen's University, Canada. Retrieved from https://qspace.library.queensu.ca/bitstream/handle/1974/972/Roopam_Singh_200801_MSc.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Scheps, K. (2015). Bases moleculares de las alteraciones genéticas que afectan la síntesis de la hemoglobina. INIGEM UBA-CONICET, 14-22.

Smith, M., Zhang, L., McHale, C., Skibola, C & Rappaport, S. (2011). Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology. *Chemico-Biological Interactions*. 192 (2), pp: 155–159. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.02.010

Sun, R., Xu, K., Zhang, Q., Jiang, X., Man, Z., Yin, L., Zhang, J., & Pu, Y. (2018). Plasma metabonomics investigation reveals involvement of fatty acid oxidation in hematotoxicity in Chinese benzene-exposed workers with low white blood cell count.



Environmental Science and Pollution Research, 25(32), 32506–32514.

<https://doi.org/10.1007/s11356-018-3160-2>

Syimir, F., Nadiah, M., Aini, B., Sohran, M., & Naim, A. (2017). Benzene exposure among tanker worker during unloading of petrol. Elsevier. 5 (1), pp: 21547–21550.

Doi: 10.1016/j.matpr.2018.07.002

Szade, K., Gulati, G., Chan, C., Kao, K., Miyanishi, M., Marjon, K., Sinha, R., George, B., Chen, J., & Weissman, I. (2018). Where Hematopoietic Stem Cells Live: The Bone Marrow Niche. *Antioxidants & Redox Signaling*, 1-43. doi:

<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7419>

Tchepel, O., Dias, D., Costa, C., Santos, F., & Texeira, J. (2014). Modeling of Human Exposure to Benzene in Urban Environments. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 77 (14), pp: 777-795. Doi: 10.1080/15287394.2014.909299

Tchepel, O., Dias, D., Costa, C., Santos, F., & Texeira, J. (2014). Modeling of Human Exposure to Benzene in Urban Environments. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 77 (14), pp: 777-795. Doi: 10.1080/15287394.2014.909299

Exposure to Benzene in Urban Environments. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 77 (14), pp: 777-795. Doi: 10.1080/15287394.2014.909299

Environmental Health. 77 (14), pp: 777-795. Doi: 10.1080/15287394.2014.909299

Torrens, M. (2021). Complete blood count. Elsevier (2), 1-3. Recuperado de:

<https://elsevier.health/es/preview/complete-blood-count>

Tunsaringkarn, T., Soogarun, S., & Palasuwan, A. (2013). Occupational Exposure to Benzene and Changes in Hematological Parameters and Urinary Trans, Trans-

Benzene and Changes in Hematological Parameters and Urinary Trans, Trans-

Muconic Acid. In *Int J Occup Environ Med* (Vol. 1). www.theijoem.com/

Van Wijngaarden, E. & Stewart, A. (2003). Critical Literature Review of Determinants and Levels of Occupational Benzene Exposure for United States Community-Based Case-

Levels of Occupational Benzene Exposure for United States Community-Based Case-

Control Studies, *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18:9, 678-693.

Doi: 10.1080/10473220301376



WANG, B. S., HAN, L., YANG, D. D., ZHANG, J., YIN, L. H., ZHANG, M. Y., XU, K., XING, C. H., ZHU, B. L., & PU, Y. P. (2018). Impact of Enterprise Ownership and Size on Registered Hematotoxicity in Benzene-exposed Workers. In *Biomedical and Environmental Sciences* (Vol. 31, Issue 12, pp. 917–921). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.3967/bes2018.125>

Wang, L., He, X., Bi, Y., & Ma, Q. (2012). Stem Cell and Benzene-Induced Malignancy and Hematotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 1303-1315. doi: [dx.doi.org/10.1021/tx3001169](https://doi.org/10.1021/tx3001169)

Wang, J., Guo, X., Chen, Y., Zhang, W., Ren, J., & Gao, A. (2021). Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, 111562. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111562>

Yang, J., Bai, W., Niu, P., Tian, L., & Gao, I (2014). Aberrant hypomethylated STAT3 was identified as a biomarker of chronic benzene poisoning through integrating DNA methylation and mRNA expression data. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.013>

Zhang, X., Deng, Q., He, Z., Li, J., Ma, X., Zhang, Z., Wu, D., Xing, X., Peng, J., Guo, H., Huang, M., Chen, L., Dang, S., Zhu, Y., Zhang, Z., Yang, B., Wang, H., Chen, W., & Xiao, Y. (2020). Influence of benzene exposure, fat content, and their interactions on erythroid-related hematologic parameters in petrochemical workers: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08493-z>

Zhang, L., McHalea, M., Rothman, B., Li, G., Ji, Z., Vermeulend, R., Hubbard, E., Rena,



X., Shenb, X., & Rappaporta, M, (2010). Systems biology of human benzene exposure. *Chemico-Biological Interactions*. 184 (1), pp: 86–93. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.12.011

Zheng, M., Lin, F., Hou, F., Li, J., Zhu, J., Xu, P, Xing, J., & Wang, Q. (2017). Association between Promoter Methylation of Gene ERCC3 and Benzene Hematotoxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 14(1), pp: 1-9. Doi: 10.3390/ijerph14080921



ANEXOS

Anexo 1. Codificación de artículos

Código	Título
1	Environmental and Health Effects of Benzene Exposure among Egyptian Taxi Drivers
2	Hematological and hepatic alterations in nonsmoking residents exposed to benzene following a flaring incident at the British petroleum in Texas City
3	Evaluación de la exposición a benceno en trabajadores de diferentes áreas laborales
4	Association of Environmental exposure with hematological and oxidative stress alteration in gasoline station attendants
5	The hematologic effects of BTEX exposure among elderly residents in Nanjing: a cross-sectional study
6	Hematological study of petrol station workers exposed to unleaded petrol
7	Some Biochemical and Hematological Parameters among Petrol Station Attendants: A Comparative Study
8	The Development of Long-Term Adverse Health Effects in Oil Spill Cleanup Workers of the Deepwater Horizon Offshore Drilling Rig Disaster
9	Health Consequences among Subjects Involved in Gulf Oil Spill Clean-up Activities
10	Perfil de la expresión génica en células sanguíneas aisladas de carpinteros expuestos a solventes orgánicos en Sucre (Colombia)
11	Hematological changes among Beninese motor-bike taxi drivers exposed to benzene by urban air pollution
12	Impact of Petroleum Exposure on Some Hematological Indices, Interleukin-6, and Inflammatory Markers of Workers at Petroleum Stations in Basra City
13	Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene
14	Benzene exposure from the BP refinery flaring incident alters hematological and hepatic functions among smoking subjects
15	Biomonitoring of gasolina station attendants exposed to benzene: Effect of gender
16	Hematological Evidence of Occupational Exposure to Chemicals and Other Factors among Auto-Repair Workers in Rawalpindi, Pakistan
17	Assessment of Hematotoxicity and Genotoxicity among paint Workers in Assiut Governorate: a case control study
18	Assessment of hematological parameters of petrol filling workers at petrol stations in Gondar town, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study
19	Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study
20	Organ toxicity from benzene exposure among elderly subjects after a flaring disaster at the BP refinery plant in Texas City
21	Influence of benzene exposure, fat content, and their interactions on erythroid-related hematologic parameters in petrochemical workers: a cross-sectional study



- 22 Workers exposed to low levels of benzene present in urban air: Assessment of peripheral blood count variations
23 Study of red blood cell count, hemoglobin concentration, and platelets in petrol pump workers of Surat city
24 Alteraciones hematológicas en despachadores de gasolina expuestos a la mezcla de benceno – tolueno – etilbenceno – xileno de la ciudad de Cuenca
25 Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de Benceno – Tolueno – Xileno (BTX) en una fábrica de pinturas
26 Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study
27 Eritrocitos, glóbulos blancos y plaquetas en trabajadores de una refinería expuestos a benceno, Venezuela, 2018.
28 Valoración del sistema inmune y hematológico en trabajadores expuestos a componentes de la gasolina en estaciones de servicio de combustible de la ciudad de Quito, 2016
29 Efectos hematológicos y hepáticos relacionados con la exposición a solventes en trabajadores de talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León
30 Impact of Enterprise Ownership and Size on Registered Hematotoxicity in Benzene-exposed Workers
31 Hematological effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker
32 Hematological Assessment of Benzene Exposure Among Employees in Ras-Elmengar Depository of El-Brega Company, Benghazi
33 A cross-sectional survey based on blood VOCs, hematological parameters and urine indicators in a population in Jilin, Northeast China
34 Hematological assessment of gasoline exposure among petrol filling workers in Baghdad
35 Occupational health risk of working in garages: comparative study on blood pressure and hematological parameters between garage workers and Haramaya University community, Harar, eastern Ethiopia
36 Occupational Exposure to Benzene and Changes in Hematological Parameters and Urinary Trans, Trans- Muconic Acid.
37 Metabolic Polymorphisms and Clinical Findings Related to Benzene Poisoning Detected in Exposed Brazilian Gas-Station Workers
38 Plasma metabonomics investigation reveals involvement of fatty acid oxidation in hematotoxicity in Chinese benzene-exposed workers with low white blood cell count
-



Anexo 2. Matriz de banco de documentos

Código	Criterios de inclusión										
	Diseño de estudio			Parámetros hematológicos				Participantes	Edad promedio (años)	Hábitos	T. exposición (años)
	Casos y C.	Transversal	Cohorte	Leucocitos	Eritrocitos	Plaquetas	Hemoglobina	>2	Fumar		
1	x			x		X	x	x	47	E	0,11
2	x			x	x	x	x	x	42.8	x	1,16
3			x	x	x	x	x	x	35	x	0,25
4		x			x	x		x	28.4	/	4,9
5			x	x	x	x	x	x	50	x	5
6			x	x	x	x	x	x	33.9	x	6,8
7			x	x	x	x	x	x	37,6	x	10
8		x		x		x	x	x	34	/	0,25
9		x		x		x	x	x	34	/	0,25
10		x		x	x	x	x	x	32.3	x	2
11		x		x	x	x	x	x	40.3	x	11,3
12		x		x	x	x		x	32.71	/	5
13		x		x	x	x	x	x	33.9	x	9,98
14		x		x		x	x	x	42	x	0,11
15		x		x	x	x	x	x	31.4	x	3,86
16		x		x	x		x	x	30.37	/	5,99
17		x			x	x	x	x	32.74	x	17,26
18			x	x	x	x	x	x	29	E	1
19			x	x	x	x	x	x	30	x	2
20		x		x		x	x	x	68.7	x	0,11
21			x		x	x		x	40.2	x	18,93



22		x		x	x	x		x	45.7	0	15,83
23		x			x	x	x	x	33,48	0	1
24			x	x	x		x	x	19	/	9,2
25			x	x	x	x	x	x	34.6	/	4
26			X	x	x	x	x	x	40	/	3
27			x	x	x		x	x	36	/	10,3
28			x	x	x	x	x	x	22	/	8,7
29			x	x	x	x	x	x	31	/	17,7
30	x			x	x	x	x	x	37.56	/	1
31		x		x	x	x	x	x	45	/	15,51
32			x	x	x	x	x	x	41	/	15
33			x	x	x	x	x	x	30	/	12,66
34			x	x	x	x		x	37,5	/	5
35			x	x	x	x	x	x	30,36	/	7
36			x	x		x	x	x	32	/	0,5
37			x	x	x	x	x	x	35	x	14,1
38		x		x				x	34,73	x	8,76

Nota. La abreviatura "E" en la columna de fumar hace referencia a la exclusión de los participantes con este hábito.



Anexo 3. Plantilla de validación de CEBMa para estudios de casos y controles



Critical Appraisal of a Case-Control Study

Appraisal questions	Yes	Can't tell	No
1. Did the study address a clearly focused question / issue?			
2. Is the research method (study design) appropriate for answering the research question?			
3. Were there enough subjects (employees, teams, divisions, organizations) in the study to establish that the findings did not occur by chance?			
4. Was the selection of cases and controls based on external, objective and validated criteria?			
5. Were both groups comparable at the start of the study?			
6. Were objective and unbiased outcome criteria used?			
7. Is there data-dredging?			
8. Are objective and validated measurement methods used to measure the outcome? If not, was the outcome assessed by someone who was unaware of the group assignment (i.e. was the assessor blinded)?			
9. Is the size effect practically relevant?			
10. How precise is the estimate of the effect? Were confidence intervals given?			
11. Could there be confounding factors that haven't been accounted for?			
12. Can the results be applied to your organization?			



Anexo 4. *Plantilla de validación de CEBMa para estudios transversales*



Critical Appraisal of a Cross-Sectional Study (Survey)

Appraisal questions	Yes	Can't tell	No
1. <i>Did the study address a clearly focused question / issue?</i>			
2. <i>Is the research method (study design) appropriate for answering the research question?</i>			
3. <i>Is the method of selection of the subjects (employees, teams, divisions, organizations) clearly described?</i>			
4. <i>Could the way the sample was obtained introduce (selection) bias?</i>			
5. <i>Was the sample of subjects representative with regard to the population to which the findings will be referred?</i>			
6. <i>Was the sample size based on pre-study considerations of statistical power?</i>			
7. <i>Was a satisfactory response rate achieved?</i>			
8. <i>Are the measurements (questionnaires) likely to be valid and reliable?</i>			
9. <i>Was the statistical significance assessed?</i>			
10. <i>Are confidence intervals given for the main results?</i>			
11. <i>Could there be confounding factors that haven't been accounted for?</i>			
12. <i>Can the results be applied to your organization?</i>			



Anexo 5. Plantilla de validación de CEBMa para estudios de Cohorte



Critical Appraisal of a Cohort or Panel Study

Appraisal questions	Yes	Can't tell	No
1. Did the study address a clearly focused question / issue?			
2. Is the research method (study design) appropriate for answering the research question?			
3. Were there enough subjects (employees, teams, divisions, organizations) in the study to establish that the findings did not occur by chance?			
4. Was the selection of the cohort / panel based on external, objective and validated criteria?			
5. Was the cohort/ panel representative of a defined population?			
6. Was the follow up of cases/subjects long enough?			
7. Were objective and unbiased outcome criteria used?			
8. Are objective and validated measurement methods used to measure the outcome?			
9. Is the size effect practically relevant?			
10. How precise is the estimate of the effect? Were confidence intervals given?			
11. Could there be confounding factors that haven't been accounted for?			
12. Can the results be applied to your organization?			



Anexo 6. Matriz de análisis

Cód.	Diseño	Participantes	Sexo	Edad	Nacionalidad	Fumar	T. Exp. años	Parámetros hematológicos				Tipo Exp.	F. Inf.	Industria	Concentración benceno			Met. Det.
								Leu.	Eri.	Plaq.	Hb.				Sangre	Orina.	Ambiente	
1	Casos y controles	1093	610H	47	Estadounidense	E	0,11	7,5	-	267	13,2	Amb.	Rev. Historial Cl.	Petrolera	-	-	-	-
			483M					8	-	316,6	13,5				-	-	-	
		329	131H	47				NA	6,7	-	233,1				15,1	NA	NA	NA
			198M				6,8	-	256,3	13,2								
2	Cohorte	280	H	42,8	Egipcia	196	1,16	-	4,8	204,6	11,69	Ocup.	A. Lab.	Transporte	-	-	0,89	GC-FID HPLC-UV
		120	H	43,8			NA	-	4,9	266	13,99				-	-	0,89	
3	Transversal	48	H	35	Venezolana	6	0,25	8,3	-	290,5	15,3	Ocup.	A. Lab.	Empaques	-	1,8	-	-
4	Casos y controles	40	H	28,4	Iraní	/	4,9	-	5,8	-	16,76	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-
		39	H	30,7			NA	-	5,3	-	15,25				-	-	-	NA
5	Transversal	240	H	50	China	47	5	6,1	4,7	178,9	12,9	Amb.	A. Lab.	Petrolera	0.000017	-	-	GC-MS GC-FID
6	Transversal	200	H	33,9	Iraní	49	6,8	7,2	5,4	210	15	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	0,24	-
7	Transversal	102	H	37,6	Egipcia	46	10	7,2	4,8	252,3	12,4	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-
		44	H	34			0,25	6,7	-	254,6	14,9		Rev. Historial					-
8	Casos y controles	44	H	51	Mexicana	/	NA	6,5	-	289,7	13,6	Ocup.	Cl.	Petrolera	-	-	-	NA
			104 H					6,8	-	248,7	15,1							
		117	13 M	34			0,25	7,5	-	278,7	13,3							-
9	Casos y controles	130	43 H		Mexicana	/	NA	6,4	-	287	13,1	Ocup.	Rev. Historial Cl.	Petrolera	-	-	-	NA
		28	H	32,3			2	7,6	5	282,8	15,4							
10	Casos y controles	13	H	33,2	Colombiana	2	NA	6,9	4,7	307,6	15,2	Ocup.	A. Lab.	Carpintera	-	-	-	NA
11	Casos y controles	144	H	40,3	Benín	10	11,3	5,04	5,3	198	14,12	Ocup.	A. Lab.	Taxista	-	-	0,126	GC-MS
		30	H	39,5			NA	5,9	5,1	238	14,26				-	-	0,126	



		72	H	32,71			5	4,2	3	-	9,3							
12	Casos y controles	75	H	31,64	Iraquí	/	NA	6,5	4,3	-	11,8	Ocup.	A. Lab.	Petrolera	-	-	-	-
		60	H	33,9			9,98	7,3	4,9	235,2	14,6							
13	Casos y controles	28	H	30,4	Brasileña	19		7,1	5,2	242,7	15,1	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	0.0000071	21,9	13,14	GC-HPLC
		733	H	42			0,11	8	-	263,7	14,8		Rev. Historial					
14	Casos y controles	58	H	41	Estadounidense	733	NA	7,5	-	222,9	15	Amb.	Cl.	Petrolera	-	-	-	-
			20H					7,5	4,9	234,6	14,5							
		40	20M	31,4			3,86	8,3	4,3	267,5	12,7							
			20H					7	5,2	245,2	15,1							
15	Casos y controles	40	20M	30,5	Brasileña	5	NA	6,5	4,3	252,1	12,6	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	0.000509	43,64	GC-FID
		54	H	30,37			5,99	5,4	4,7	244,3	-							
16	Casos y controles	24	H	29,21	Pakistaní	/	NA	5,1	4,9	220	-	Ocup.	A. Lab.	Mecánica	-	-	-	-
		50	H	32,74			17,3	-	4,8	233,3	11,8							
17	Casos y controles	50	H	30,28	Egipcia	22	NA	-	5,1	236,7	14,1	Ocup.	A. Lab.	Pintura	-	-	-	-
18	Transversal	55	H	29	Etíope	E	1	6	4,7	222	13,77	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-
19	Transversal	114	H	30	China	57	2	6,3	5,2	250	15,8	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera		23,26		HPLC-MS
			119 H					7,6	-	255,6	14,4							
		216	97 M	68,7			0,11	7,9	-	272,7	13,1							
			32 H					6,4	-	221,6	14,7		Rev. Historial					
20	Casos y controles	78	46 M	69	Estadounidense	86	NA	6,3	-	242,8	13,2	Ocup.	Cl.	Petrolera	-	-	-	-
21	Transversal	1331	1331 H	40,2	China	466	18,9	-	4,9	143,6	-	Ocup.	A. Lab.	Petrolera	-	0,37	-	HPLC
			137 H					7,06	5,11	-	14,97							
22	Transversal	215	78 M	45,7	Italiana	59	15,8	7,46	4,6	-	13,5	Ocup.	A. Lab.	Aire urbano	0.00026	-	4,39	GC
		30	30 H	33,48			1	-	4,91	263,99	13,58							
23	Casos y controles	30	30 H	33,58	Hindú	0	NA	-	4,51	278,3	12,51	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-
24	Transversal	40	40 H	36,4	Ecuatoriana	3	9,2	7,44	5,33	282,5	-	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	0,4	GC-FID
25	Transversal	97	97 H	34,6	Mexicana	74	4	6,92	5,3	230	16,1	Ocup.	A. Lab.	Pintura	-	-	15,46	GC-FID



26	Transversal	3397	3313 H	40				6,55	4,9	221,71	14,85									GC-MS
27	Transversal	29	84 M	40	Canadiense	25	3	7,73	4,41	244,04	13,22	Amb.	A. Lab.	NA	0,000032	-	-	-	-	
			29 H	41,5	Venezolana	/		10,3	4,5	4,5	150	-	Ocup.	A. Lab.	Refinería	-	-	-	-	
			51 H	36,4		/		6,6	5,49	257	16,5									
28	Transversal	61	10 M	36,4	Ecuatoriana	/		8,7	6,6	5,49	257	14,4	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-	
29	Transversal	29	29 H	49,5	Nicaraguense	/		17,7	7,2	5,2	253	14,97	Ocup.	A. Lab.	Pintura	-	-	-	-	
			102384												Empresas					
30	Cohorte	102384	H	38,7	China	/		1	6,25	4,82	230,14	14,59	Ocup.	A. Lab.	Estatales	-	-	-	1,88	GC
			61 H						6,14	4,86	236,05	13,48								
			81	20 M	35,19		26	15,5	6,54	4,99	256,35	12,94								
	Casos y controles		55 H						6,96	5,16	256,89	14,89								
31		83	28 M	40,48	Egipcia	/		NA	6,78	4,8	281,07	12,79	Ocup.	A. Lab.	Cerámica	-	-	-	1,88	GC-FID
32	Transversal	15	15 H	41	Libia	9	15	7,09	4,8	276,4	14,5	Ocup.	A. Lab.	Refinería	-	-	-	-	-	
33	Transversal	499	499 H	45	China	/		12,7	6,26	4,76	249	13,1	Amb.	A. Lab.	NA	0,162	-	-	-	GC-MS
34	Transversal	146	146 H	37,5	Iraquí	66	5	5,5	4,3	-	12,5	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-	-	
35	Transversal	30	30 H	30,36	Etiópe	11	7	7,9	5,13	323,2	14,87	Ocup.	A. Lab.	Aire urbano	-	-	-	-	-	
36	Transversal	102	102 H	32,6	Tailandesa	/		0,5	7,86	-	256,44	14,15	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	1,45	-	-	HPLS
37	Transversal	72	72 H	38,4	Brasileña	13	14,1	7,83	4,9	252,1	14,02	Ocup.	A. Lab.	Gasolinera	-	-	-	-	-	
	Casos y controles		30	30 H	34,9			8,76	4	-	-	-			Vehicular-					HPLC
38		30	30 H	34,73	China	6	NA	7,49	-	-	-	-	Ocup.	A. Lab.	Zapatos	-	13,8	-	-	- MS

Nota. La abreviatura “Cód.” corresponde al código del artículo, “T. Exp años” tiempo de exposición en años, “Leu” a leucocitos, “Eri” a eritrocitos, “Plaq” a plaquetas, “Hb” a hemoglobina, “F. inf” a la fuente de información, “A. Lab” a análisis de laboratorio, “Ocup” a ocupacional, “Met det” al método de determinación, “H” a hombres y “M” a mujeres.

**Anexo 7. Resultados de búsqueda en la base de datos Microsoft Academic**

Base de datos	Descriptor	Resultados	Cumple con criterios
Microsoft Academic	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	39	2
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	29	7
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	9	3
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	5	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	88	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	39	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	40	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	39	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	37	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	39	1

**Anexo 8. Resultados de búsqueda en base de datos DOAJ**

Base de datos	Descriptor	Resultados	Cumple con criterios
DOAJ	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	22	1
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	4	1
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	6	1
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	52	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	15	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	1	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 9. Resultados de búsqueda en base de datos ScienceDirect**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Science Direct	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	58	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	123	10
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	163	0
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	167	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	44	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	14	3
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	26	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	13	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	17	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	4	0

**Anexo 10. Resultados de búsqueda en base de datos Redalyc**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Redalyc	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	0	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	3	1
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	3	1
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 11. Resultados de búsqueda en la base de datos PubMed**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
PubMed	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	60	3
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	25	6
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	113	4
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	559	2
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	66	2
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	6	2
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	6	2
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	2	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 12. Resultados de búsqueda en base de datos Dialnet**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Dialnet	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	0	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	1	0
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	4	0
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	4	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 13. Resultados de búsqueda en base de datos Web of Science**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Web of Science	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	121	3
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	18	5
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	57	8
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	520	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	72	2
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	4	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	3	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	1	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	1	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 14. Resultados de búsqueda en base de datos Springer**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Springer	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	26	2
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	68	2
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	152	4
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	224	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	19	2
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	5	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	9	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	11	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	8	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	3	0

**Anexo 15. Resultados de búsqueda en base de datos Wiley Online Library**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Wiley Online Library	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	21	1
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	107	0
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	304	0
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	238	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	13	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	5	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	4	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	3	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	5	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	1	0

**Anexo 16. Resultados de búsqueda en la base de datos EconPapers**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
EconPapers	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	0	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	3	0
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	9	1
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	5	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	6	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 17. Resultados de búsqueda en la base de datos Elsevier**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Elsevier	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	88	3
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	123	4
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	2069	2
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	2794	1
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	112	2
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	14	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	26	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	13	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	17	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	4	1

**Anexo 18. Resultados de búsqueda en la base de datos Google Scholar**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Google Scholar	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	1070	5
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	6630	4
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	7520	1
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	6320	1
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	1550	3
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	423	3
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	1240	3
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	370	3
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	530	3
(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	146	3	

**Anexo 19. Resultados de búsqueda en la base de datos BioMedCentral**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
BioMed Central	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	3	1
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	14	2
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	14	1
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	91	3
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	3	1
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	1	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	2	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	1	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 20. Resultados de búsqueda en la base de datos MedlinePlus**

Base de datos	Descriptores	Resultados	Cumple con criterios
Medline Plus	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	0	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	1	0
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	5	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0

**Anexo 21. Resultados de búsqueda en la base de Revistas Científicas Complutenses**

Base de datos	Descriptor	Resultados	Cumple con criterios
Revistas Científicas Complutenses	Benzene AND Hematotoxicity NOT (children) NOT (animals)	0	0
	Benzene AND hematological alterations NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (blood disorders OR hematological alterations) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (neoplasms OR leukemia) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Environmental OR occupational exposure to benzene) AND (hematotoxicity) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (petroleum) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gasoline) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (gas station) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (cigarette smoke) NOT (children) NOT (animals)	0	0
	(Benzene) AND (hematotoxicity) AND (fires) NOT (children) NOT (animals)	0	0



Anexo 22. Guía Framework ReSiste- CHS

Código	Referencia	Resumen	Diseño	Aportaciones	Aspectos relevantes	Palabras claves
1	(D'Andrea & Kesava, 2014)	El estudio se centró en evaluar las alteraciones hematológicas en personas expuestas a benceno de forma involuntaria en el incidente de quema de la refinera de BP durante 40 días en la Ciudad de Texas, participaron 1422 sujetos, de los cuales 329 no estuvieron expuestos y 1093 estuvieron expuestos, los datos de los parámetros hematológicos fueron obtenidos por revisión del historial clínico de personas expuestas y personas no expuestas siendo excluidas personas fumadoras. Las variables fueron WBC, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, creatinina, BUN, ALP, AST y ALT, las mismas que fueron evaluadas estadísticamente mediante la prueba de t-student con una significancia del 0,05%, los resultados reflejaron valores superiores de todas variables del grupo expuesto en comparación del grupo no expuesto.	Casos y controles	Valores hematológicos superiores en el grupo expuesto frente al grupo control.	Personas con el hábito de fumar fueron excluidas ya que pueden tener una mayor carga corporal de benceno que los no fumadores	Intoxicación por benceno, trastornos de la sangre, exposición química, Impacto en la salud, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, no fumador, refinera de petróleo
2	(Zeinab et al, 2019)	El estudio se centró en evaluar la concentración de benceno en el ambiente y consecuentes las alteraciones hematológicas en taxistas egipcios, se reclutaron a 280 taxistas como grupo expuesto y 120 individuos como grupo control. Previo a la toma de muestra sanguínea, cada participante fue sometido a un cuestionario general sobre hábitos, conocimiento general y antecedentes médicos, posteriormente se extrajo 2mL de sangre para evaluar los parámetros hematológicos (hemoglobina, leucocitos, eritrocitos y plaquetas) por medio de un hemograma, en cambio la concentración de benceno ambiental se determinó por cromatografía de gases por medio del monitoreo constante en los turnos de 8 horas de los taxistas. Las variables hematológicas fueron evaluadas estadísticamente por medio del programa SPSS y t-student, evidenciándose valores inferiores de las variables en el grupo expuesto frente al grupo control.	Cohorte	Valores hematológicos inferiores del grupo expuesto en comparación al grupo control.	Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado, monitorización y determinación de benceno ambiental.	
3	(Romero et al, 2017)	El estudio se centró en evaluar marcadores biológicos de exposición a benceno y la consecuente alteración hematológica y hepática en el personal expuesto. La población de estudio por 48 participantes expuestos y 22 no expuestos pertenecientes al grupo control, recalando que, todos	Transversal	Conteo plaquetario con correlación del $p=0,033$ con el biomarcador.	El hábito tabáquico no representó un factor influyente para los resultados.	Benceno, ácido trans, transmucónico, exposición



	los participantes reclutados no tenían antecedentes de enfermedades hepáticas, patologías autoinmunes, ni enfermedades de base. La valoración hematológica se llevó a cabo por medio de la venopunción y la posterior evaluación por medio de un equipo automatizado, en cambio la determinación de marcadores biológicos se realizó por HPLC-UV. Los valores obtenidos fueron evaluados estadísticamente con medidas de tendencia central y de dispersión, así mismo se aplicó estadística no paramétrica. Los parámetros hematológicos como los leucocitos, hemoglobina, hematocrito, fueron superiores al grupo control sin embargo estuvieron normales, en cambio, el conteo plaquetario fue inferior, mostrando correlación significativa con el biomarcador en los grupos expuestos.				ocupacional, transaminasas, biomarcadores
4	(Ahmadi et al, 2019) El estudio se centró en evaluar las alteraciones hematológicas en trabajadores de gasolina, constituyendo el grupo de exposición 40 trabajadores de gasolineras y 39 personas no expuestas como el grupo control. Previo a la toma de muestra, todos los participantes fueron sometidos a un cuestionario para el registro demográfico, es decir, edad, experiencia laboral e historial clínico, la evaluación hematológica se llevó a cabo por venopunción y posterior análisis con equipo automatizado. Los datos fueron evaluados estadísticamente utilizando el software Graphpad Prism, la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba t- student con una significancia del 0,05%. Los resultados demostraron valores superiores de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito en el grupo expuesto frente al grupo control.	Casos y controles	Valores hematológicos superiores del grupo expuesto en comparación al grupo control	Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado, determinación de biomarcadores urinarios.	Auxiliares de gasolineras. Estrés oxidativo. Exposición ocupacional. FRAP. Proteína carbonilo
5	(Chen et al, 2019) El estudio se centró en determinar los efectos hematológicos en ancianos expuestos a BTEX, reclutando de manera voluntaria y aleatoria a 240 residentes expuestos y 181 personas no expuestas como grupo control. Previo a realizar el análisis los participantes fueron sometidos a un cuestionario en relación al estado de salud, tiempo de residencia, estado de vida e información personal. La valoración hematológica se llevó a cabo tras la venopunción por medio de un equipo automatizado, así mismo, se evaluó la concentración de benceno sanguíneo por cromatografía de gases- análisis de espectrofotometría de masas. Las concentraciones de benceno sanguíneo al igual que los parámetros	Transversal	Valores hematológicos inferiores del grupo expuesto en comparación al grupo control	Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado, así como, determinación de benceno sanguíneo por cromatografía de gases.	BTEX, benceno, sangre, parámetros hematológicos, petroquímico



hematológicos fueron analizadas estadísticamente utilizando el software R, prueba t- student con una significancia del 0,05%. Los resultados mostraron el recuento glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina, hematocrito y el recuento de plaquetas del grupo contaminado fueron significativamente más bajos que los del grupo de control.

6	(Neghab et al, 2014)	<p>El estudio se centró en determinar la concentración de benceno en las áreas de trabajo y su asociación con variaciones hematológicas, para lo cual, se incluyeron a 200 trabajadores como grupo expuesto y 200 personas como grupo control, previo a las determinaciones de interés, cada participante fue participe de una encuesta sobre sus antecedentes, hábitos y enfermedades, posteriormente a cada participante se le extrajo 5 mL por venopunción para el análisis con equipo automatizado, así mismo, se tomaron muestras del ambiente en el que el personal lleva a cabo sus actividades y se determinó la concentración de benceno por cromatografía de gases con detector FID. Para llevar a cabo el análisis de los datos, se emplearon métodos estadísticos como la prueba t-student, Chi-cuadrado con una significancia del 0,05%, los parámetros hematológicos como los eritrocitos, leucocitos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas estuvieron ligeramente disminuidos en el grupo expuesto en comparación con el grupo control.</p>	Transversal	<p>Valores hematológicos inferiores del grupo expuesto comparación grupo control</p>	<p>Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado, así como, la determinación de benceno sanguíneo por cromatografía de gases.</p>	<p>Gasolina sin plomo, BTX, análisis de estación de petróleo, hematotoxicidad</p>
7	(Abou et al, 2015)	<p>El estudio estuvo orientado a describir los parámetros bioquímicos y hematológicos en empleados de gasolineras, para lo cual, se reclutaron 102 trabajadores de gasolineras constituyendo el grupo expuesto y 102 personas sanas como grupo control. Previo al análisis y cumpliendo los criterios del estudio, cada persona respondió un cuestionario referente al perfil sociodemográfico, ocupacional, uso de ropa de protección y estado de salud, posteriormente a cada participante se le tomo 5mL de sangre por venopunción y siendo 2mL para evaluar parámetros hematológicos y 3mL para los parámetros bioquímicos, esto por medio de equipos automatizados. Todos los datos fueron procesados estadísticamente por el programa SPSS, por la prueba Chi-Cuadrado y por prueba de Mann Whitney con una significancia del 0,05%. Obteniéndose como resultados que el recuento de eritrocitos, el nivel de hemoglobina y hematocrito fueron significativamente más bajos en el grupo expuesto a la gasolina.</p>	Transversal	<p>Valores hematológicos inferiores del grupo expuesto comparación grupo control</p>	<p>Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado</p>	<p>/</p>

8	(D'andrea & Reddy, 2018)	El estudio estuvo centrado en evaluar las alteraciones de salud de las personas que realizaron la limpieza del derrame de petróleo en el Golfo, para la cual los investigadores incluyeron a 44 trabajadores implicados en la limpieza del derrame como grupo expuesto y 44 personas sanas como grupo control, la evaluación del estado de salud se llevó a cabo mediante la revisión del historial clínico de los participantes, todos los datos fueron evaluados mediante estadística descriptiva y la prueba t-student con una significancia del 0,05%. En los resultados se puede evidenciar un aumento de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, ALP, AST y ALT del grupo expuesto en comparación con el grupo control.	Casos controles	y	Valores hematológicos superiores del grupo expuesto en comparación al grupo control	Se evidenciaron anomalías en las funciones pulmonar y cardíaca en los sujetos expuestos al derrame de petróleo.	Trastornos sanguíneos, toxicidad cardíaca, exposición química, derrame de petróleo crudo, dispersantes, impacto en la salud, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar
9	(D'andrea et al, 2013)	El estudio se centró en evaluar las alteraciones en la salud en el personal implicado en la limpieza del Golfo posterior al derrame de petróleo, para lo cual los investigadores incluyeron a 117 trabajadores y 130 personas sanas como grupo expuesto y control respectivamente, el análisis de los parámetros hematológicos y biológicos se realizó mediante la revisión del historial clínico de cada uno de los participantes, los datos fueron analizados estadísticamente por la prueba de t-student con una significancia del 0,05%, evidenciándose un aumento significativa de hemoglobina, hematocrito, AST, ALP y ALT en el grupo expuesto en relación al grupo control, por otra parte, el recuento de las plaquetas fue significativamente inferior en el grupo expuesto.	Casos controles	y	La mayoría de valores hematológicos superiores en el grupo expuesto en comparación al grupo control.	Reporta sintomatología del personal: dolor de cabeza, dificultad para respirar, erupción cutánea, tos, fatiga, dolor en las articulaciones y dolor en el pecho.	Trastornos de la sangre, exposición a sustancias químicas, derrame de petróleo crudo, dispersantes, impacto en la salud, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, síntomas somáticos, fenol urinario
10	(Vergara et al, 2013)	El estudio se enfatizó en evaluar el daño genómico en trabajadores de una carpintería en Colombia, para lo cual, los investigadores incluyeron 28	Casos controles	y	Valores hematológicos	Obtención de resultados hematológicos por	Compuestos orgánicos

	<p>trabajadores de carpintería conformando el grupo exposición y 13 personas sanas como grupo control, previo al proceso analítico se verifico que el personal cumpla con los criterios y posteriormente realice una encuesta de exposición laboral, seguido se tomaron muestras sanguíneas por venopunción y fueron derivadas para los análisis hematológicos, enzimáticos y genéticos. Los datos fueron evaluados estadísticamente por ANOVA y mediante Tukey como post-test además del software Prisma. Se logró evidenciar que los parámetros hematológicos fueron ligeramente superiores en el grupo expuesto, así mismo, la expresión génica de la P53 y BCL-2, fue significativamente mayor para el grupo expuesto en comparación con el grupo control.</p>			<p>superiores del grupo expuesto en comparación al grupo control.</p>	<p>venopunción y análisis en equipo automatizado. Expresión de genes asociados a daño genómico superior en el grupo expuesto.</p>	<p>volátiles, exposición ocupacional, células sanguíneas, expresión génica, estrés oxidativo.</p>
11	<p>(Avogbe et al, 2011)</p> <p>El estudio investigó la influencia del benceno en las células sanguíneas, para lo cual los investigadores reclutaron a 144 trabajadores de taxis y 30 personas sanas como grupo expuesto y control respectivamente, previo al proceso de toma de muestra, cada persona realizo una encuesta orientada a sus hábitos, estado de salud y estilo de vida, posteriormente a cada participante se le extrajo una muestra sanguínea por venopunción la misma que fue analizada por un equipo automatizado, así mismo, la exposición a benceno en el aire se realizó por medio de muestreadores difusivos GABIE y posteriormente analizados por cromatografía de gases acoplado a un espectrofotómetro de masas. Los datos fueron evaluados estadísticamente por el programa SPSS, así como por la prueba de Kolmogorov-Smirnov con una significancia del 0,05%. Los resultados reflejaban un recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito y MCV ligeramente superiores entre grupo expuesto y controles, sin embargo, los leucocitos fueron significativamente inferiores.</p>	Casos y controles	y	<p>La mayoría de valores hematológicos son superiores en el grupo expuesto en comparación al grupo control.</p>	<p>Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado, así como la concentración de benceno ambiental por cromatografía de gases.</p>	<p>Benceno, mototaxis, respuestas inmunitarias específicas, de recuento de células sanguíneas periféricas.</p>
12	<p>(Jabbar & Ali, 2020)</p> <p>El estudio estuvo orientado en investigar el efecto de la exposición a benceno en los niveles sanguíneos y respuestas inflamatorias, se incluyeron a 72 trabajadores de gasolineras de Irak y 75 personas sanas como grupo expuesto y control respectivamente, todos los participantes fueron participes de una encuesta referencial a su estilo de vida, edad, sexo y estado de salud, posteriormente de cada participante se extrajo 5mL de sangre por venopunción, de los cuales 2mL fueron destinados al análisis hematológico por equipo automatizado y 3mL para el análisis de</p>	Casos y controles	y	<p>Valores hematológicos son superiores en el grupo expuesto frente al grupo control.</p>	<p>Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado. Concentración de IL-6 de 12,21 (pg/mL) en el grupo expuesto, indicando el efecto</p>	

	la respuesta inflamatoria por medio de ELISA, los datos fueron analizados estadísticamente mediante el software SPSS con una significancia del 0,05%, entre los resultados destaca el recuento de todos los parámetros hematológicos superiores en el grupo expuesto en relación al grupo control.			toxico del benceno sobre el sistema hematopoyético y la consecuente estimulación en la producción de esta interleucina.	
13	(Moro et al, 2015) El estudio estuvo centrado en evaluar las alteraciones hematológicas e inmunológicas en trabajadores de gasolineras en Brasil, se incluyeron a 60 empleados y 48 personas sin exposición como grupo expuesto y control respectivamente, todos los participantes respondieron un cuestionario referente a su calidad de vida, salud, tabaquismo e historial de exposición. A cada participante se le tomo una muestra sanguínea por venopunción con la finalidad de analizar los parámetros hematológicos mediante un equipo automatizado, y otra parte de la muestra sanguínea fue empleada para determinar la concentración de benceno por cromatografía de gases con detector FID, así mismo, se tomaron muestras del ambiente de trabajo y de orina, los mismos que fueron analizados por cromatografía de gases-FID. Los datos fueron analizados estadísticamente por el Software SPSS, prueba t- Student, Mann – Whitney, ANOVA y Kruskal. El análisis de resultados permitió evidenciar que el recuento de eritrocitos, concentración de hemoglobina y plaquetas fueron inferiores en el grupo expuesto, sin embargo, parámetros como el recuento de leucocitos y hematocrito fueron superiores en el grupo antes mencionado en comparación al grupo control.	Casos y controles	y Valores hematológicos superiores e inferiores en el grupo expuesto frente al grupo control.	Obtención de resultados hematológicos por venopunción y análisis en equipo automatizado. Resultados de benceno sanguíneo, ambiental y biomarcadores urinarios por cromatografía de gases- FID.	Actividad ALA-D, Niveles de IL-8 de expresión de, CD80 y CD86, Exposición al benceno, Toxicología ocupacional
14	(D'Andrea & Reddy, 2017) El estudio se centró en evaluar los efectos de la salud en personas fumadoras expuestas a una quema de la refinería en Texas, se incluyeron 733 fumadores expuestos y 58 fumadores no expuestos, la valoración de los parámetros hematológicos se realizó por medio de la revisión del historial clínico de la población de estudio, los datos fueron analizados estadísticamente por medio de la prueba t-student con una significancia del 0,05%, se evidencio el recuento de leucocitos y plaquetas, concentraciones de ALT, ASP y ALP superiores en el grupo expuesto, sin embargo las concentraciones de hemoglobina y hematocrito fueron	Casos y controles	y Se evidencian parámetros hematológicos superiores e inferiores en comparación con el grupo control.	Debido a las alteraciones hematológicas y hepáticas se puede reflejar la vulnerabilidad de los expuestos a este tipo de trastornos secundarios a la exposición ambiental e	Intoxicación por benceno, trastornos de la sangre, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, refinería de petróleo, tabaquismo



		inferiores en comparación al grupo control.			incluso debido al hábito de fumar.	
15	(Moro et al, 2017)	El estudio se enfocó en evaluar el efecto del género sobre los biomarcadores de exposición al benceno, siendo 40 trabajadores, 20 hombres y 20 mujeres de gasolineras el grupo expuesto, y 40 personas sanas, de la misma manera 20 hombres y 20 mujeres los que constituyeron el grupo control, previo a la toma de muestra, todos los participantes realizaron una encuesta sobre sus hábitos, calidad de vida y el historial de exposición, posteriormente, luego de la jornada laboral de cada participante se obtuvo una muestra sanguínea la misma que fue analizada mediante un equipo automatizado, también se recogió una muestra de orina para el análisis de biomarcadores por cromatografía de gases-FID, siendo este método también empleado para determinar la concentración de benceno en el ambiente laboral, cuya muestra fue tomada del aire mediante muestreadores individuales. El análisis de datos se llevó a cabo por medio del software SPSS, ANOVA y la prueba post hoc de Bonferroni. Con relación a los resultados, los trabajadores del grupo expuesto presentaron valores de eritrocitos, plaquetas, concentración de hemoglobina y hematocrito inferiores al grupo control, sin embargo, el conteo de leucocitos fue superior, por otra parte, las trabajadoras del grupo expuesto presentaron valores hematológicos superiores frente al grupo femenino de control.	Casos y controles	y Valores hematológicos inferiores superiores en el personal del grupo control.	Valores hematológicos inferiores en personal masculino y superiores en el personal femenino del grupo control.	Exposición ocupacional al benceno, empleados de gasolineras género, hematotoxicidad, genotoxicidad, efectos no cancerígenos
16	(Kamal & Malik, 2021)	Estudio orientado a evaluar los peligros graves en la salud derivados a la exposición de solventes aromáticos, se incluyeron a 54 trabajadores mecánicos de profesión para el grupo expuesto y 24 personas libres de exposición como grupo control, previo a la toma de muestra todos los participantes fueron sometidos a un cuestionario demográfico sobre la calidad de vida, hábitos, nivel de educación, higiene ambiental, horas de trabajo, posteriormente se extrajo 4mL de sangre por venopunción por participante, la misma que fue evaluada por equipo automatizado, los datos fueron evaluados mediante el programa SPSS, prueba t-student con una significancia del 0,05%, en los resultados se puede evidenciar valores superiores en el recuento de leucocitos y plaquetas en el grupo control, sin embargo los valores del recuento eritrocitario fueron inferiores.	Casos y controles	y Valores hematológicos inferiores superiores en el personal del grupo control.	Los trabajadores del grupo expuesto no eran muy conscientes de los peligros de los productos químicos, ya que trabajaban con escaso de equipo de autoprotección. Los componentes más comunes de endurecedores y diluyentes incluyen	benceno, mecánica automotriz, parámetros hematológicos, hemoglobina, isocianato, glóbulo rojo, leucocito



					benceno, tolueno e isocianato.	
17	(Maksoud et al, 2017)	El objetivo del estudio fue evaluar el efecto hematotóxico y genotóxico del benceno en pintores de profesión, para lo cual se incluyeron 50 trabajadores como grupo control y 50 personas sanas donantes de sangre en el Hospital de Egipto, tras cumplir con los criterios de inclusión se extrajo 10mL de sangre a cada participante, 2mL fueron empleados para el análisis hematológico mediante un equipo automatizado, los 8mL restantes fueron empleados para los análisis genómicos mediante ELISA, los datos fueron analizados estadísticamente mediante el paquete estadístico para ciencias sociales versión 22, así como la prueba de Mann Whitney, Chi- cuadrado. En los resultados destacan los parámetros hematológicos recuento de eritrocitos, plaquetas, concentración de hemoglobina y hematocrito inferiores en el grupo expuesto en comparación al grupo control, los valores de los marcadores de apoptosis y genotoxicidad fueron superiores en el grupo expuesto.	Casos y controles	Valores hematológicos inferiores en el grupo expuesto.	La exposición ocupacional crónica a pinturas aumentó el riesgo hematotóxico y genotóxico debido a los valores hematológicos inferiores, así como a los valores de caspasa, Bcl-2 y 8-OHdG superiores en el grupo expuesto. Todos los trabajadores tenían un grado marcado de palidez.	Hematotoxicidad, genotoxicidad, estrés oxidativo, apoptosis, pinturas
18	(Getu et al, 2020)	El estudio tuvo como objetivo evaluar los parámetros hematológicos en los trabajadores de gasolineras en Etiopia, para lo cual, fueron incluidos 55 trabajadores como grupo control y 55 donantes de sangre del Hospital especializado de la Universidad de Gondar, tras cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, todos los participantes llenaron un cuestionario demográfico, posteriormente se extrajo 3mL de sangre por venopunción, la misma que se empleó para el análisis hematológico mediante equipo automatizado, los datos fueron manipulados estadísticamente por el programa SPSS, así como por diversas pruebas estadísticas como, la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnoy, prueba de Shapiro-Wilk, Levene y t- student con una significancia estadística del 0,05%. El análisis de los resultados refleja el recuento de eritrocitos, leucocitos, plaquetas, concentración de hemoglobina, hematocritos inferiores en el grupo expuesto frente al grupo control.	Transversal	Valores hematológicos de interés, inferiores en el grupo expuesto.	Se evaluó la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) de los trabajadores mostrando un incremento significativo, recalando que, el RDW indica eritropoyesis alterada y destrucción anormal de glóbulos rojos.	Parámetros hematológicos, sangre, gasolina, Etiopía
19	(Wang et al, 2021)	El objetivo del estudio fue investigar las asociaciones entre la exposición al benceno, los niveles séricos de citocinas y las medidas hematológicas,	Mayoría de valores	La IL-9 actúa como mediador parcial de		Exposición al benceno, perfiles

	<p>fueron incluidos 114 trabajadores con exposición a benceno y 114 personas sanas como grupo expuesto y control respectivamente, tras cumplir con los criterios de inclusión y exclusión a cada participante se le extrajo una muestra sanguínea por venopunción, para el posterior análisis hematológico por equipo automatizado así como para el análisis citoquímico mediante el software Bio Plex Manager, además, a cada participante se le solicitó una muestra de orina (10-15mL) matutina, para la determinación de metabolitos urinarios mediante HPLC-espectrofotometría de masas, los datos fueron analizados estadísticamente por la prueba de Smirnov para probar la normalidad de los datos, la prueba t –student, Mann – Whitney con una significancia del 0,05%. El análisis de los resultados se evidencia el recuento de leucocitos, plaquetas, concentración de hemoglobina y hematocrito inferiores en el grupo expuesto, sin embargo, el recuento de eritrocitos fue superior. Con respecto al análisis citoquímico la IL-9 y MIP1- α fueron menores, pero la IL-4, IL-10, IL-15, MCP-1, TNF- α y los VEGF fueron más altos en el grupo de exposición, así mismo, en referencia a marcadores urinarios el ácido S-fenilmercaptúrico (S-PMA) fue mayor en el grupo de exposición.</p>	<p>hematológico efecto de la s de interés exposición baja al inferiores en benceno en el el grupo recuento de expuesto leucocitos, pudiendo Transversal. ser un marcador temprano de alerta de la hematotoxicidad del benceno.</p>	<p>de citosinas, IL-9, hematotoxicidad.</p>		
20	<p>(D'andrea & Reddy, 2017) En el estudio se evaluaron los riesgos para la salud asociados con la exposición al benceno en un desastre de la planta de BP en la ciudad de Texas, en 294 sujetos de edad mayor a los 60 años que habían estado expuestos (n = 216) y no expuestos (n = 78). Realizaron la revisión de las historias clínicas y compararon las medias de glóbulos blancos (WBC), plaquetas, hemoglobina, hematocrito, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, fosfatasa alcalina (ALP), aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Como resultado obtuvieron que, los sujetos expuestos al benceno tenían valores más elevados de WBC, recuento de plaquetas, creatinina, ALP, AST y ALT, en comparación con grupo no expuestos. Concluyeron que la exposición al benceno resultó en alteraciones en el perfil hematológico y hepático, revelando efectos potenciales sobre la salud en sujetos de edad avanzada.</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>y En el análisis de los datos se presentaron valores elevados de leucocitos y plaquetas, así mismo, los niveles de AST y ALT se encontraron elevados en los pacientes expuestos, independientemente de su estado de tabaquismo.</p>	<p>Los hallazgos permiten revelar que la exposición al benceno resultó en cambios significativos en los perfiles hematológicos y hepáticos en las personas de avanzada edad. Sin embargo, los niveles de hemoglobina y hematocrito, se mantuvieron similares al grupo no expuesto.</p>	<p>Intoxicación por benceno, trastornos sanguíneos, exposición química, ancianos., impacto en la salud, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, refinería de petróleo.</p>
21	<p>(Zhang et al., 2020) En el estudio se buscaron investigar la influencia de la exposición al benceno, el contenido de grasa y sus interacciones en los parámetros hematológicos en trabajadores de dos empresas petroquímicas. Reclutaron 1669 trabajadores, midieron sus parámetros hematológicos y la</p>	<p>Transversal</p>	<p>El valor de hematocrito, glóbulos rojos y MCV fueron más</p>	<p>Los niveles medios de SPMA en los trabajadores expuestos fueron</p>	<p>Exposición al benceno, contenido de grasa,</p>



			concentración de biomarcadores en la orina por medio de cromatografía líquida. Los resultados fueron examinados mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, así mismo, las diferencias características entre los trabajadores expuestos y los controles con la prueba T-Student, y prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. Evidenciándose diferencias significativas en las características generales entre los controles y los trabajadores expuestos.		altos en los trabajadores expuestos.	los aproximadamente 2,1 veces más altos que en los sujetos de control.	interacciones, parámetros hematológicos relacionados con eritrocitos.
22	(Casale et al., 2016)	En el estudio se evaluó la correlación entre los niveles de benceno en sangre y el recuento de células sanguíneas, en una población de 215 sujetos dentro del grupo se encontraron empleados al aire libre de la Policía Municipal de Roma, de los cuales seleccionaron 35 policías de cada una de 8 áreas diferentes de la ciudad. A los trabajadores por medio de una venopunción se les tomó una muestra para el análisis, donde los valores resultantes fueron analizados estadísticamente por medio del Mann-Whitney U prueba para variables de dos modos y el Kruskal-Wallis prueba de Wallis para más de dos variables de modo, se estimó el índice de Pearson entre las variables de la muestra total y los subgrupos divididos por su sexo, hábitos y trabajo. Encontraron una relación inversa entre los niveles de benceno en sangre y los glóbulos blancos, linfocitos y neutrófilos.	Transversal	En el análisis de la correlación de Pearson mostró que no hay ninguna diferencia en los recuentos, a excepción de los conductores policiales.	El valor de benceno ambiental superó el valor límite de 1,6 ppm.	Benceno en el aire, células blancas de la sangre, linfocitos, neutrófilos, contaminación urbana.	
23	(Mistry et al., 2016)	El estudio se realizó en los trabajadores de surtidores de gasolina de la ciudad de Surat, Hindú. Se analizaron las muestras de 30 trabajadores sanos en un rango de edad de 20 años a 50 años, que se hayan encontrado trabajando por más de un año. Las muestras de sangre se analizaron mediante un contador celular y los datos presentados fueron comparados mediante una prueba T para datos no apareados con un valor de 0,05, se consideró estadísticamente significativo. Encontraron un aumento en el recuento de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina, además, un recuento de plaquetas bajos.	Casos y controles	Valores de glóbulos rojos y hemoglobina aumentados, relacionados con la concentración de monóxido de carbono del ambiente. Concentración de plaquetas disminuida en trabajadores de surtidores de mayor incidencia.	El estudio fue realizado en los surtidores de gasolina porque la mayor parte de los surtidores se encuentran ubicados cerca del tráfico pesado.	Glóbulos rojos, contaminantes del aire, trabajadores de bombas de gasolina, hematotoxicidad.	



24	(Chacón, 2019)	El estudio determinó alteraciones en el recuento de células sanguíneas en trabajadores de gasolineras de la ciudad de Cuenca, su población estuvo conformada por 40 trabajadores de 5 estaciones de servicio. En el análisis se tomaron muestras del ambiente y de sangre para determinar los valores de leucocitos, eritrocitos, plaquetas, VCM y HCM. Los valores de los compuestos volátiles orgánicos se encontraron por debajo del límite de detección, sólo el tolueno se presentaba en el 7,5% de los trabajadores. Se obtuvo como resultado que el personal expuesto al benceno no presentó alteraciones hematológicas.	Transversal	Los empleados recibieron capacitación sobre el uso de sustancias tóxicas. Dos despachadores presentaron leucopenia del total de 40 trabajadores.	El 7,5% de los empleados presentaron concentraciones de tolueno en sangre.	BTEX, gasolina, despachador de combustible, alteraciones hematológicas, exposición ocupacional.
25	(Haro-García et al., 2012)	En el estudio se evaluaron las tres series celulares sanguíneas en trabajadores de una fábrica de pinturas de México que trabajan en zonas de una elevada exposición a benceno, dentro del grupo de expuestos se encontraron 97 trabajadores a los cuales se le realizaron una biometría hemática y se estimó la exposición al benceno diaria, se considera que se incluyeron todo el personal con antigüedad no menor a cuatro meses, siendo excluidos los que declararon encontrarse bajo un tratamiento con medicamentos promotores de la hematopoyesis. Los resultados mostraron al menos una alteración hematológica en el 48,5% de las muestras procesadas.	Transversal	Presencia de hipocromía, macrocitos en relación con la edad y antigüedad laboral.	El 76% de los trabajadores presentaron antecedentes de consumo de tabaco y macrocitos en el 19,6%; leucopenia en el 5,2%; linfocitopenia en el 18,6% y plaquetopenia en el 7,2%.	Enfermedades hematológicas, salud ocupacional, derivados del benceno
26	(Cakmak et al., 2020)	En el estudio se investigó la influencia de los niveles de compuestos orgánicos volátiles (COV) en sangre, sobre los parámetros hematológicos y bioquímicos en una población de Canadá. Se utilizó un estudio transversal en 3950 participantes de la Encuesta Canadiense de Medidas de Salud de 2012 a 2015. Las concentraciones de COV se midieron en sangre usando microextracción de masas en tándem utilizando un espectrómetro de masas y los parámetros hematológicos por medio de una venopunción. En los resultados se encontraron que los participantes expuestos al humo tenían un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en el recuento de glóbulos rojos asociado con el aumento por unidad en la concentración en sangre de benceno, siendo los valores similares cuando se estratificaron por edad, pero difirieron según el estado de tabaquismo y sexo.	Transversal	Se observaron diferencias significativas en las mediciones hematológicas por grupo de edad. Además, los valores de Benceno en sangre fueron significativamente más elevadas en hombres que en mujeres.	En personas fumadoras se observó un cambio porcentual significativo en el recuento de leucocitos.	Perfiles hematológicos de compuestos orgánicos volátiles, perfiles bioquímicos, recuentos de células sanguíneas, función hepática, función del riñón

27	(Pacheco al., 2019)	et	En el estudio se demostraron los posibles efectos en los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas en un grupo de venezolanos que trabajan en una refinería. El diseño del estudio fue el transversal donde se utilizaron una muestra de 29 trabajadores, en los cuales se determinaron los valores hematológicos y el método de Theis-Benedict para la determinación de fenol en orina. En los resultados se evidenció un valor disminuido de plaquetas, eritrocitos y glóbulos blancos, así mismo, el nivel de fenol urinario de los trabajadores se encontró por encima del índice biológico de exposición. Se aplicó un análisis descriptivo que permita obtener una significancia estadística entre las alteraciones sanguíneas y los niveles de fenol en orina.	Transversal	Diferencia en el valor de plaquetas, comparado con los controles. En el 28% de los trabajadores presentaron la disminución del número de eritrocitos y glóbulos blancos.	La correlación de Pearson mostró una significancia estadística negativa entre leucocitos, eritrocitos y plaquetas, con la concentración de fenol, es decir, que si disminuye los parámetros hematológicos a medida que aumenta la concentración de fenol.	Eritrocitos, glóbulos blancos, benceno, biomarcador.
28	(Chávez Poveda, 2016)	y	El estudio se basó en demostrar alguna alteración hematológica o inmune en trabajadores de gasolineras con una posible exposición al benceno en la ciudad de Quito. En el análisis de laboratorio se realizó un hemograma completo en un total de 61 muestras sanguíneas de los despachadores de combustible, donde los valores hematológicos se encontraron alterados y demostraron en la serie roja poiquilocitosis. En el estudio se confirmó la existencia de alteraciones en el perfil hematológico y en el sistema inmune.	Transversal	En el análisis de sangre evidenciaron valores bajos de neutrófilos, con aumento de linfocitos y en gran parte de la población un aumento de hematocrito y hemoglobina.	El mínimo de exposición fue de dos años para determinar las alteraciones hematológicas en despachadores de gasolina en 8 estaciones de servicio de combustible.	Hematológico, inmune, gasolina, benceno, despachadores, exposición
29	(Flores, 2017)		El estudio se realizó en 29 trabajadores de 7 talleres diferentes que pintan vehículos en la ciudad de León para poder determinar los efectos hematológicos y hepáticos de los trabajadores que se dedican a las labores de preparación, aplicación y acabado de pintura, sin el uso de protección personal, los cuales presentan una media de exposición de 17,7 años. Se tomaron las muestras por medio de venopunción para determinar los valores de glóbulos rojos, glóbulos blancos totales y plaquetas, además, se establecieron los niveles de ácido hipúrico en una muestra de orina. Las variables de exposición se dicotomizaron según el valor de mediana para los valores normales o alterados, siendo analizadas por medio de la prueba de Ji Cuadrado, ajustándose para las células sanguíneas con su	Transversal	No encontraron relaciones estadísticas significativas en sus resultados. Sólo 4 trabajadores mostraron el conteo de glóbulos rojos y hemoglobina disminuidos.	Valores normales de ácido hipúrico en orina.	Solvente, ácido hipúrico, transaminasas, hemoglobina, pintura.

30	(WANG al., 2018)	et	edad, años de laborar y su hábito de fumar. En el estudio se estableció la hematotoxicidad del benceno en relación al tamaño de la empresa, debido a que el benceno se encuentra entre los productos químicos industriales más utilizados en China, siendo su objetivo principal el evaluar los escenarios actuales de exposición al benceno mediante un examen ambiental y hematológico de los operadores. Se compararon los parámetros hematológicos de una cohorte de empleados expuestos al benceno, en el cual se incluyeron 102.308 trabajadores. El análisis estadístico se realizó para variables continuas con distribución normal, siendo representados por medio de una media y desviaciones estándar, además, un análisis de varianza ANOVA seguido de las comparaciones múltiples con el método de Student-Newman-Keuls.	Cohorte	El valor de glóbulos blancos en las microempresas fue menor en comparación con las demás industrias.	Los trabajadores expuestos al benceno exhibieron la mayor proporción de sangre con valores anormales en las microempresas.	Alteraciones hematológicas, empresas, hematotoxicidad, microempresas.
31	(Ibrahim al., 2014)	et	En el estudio se investigó sobre el efecto del benceno sobre los parámetros hematológicos y el biomarcador de benceno en orina el ácido trans, trans-mucónico (t, t-MA), realizándose en el Departamento de Dibujo y Decoración de la fábrica de cerámica en Egipto. El estudio se realizó en un total de 81 trabajadores y 83 controles, de los cuales 26 trabajadores eran fumadores y 55 informaron que no han fumado. Se analizó el cromograma completo y el biomarcador en orina mediante cromatografía líquida. Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante la prueba T independiente y la prueba de chi-cuadrado.	Casos y controles	El estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos expuestos y control en relación con su edad, sexo y hábitos de tabaquismo.	Los valores de leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas en el grupo expuesto son significativamente más bajos en comparación con el grupo control.	Benceno, peligros para la salud, efecto hematológico, biomarcadores, ácido t-mucónico
32	(Mohamed, 2018)		En el estudio se evaluó los efectos hematológicos en la salud de la exposición al benceno en trabajadores del depósito de Ras-Elmengar en el área de descarga. Este diseño transversal tuvo como muestra 30 trabajadores de los cuales 15 fueron trabajadores expuestos y 15 empleados no expuestos. Los datos de los grupos fueron recopilados mediante cuestionarios de opciones múltiples y la toma de muestra de sangre luego de la aprobación. Se determinó los valores para glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, hematocrito y hemoglobina, para el análisis posterior por medio de la prueba de chi-cuadrado. Además, se utilizó la prueba ANOVA para comparar la asociación entre los efectos hematológicos del benceno en el grupo expuesto y no expuesto y las variables como edad, IMC y hábitos de tabaquismo.	Transversal	Se encontró que 5 trabajadores presentaron valores bajos de glóbulos rojos, 6 valores bajos de glóbulos blancos y 10 trabajadores con valores bajos de hematocrito.	Los síntomas de la exposición al benceno aparecen en el grupo expuesto, presentándose diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.	Benceno, prueba de sangre, efectos hematológicos, exposición



33	(Li et al., 2019)	En el estudio se estableció el efecto a la salud en una población no ocupacional expuestas a un largo plazo a compuestos orgánicos volátiles (COV) en dosis bajas. La población de estudio estuvo conformada por 499 participantes mayores a 18 años que viven en los alrededores de la Zona Industrial Petroquímica de Jilin. Dentro de los valores a analizar estuvieron todos los parámetros de un hemograma e indicadores de exposición en una muestra de orina. Utilizaron la prueba de Chi-cuadrado para el análisis univariado y el análisis estadístico multivariado, por medio de un modelo de regresión logística binaria para seleccionar las variables que se asociaron significativamente con los parámetros hematológicos.	Transversal	Los valores de glóbulos rojos y plaquetas se encontraron más bajos en relación a los valores de referencia.	La tasa de detención de benceno en la sangre fue alta en la población ocupacional alrededor del área industrial en el 82,3% de los hombres.	Hidrocarburos monoaromáticos BTEX, hidrocarburos halogenados, parámetros hematológicos, indicadores de orina.
34	(A Sahb, 2011)	En el estudio se realizó con el objetivo de determinar las alteraciones en sangre de trabajadores de llenado de gasolina. En la encuesta transversal se la realizó en 292 personas, dentro de las cuales 146 trabajadores se encontraban en el área de llenado de gasolina, mientras que las otras 146 personas trabajaban en la estación como supervisores. Se tomaron las muestras de todos los participantes y una muestra ambiental como efecto del aire contaminado con gasolina que se puede dar por la inhalación del benceno. El análisis de los resultados lo realizaron mediante una prueba estadística inferencial por medio de la prueba T, Chi-cuadrado y para el análisis de varianzas ANOVA para las comparaciones múltiples de los grupos.	Transversal	Cambios en los glóbulos blancos y hemoglobina, en comparación con el grupo de supervisores.	Los factores de riesgo fueron identificados en una población de 146 trabajadores.	Trabajadores de llenado de gasolina, exposición a gasolina, cambios hematológicos.
35	(Ataro et al., 2018)	En el estudio se evaluaron los parámetros hematológicos entre los trabajadores de garaje en comparación con la comunidad de la Universidad de Haramaya, Harar, Etiopía. Se realizó un estudio transversal comparativo donde se seleccionaron 30 trabajadores de garaje en relación con 30 controles emparejados por edad y sexo que incluían profesores y estudiantes. Se analizaron los parámetros hematológicos en un analizador automático, todos los valores obtenidos fueron ingresados a hojas de cálculo de Excel y analizados con el software Stata versión 13, siendo los resultados presentados como medias, desviaciones estándar y proporciones según la escala de la variable.	Transversal	El análisis estadístico demostró una disminución significativa en los glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio entre los trabajadores de los	Los trabajadores de los talleres que presentaban antecedentes de hipertensión o enfermedades crónicas, fueron excluidos del estudio.	Trabajadores de garaje, presión arterial, parámetros hematológicos, Etiopía



			talleres en comparación con los controles.	
36	(Moolla et al., 2015)	En el estudio evaluaron la relación del nivel urinario de trans, ácido trans-mucónico (t, t-MA) y parámetros hematológicos en trabajadores de una gasolinera que poseen un riesgo potencial de exposición al benceno. El estudio tuvo como grupo de exposición a 102 trabajadores de las estaciones de servicio de 11 estaciones diferentes de Tailandia, donde analizaron sus muestras de sangre y orina para encontrar la correlación entre los parámetros con el biomarcador del benceno. Los datos fueron analizados por SPSS, los datos continuos se presentaron como media y desviación estándar, y los valores medios de dos grupos se compararon mediante T student.	Transversal	Existió una correlación inversa entre el t urinaria, concentración de t-MA y nivel de hemoglobina y hematocrito. Los valores de glóbulos rojos, plaquetas y hematocrito disminuyeron en relación con los valores de referencia. Pruebas hematológicas, benceno, exposición ocupacional, ácido mucónico
37	(Mitri et al., 2015)	En el estudio se buscó relacionar la intoxicación del benceno en trabajadores de gasolineras de Río de Janeiro, Brasil. Se evaluaron los hallazgos clínicos como polimorfismos o alteraciones hematológicas en 114 empleados de gasolineras, siendo divididos en grupos que no presenten hallazgos y que presenten hallazgos clínicos. El análisis estadístico de los resultados se realizó con el software estadístico SPSS, además, la normalidad de las distribuciones se evaluó de acuerdo con la prueba de Kolmogrov-Smirnov; la prueba T y la prueba U de Mann-Whitney se utilizaron para analizar diferencias entre los grupos.	Transversal	Los neutrófilos y el volumen corpuscular medio (VCM) mostraron una diferencia significativa entre los dos grupos de estudio. Los neutrófilos presentaron mayor impacto en las alteraciones y los polimorfismos no todos presentaron significancia estadística. Salud ocupacional, envenenamiento por benceno, trabajador de gasolinera, polimorfismos genéticos, metabolismo del benceno.
38	(Sun et al., 2018)	En el estudio se analizó los perfiles de metabolitos entre las muestras de plasma recolectadas de una población de 60 trabajadores chinos, por medio de un recuento de glóbulos blancos que se encontraban 30 sanos y 30 con valores disminuidos, y los valores ambientales de benceno mediante cromatografía líquida de alto rendimiento – espectrometría de masas. Para la realización del método se recolectaron 2ml de sangre periférica para el análisis posterior de glóbulos blancos. Los análisis estadísticos se realizaron por medio del SPSS para significación estadística.	Casos y controles	No se observaron diferencias estadísticas entre los valores disminuidos de glóbulos blancos y los controles en la distribución de sexo, edad, tabaquismos y el consumo de alcohol. El benceno ambiental tuvo un valor de 13,8 ppm y la duración media de exposición fue de 7,76 años. Benceno, plasma, hematotoxicidad, oxidación de ácidos grasos.

Nota. *Constituyentes del Framework ReSiste- CHS autoría propia, adaptado de Codina (2018).*



Anexo 23. Script SPSS

*DATOS CASOS Y CONTROL.sav [Conjunto_de_datos3] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Edición Ver Datos Transformar Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Visible: 14 de 14 variables

	LEU	AEXP	ERIT	A.EXPO	PLAQ	A.EXP	HB	A.EXPOS	Hto	A.EXPOSI	LEUC	BENCE.AI	LEUCOR	BENCEN...	var	va
1	7,50	,11	5,80	4,90	267,00	,11	15,20	,11	44,90	,11	5,04	,13	7,30	21,90		
2	6,70	,25	5,00	2,00	254,60	,25	16,76	4,90	49,11	4,90	7,30	13,14	7,50	,00		
3	6,80	,25	5,30	11,30	248,70	,25	14,90	,25	43,90	,25	7,50	43,64	4,00	13,80		
4	7,60	2,00	3,00	5,00	282,80	2,00	15,10	,25	45,10	,25	6,14	1,88	.	.		
5	5,04	11,30	4,90	9,98	198,00	11,30	15,40	2,00	47,50	2,00		
6	4,20	5,00	4,90	3,86	235,20	9,98	14,12	11,30	44,76	11,30		
7	7,30	9,98	4,70	5,99	263,70	,11	9,30	5,00	43,60	9,98		
8	8,00	,11	4,80	17,26	234,60	3,86	14,60	9,98	43,50	,11		
9	7,50	3,86	4,91	1,00	244,30	5,99	14,80	,11	43,50	3,86		
10	5,40	5,99	4,86	15,51	233,30	17,26	14,50	3,86	37,10	17,26		
11	7,60	,11	.	.	255,60	,11	12,80	17,26	43,00	,11		
12	6,14	15,51	.	.	263,99	1,00	14,40	,11	42,75	1,00		
13	4,00	8,76	.	.	236,05	15,51	13,58	1,00	42,17	15,51		
14	13,48	15,51		
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																

Vista de datos Vista de variables



Anexo 24. *Artículos recuperados y duplicados entre base de datos*

Artículo	Bases de datos															
	Web of science	Scopus	Science Direct	Springer	DOAJ	Wiley Online Library	Dialnet	Redalyc	PubMed	Google scholar	Microsoft academic	Econ Papers	Elsevier	BioMedCentral	MedlinePlus	Rev. Científicas Com.
1	x		x	x					x		x	x		x		
2									x	x	x					
3		x						x	x							
4	x	x	x						x							
5				x												
6	x	x									x					
7									x							
8									x		x					
9		x	x								x					
10								x	x		x					
11					x					x						
12			x							x				x		
13	x		x						x				x			
14	x	x	x		x				x							



35					x			
36					x			x
37					x			
38					x	x		x
