

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### Niveles urinarios de ácido *trans, trans* mucónico y *ortho* cresol en una población infanto-juvenil residente en Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Conurbano Bonaerense

#### Urinary levels of *trans, trans* muconic and *ortho* cresol in an infant-juvenile population resident in the Autonomous City of Buenos Aires and the Conurbano of Buenos Aires

Astolfo, María Agustina; Espindola, Cristian Fabián; Sassone, Adriana Haydée\*

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881 (C 1245 AAM). Buenos Aires. Argentina.  
\*asassone@garrahan.gov.ar

Recibido: 4 de marzo de 2018

Aceptado: 29 de agosto de 2018

**Resumen.** Introducción: la exposición crónica al benceno y tolueno produce alteraciones sobre la médula ósea y el sistema nervioso central, entre otros. En orina, el ácido *trans, trans* mucónico (*t, t*-MA) es uno de los biomarcadores de exposición al benceno y el *o*-cresol (*o*Cre) al tolueno. Objetivo: analizar los resultados de los niveles de *t, t*-MA y *o*Cre urinarios en una población infanto-juvenil residente en Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Conurbano Bonaerense potencialmente expuesta a benceno y tolueno ambiental. Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo de los resultados de *t, t*-MA y *o*Cre urinarios. Las muestras de orina ingresaron al laboratorio con solicitud de *t, t*-MA (n=1519) y *o*Cre (n=1447) durante el período 2011-2017 (rango etario entre 0 a 19 años). El *t, t*-MA se cuantificó por UFLC con detector de arreglo de diodos y el *o*Cre por CG con detector de ionización por llama. Resultados: la edad promedio de los pacientes fue de 4,8 años y la mediana 4,6 años. Las concentraciones de *t, t*-MA urinario fueron: menor de 50 µg/l (44,8%); entre 50-500 µg/l (52,1%) y mayores de 500 µg/l (3,1%). Expresadas por gramo de creatinina: entre 15-163 µg/g creatinina (60,4%) y mayores de 163 µg/g creatinina (39,6%). El límite de cuantificación de *t, t*-MA fue de 50 µg/l. Las concentraciones de *o*Cre urinario fueron: menor de 0,20 mg/l (97,7%) y entre 0,20-0,50 mg/l (2,3%) y mayor de 0,50 mg/l (0%). Expresadas por gramo de creatinina: menor de 0,30 mg/g creatinina en el 0,8% y mayores de 0,30 mg/g creatinina en el 1,5%. El límite de cuantificación de *o*Cre fue de 0,20 mg/l. Conclusiones: los resultados del trabajo podrían indicar una contaminación ambiental persistente, en especial en el Conurbano Bonaerense, donde debería continuarse el monitoreo de algunas zonas. Pero, por otro lado, es de vital importancia tener en cuenta los factores de confusión, tales como la dieta, la exposición al humo de tabaco ambiental (fumador pasivo) y la tasa de excreción renal que llevarían a una sobre-estimación de los resultados y a una incorrecta toma de decisiones.

**Palabras clave:** Ácido *trans, trans* mucónico; *Ortho* cresol; Población infanto-juvenil; Hidrocarburos aromáticos

**Abstract.** Introduction: Chronic exposure to benzene and toluene produces alterations in the bone marrow and the central nervous system, among other effects. In urine, *trans, trans* muconic acid (*t, t*-MA) is one of the biomarkers of exposure to benzene and *o*-cresol (*o*Cre), to toluene. Objective: To analyze the results of urinary *t, t*-MA and *o*Cre levels in an infant-juvenile population resident in the Autonomous City of Buenos Aires and the Conurbano Bonaerense, potentially exposed to environmental benzene and toluene. Materials and methods: A retrospective study of urinary *t, t*-MA and *o*Cre results was performed. The urine samples entered the laboratory with the request of *t, t*-MA (n = 1519) and *o*Cre (n = 1447) during the period 2011- 2017. The age range of the population was between 0 and 19 years. The *t, t*-MA was quantified by UFLC with diode array detector and the *o*Cre by GC with flame ionization detector. Results: The average age of the patients was 4.8 years and the median age was 4.6 years. The urinary concentrations of *t, t*-MA were: below 50 µg/l (44.8%); between 50-500 µg/l (52.1%) and above 500 µg/l (3.1%). Expressed per gram of creatinine: between 15-163 µg/g creatinine (60.4%) and greater 163 µg/g creatinine (39.6%). The limit of quantification of *t, t*-MA was 50 µg/l. The urinary *o*Cre concentrations were: less than 0.20 mg/l (97.7%) and between 0.20-0.50 mg/l (2.3%). Expressed per gram of creatinine: less than 0.30 mg/g creatinine in 0.8% and greater than 0.30 mg/g creatinine in 1.5%. The limit of quantification of *o*Cre was 0.20mg/l. Conclusions: The results of the study could indicate persistent environmental contamination, especially in the Conurbano Bonaerense, where monitoring of some areas should be continued. However, it is of vital importance to take into account the confounding factors, such as diet, exposure to environmental tobacco smoke (passive smoking) and the rate of renal excretion, which would lead to an over-estimation of the results and to incorrect decision-making.

**Keywords:** *Trans, trans* muconic acid; *Ortho* cresol; Infant-juvenile population; Aromatic hydrocarbons

## Introducción

El tolueno y el benceno son hidrocarburos aromáticos. El tolueno es utilizado principalmente como disolvente orgánico en muchos procesos industriales como la producción de plástico, la síntesis química y la fabricación de combustible (Cruz y col. 2014), esmaltes de uñas y otros cosméticos, pegamentos, pinturas, tintas y algunos productos de limpieza (Lovreglio y col. 2010).

El benceno se encuentra mayormente en el aire como producto de las emisiones de la quema de carbón y aceites, los vapores y combustión de la nafta en los automóviles (antidetonaante), humo de cigarrillos y otras fuentes (Minciullo y col. 2014). Entre las fuentes de exposición industrial figuran la producción de benceno, su uso en síntesis química, el uso de productos del petróleo o sus usos como solvente (Minciullo y col. 2014)

Ambos hidrocarburos se encuentran en el medio ambiente, principalmente debido a la contaminación producida por las emisiones de los automóviles, el humo del cigarrillo y la descarga inadecuada de efluentes de la actividad industrial. Es importante destacar que el benceno ha sido clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en el Grupo 1 (carcinógeno comprobado en humanos). Por lo tanto, su uso en el lugar de trabajo como solvente, ha sido fuertemente restringido en las naciones occidentales (WHO 1993). Sin embargo, el tolueno, a pesar de su reconocida toxicidad para el sistema nervioso central, aún se sigue utilizando en el ámbito laboral industrial y domosanitario (Lovreglio y col. 2010).

Para ambos hidrocarburos, la principal vía de absorción es la inhalatoria. La biotransformación es principalmente hepática, mediado por el complejo microsomal hepático citocromo P450 (CYP). El benceno se metaboliza a fenol, ácido *trans*, *trans*-mucónico (*t*, *t*-MA, por sus siglas en inglés) y ácido S-fenilmercaptúrico; y el tolueno a ácido hipúrico, ácido S-bencilmercaptúrico, *para* y *orto*-cresol (oCre). Finalmente, los distintos metabolitos se excretan por orina (Lovreglio y col. 2010).

En el Conurbano Bonaerense, en la periferia de los polos industriales, hay un gran número de viviendas con considerable población expuesta a distintos tóxicos o xenobióticos presentes en el medioambiente, productos de la actividad industrial (Nápoli 2009; ACUMAR 2017).

Los niños son una población vulnerable a los efectos tóxicos de los contaminantes. Estos tó-

xicos, a concentraciones inferiores a las descritas como nocivas para los adultos, pueden tener efectos nocivos en un niño si la exposición ocurre durante una etapa de vulnerabilidad biológica, y sus efectos adversos podrían manifestarse más adelante en la vida (Pelallo-Martinez y col. 2014).

En consecuencia, es necesario realizar el monitoreo biológico de los biomarcadores de exposición (BE) para estos tóxicos. Los BE que actualmente se emplean para vigilar la exposición al benceno y al tolueno son, respectivamente, el *t*, *t*-MA urinario (Ruppert y col. 1997; Weaver y col. 2000; Jalai y col. 2017) y el oCre urinario (Truchon y col. 1999; Cosnier y col. 2013). Si bien los BE, fenol y ácido S-fenilmercaptúrico urinarios, proporcionan evidencia altamente confiable de la exposición al benceno incluso a niveles muy bajos en el aire, tienen como principal inconveniente la necesidad de realizar procedimientos analíticos complejos para alcanzar la sensibilidad analítica necesaria (Marrubini y col. 2002).

El objetivo del presente trabajo fue analizar los resultados de los niveles de *t*, *t*-MA y oCre en orina en una población infanto-juvenil residente en Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Conurbano Bonaerense potencialmente expuesta a benceno y tolueno ambiental.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo sobre los resultados de *t*, *t*-MA y oCre urinarios realizados en el laboratorio durante el período comprendido entre los años 2011-2017. De las 1519 muestras de orina ingresadas, 1519 fueron para determinar *t*, *t*-MA y 1447 para oCre.

Para el análisis se consideraron: el resultado cuantitativo, la edad y el lugar de procedencia de los pacientes.

### Análisis cuantitativos

#### *t*, *t*-MA

Se realizó la extracción en fase sólida de la orina (utilizando columnas Bond Elut-SAX, Agilent). El extracto se inyectó en un cromatógrafo líquido (UFLC) Shimadzu XR 20A con detector de arreglo de diodos. El área del pico se interpoló en una curva de calibración cuyo rango fue de 50 a 1000 µg/l. Las muestras cuyas áreas superaron el valor máximo de la curva de calibración, fueron reprocesadas realizando una dilución con agua destilada. Los límites de detección y cuantificación fueron 25 y 50 µg/l, respectivamente.

### oCre

Se realizó una hidrólisis ácida de la orina y luego una extracción líquido-líquido. Para la cuantificación se utilizó un cromatógrafo gaseoso Agilent 7890, con detector de ionización por llama. El área del pico se interpoló en una curva de calibración cuyo rango fue de 0,20 a 3,0 mg/l. Los límites de detección y cuantificación fueron 0,10 y 0,20 mg/l, respectivamente.

### Creatinina

La cuantificación de creatinina urinaria se realizó por el método de Jaffé en un autoanalizador Cobas 511-Roche. Los resultados se expresaron en g/l. El rango de aceptación de las orinas para su procesamiento fue de 0,3 a 3 g/l de creatinina (WHO 1996; Barr y col. 2005; Fustinoni y col. 2007)

### Crterios aplicados al análisis de resultados $t$ , $t$ -MA

Los resultados se expresaron en  $\mu\text{g/l}$  y en  $\mu\text{g/g}$  de creatinina. Para cada forma de expresión de resultados se consideraron las siguientes categorías de análisis: hasta 50, entre 50 y 500 y mayor de 500 (expresados en  $\mu\text{g/l}$ ), y entre 15-163 y mayores de 163 (expresados en  $\mu\text{g/g}$  creatinina). Los valores de corte utilizados para las categorías de análisis se construyeron con el límite de cuantificación (50  $\mu\text{g/l}$ ) y los valores de referencia (VR) para población adulta no expuesta ocupacionalmente: 100–500  $\mu\text{g/l}$  (Lauwerys y Hoet 1993) y 15-163  $\mu\text{g/g}$  creatinina (Aprea y col.2008).

### oCre

Los resultados se expresaron en mg/l y mg/g de creatinina. Para el análisis de resultados se consideraron las siguientes categorías: menor de 0,20, entre 0,20 y 0,50 y mayor de 0,50 (expresados en mg/l), y menor de 0,30 y mayor o igual a 0,30 (expresados en mg/g creatinina). Estas categorías se construyeron entre el límite de cuantificación (0,20 mg/l) y el Índice Biológico de Exposición (BEI por sus siglas en inglés) para una población expuesta ocupacionalmente (0,50 mg/l) (Fustinoni y col. 2007; Lovreglio y col. 2010) y con el VR menor a 0,30 mg/g creatinina para población no expuesta ocupacionalmente (LaDou 2005).

### Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se calcularon los siguientes estadísticos muestrales: media, mediana, desvío estándar, mínimo y máximo

(Funciones estadísticas, Microsoft Excel Versión 2007).

### Resultados

Del total de muestras de orina recibidas, 56 presentaron valores de creatinina por fuera del rango de aceptación en consecuencia, éstas muestras no fueron procesadas.

El rango etario de la población estuvo comprendido entre 0 y 19 años. La edad promedio de los pacientes fue de 4,8 años y la mediana 4,6 años.

Los pacientes residían en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C.A.B.A.) y el Conurbano Bonaerense y se encontraban potencialmente expuestos a los solventes en forma ambiental y crónica. La procedencia fue, principalmente, de Lomas de Zamora (32%), seguida por Avellaneda (29%) y C.A.B.A. (20%) (Figura 1).

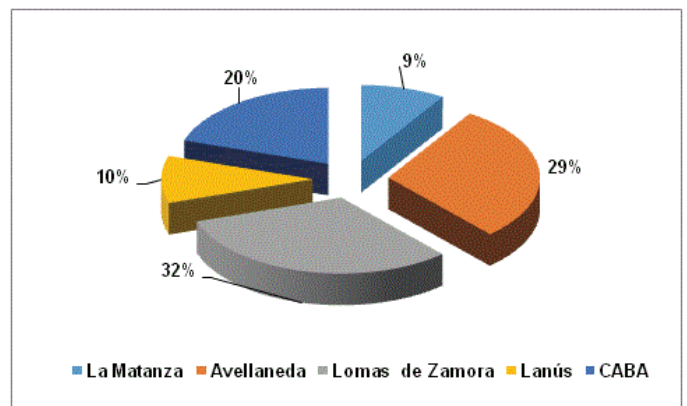
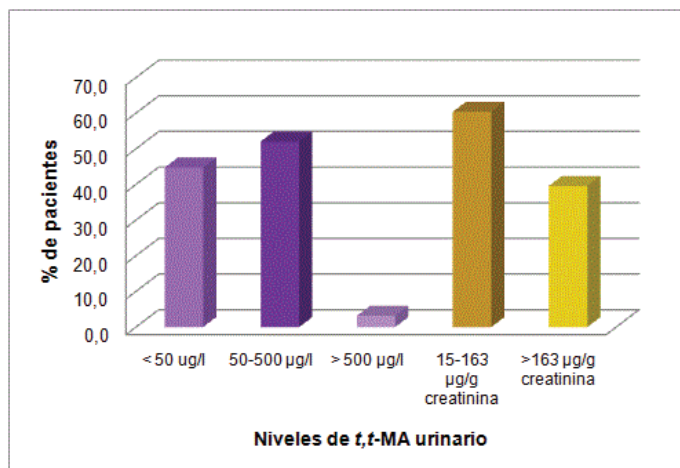


Figura 1. Distribución de los resultados según el lugar de residencia de los pacientes.

Las concentraciones de  $t$ ,  $t$ -MA en las orinas efectivamente analizadas ( $n=1463$ ) fueron: menor de 50  $\mu\text{g/l}$  ( $n=655$ , 44,8%); entre 50-500  $\mu\text{g/l}$  ( $n=762$ , 52,1%) y mayor de 500  $\mu\text{g/l}$  ( $n=46$ , 3,1%). Expresadas por gramo de creatinina: entre 15-163  $\mu\text{g/g}$  creatinina ( $n=488$ , 60,4%) y mayor de 163  $\mu\text{g/g}$  creatinina ( $n=320$ , 39,6%) (Figura 2). En la tabla 1 se observan los estadísticos muestrales calculados para  $t$ ,  $t$ -MA urinario (expresados en  $\mu\text{g/l}$  y  $\mu\text{g/g}$  creatinina) basados en los 808 resultados efectivamente cuantificables. Como se muestra en la tabla 2, el mayor porcentaje de los pacientes que presentaron niveles de  $t$ ,  $t$ -MA por encima de los VR (expresados tanto en  $\mu\text{g/l}$  como en  $\mu\text{g/g}$  creatinina) residían en Lomas de Zamora al momento del análisis. Sin embargo, Avellaneda concentró la población que presentó los niveles

más altos de *t*, *t*-MA, con una mediana de 850 µg/l y 308 µg/g creatinina, incluyendo el máximo nivel de 4024 µg/l y 3168 µg/g creatinina que correspondió a un niño de 5 años.



**Figura 2.** Porcentaje de pacientes en función de los niveles urinarios de *t*, *t*-MA según se expresen en µg/l o µg/g de creatinina.

**Tabla 1.** Estadísticos de *t*, *t*-MA urinario, expresados en µg/l y µg/g creatinina.

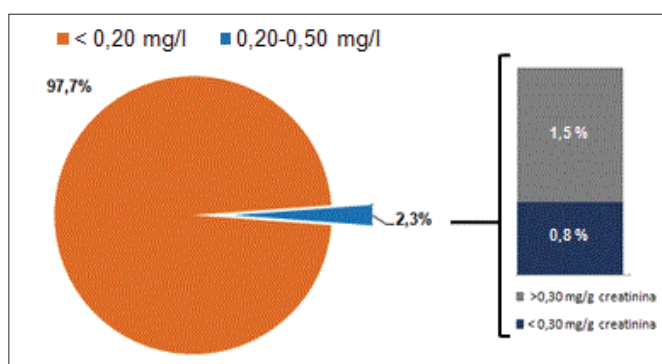
	<i>t</i> , <i>t</i> -MA urinario	
	µg/l	µg/g creatinina
n	808	808
Media	187	204
Mediana	114	133
Desvío estándar	257	230
Mínimo	50	24
Máximo	4024	3168

n: número de muestras efectivamente cuantificadas

**Tabla 2.** Distribución de resultados que superaron el valor de referencia (expresados en µg/l y en µg/g creatinina), según el lugar de procedencia de los pacientes.

Localidad \ <i>t</i> , <i>t</i> -MA urinario	N (%)	
	> 500 µg/l	> 163 µg/g creatinina
Avellaneda	14 (30,4)	77 (24,1)
CABA	4 (8,7)	59 (18,4)
La Matanza	0 (0)	55 (17,2)
Lanús	6 (13,1)	31 (9,7)
Lomas de Zamora	22 (47,8)	98 (30,6)
Totales	46 (100)	320 (100)

Las concentraciones de oCre en las muestras efectivamente analizadas (n=1391) fueron: menor de 0,20 mg/l (n=1359, 97,7%) y entre 0,20-0,50 mg/l (n=32, 2,3%). Ningún resultado superó los 0,50 mg/l. Expresadas por gramo de creatinina fueron: menor de 0,30 mg/g creatinina (n=11, 0,8%), mayor o igual a 0,30 mg/g creatinina (n=21, 1,5%) (Figura 3). En la tabla 3 se presentan los estadísticos muestrales calculados para oCre urinario (expresados en mg/l y mg/g creatinina) basados en los 32 resultados efectivamente cuantificables.



**Figura 3.** Porcentaje de pacientes en función de los niveles urinarios de oCre según se expresen en mg/l o mg/g de creatinina.

**Tabla 3.** Estadísticos de oCre urinario, expresado en mg/l y mg/g creatinina.

	oCre	
	mg/l	mg/g creatinina
n	32	32
Media	0,31	0,38
Mediana	0,30	0,36
Desvío estándar	0,08	0,16
Mínimo	0,20	0,14
Máximo	0,48	0,87

n: número de muestras efectivamente cuantificadas

**Tabla 4.** Distribución de resultados, expresados en mg/l y en mg/g creatinina, según el lugar de procedencia de los pacientes.

Localidad \ oCre urinario	N (%)	
	>0,50 mg/l	≥0,30 mg/g creatinina
Avellaneda	0 (0)	7 (33,3)
C.A.B.A.	0 (0)	5 (23,8)
La Matanza	0 (0)	5 (23,8)
Lomas de Zamora	0 (0)	1 (4,8)
Sin datos	0 (0)	3 (14,3)
Totales	0 (0)	21 (100)

La *tabla 4* muestra la cantidad (y porcentaje) de resultados expresado en mg/g creatinina según su lugar de residencia al momento del análisis. El mayor porcentaje de estos pacientes residían en Avellaneda y de 3 (14,3%) de ellos no se dispuso de datos sobre lugar de residencia. Sin embargo, La Matanza concentró la población que presentó los niveles más altos de oCre con una mediana de 0,52 mg/g creatinina. El nivel más alto fue de 0,87 mg/g creatinina en un niño de 5,5 años que residía en Avellaneda.

### Discusión

La exposición crónica a hidrocarburos puede dar lugar a una amplia gama de patologías, como trastornos neurológicos (tolueno) y aplasia medular (benceno) (Lovreglio y col. 2010; Weisel 2010; Cosnier y col. 2013). Los niños pueden estar expuestos al benceno y tolueno ambientales y/o como fumadores pasivos (Bahrami. y Edwards 2005; Fustinoni y col. 2007; Protano y col. 2012).

El oCre puede considerarse un buen biomarcador de exposición al tolueno, en concentraciones ambientales por debajo de 50 ppm (Truchon y col. 1999). El *t, t*-MA es un biomarcador potencialmente válido en el ámbito laboral y ambiental para exposiciones a benceno en concentraciones ambientales por debajo de 0,1 ppm (Weisel 2010).

Se debe tener en cuenta que la concentración urinaria de un metabolito depende en gran medida de la tasa de producción de orina. Las muestras de orina muy diluidas o demasiado concentradas pueden llevar a una medición e interpretación errónea de los resultados de los biomarcadores (WHO 1996). La recomendación es usar la concentración urinaria de creatinina en busca de una dilución o concentración excesivas y para excluir muestras fuera del rango aceptable ( $0,3 \text{ g/l} \leq \text{creatinina} \leq 3,0 \text{ g/l}$ ) (WHO 1996; Barr y col. 2005; Fustinoni y col. 2007). Por este motivo, 56 orinas fueron excluidas de la cuantificación de biomarcadores.

Diferentes autores (Weaver y col. 1996; Amodio-Cocchieri y col. 2001; Bahrami. y Edwards 2005; Protano y col. 2012) han determinado *t, t*-MA urinario en poblaciones infanto-juveniles siendo los rangos de edad de los grupos en estudio variable (entre 1,7 -14 años). En el presente trabajo, la población estudiada estuvo comprendida entre 0 y 19 años siendo la edad promedio de 4,8 años y la mediana 4,6 años.

Además, algunos autores (Amodio-Cocchieri y col. 2001; Bahrami. y Edwards 2005) encontra-

ron diferencias en los valores de *t, t*-MA urinario entre población urbana y rural. La población incluida en este estudio fue de zona urbana, en su mayoría de localidades pertenecientes al Conurbano Bonaerense.

En concordancia con los resultados de este estudio, otros autores reportaron gran variabilidad en los niveles urinarios de *t, t*-MA (expresados tanto en  $\mu\text{g/l}$  o  $\mu\text{g/g}$  creatinina) de poblaciones infanto-juveniles (Weaver y col. 1996; Amodio-Cocchieri y col. 2001; Bahrami y Edwards 2005; Protano y col. 2012). Weaver y col. (1996) informaron niveles medios de *t, t*-MA urinarios de  $144,5 \pm 296,1 \text{ ng/ml}$  (rango 8-2001,2 ng/ml) y *t, t*-MA/creatinina de  $176,6 \pm 341,7 \text{ ng/mg}$  (rango 7,1-2579,2 ng/mg). Nuestro estudio mostró similares niveles promedio de *t, t*-MA urinario. Sin embargo, los valores mínimos y máximos encontrados resultaron muy superiores a los reportados por Weaver y col. (1996).

Weaver y col. (1996), así como Amodio-Cocchieri y col. (2001), encontraron que 6 y 3 niños participantes, respectivamente, presentaron valores superiores a 500  $\mu\text{g/l}$  de *t, t*-MA urinario. Los autores concluyeron que estos valores son más consistentes con una exposición ocupacional que ambiental. En un estudio realizado entre los años 2004 y 2006, Olmos y col. (2006) cuantificaron el *t, t*-MA urinario, en una población infantil de una zona urbano-industrial de la localidad de Avellaneda, provincia de Buenos Aires. El *t, t*-MA promedio fue de  $85,6 \pm 203,4 \mu\text{g/g}$  creatinina (rango: 48,6-1367,8  $\mu\text{g/g}$  creatinina). Más de una década después, y de acuerdo a los resultados de este estudio, podría decirse que los valores medios y máximos de este biomarcador mostraron un importante aumento.

En el presente trabajo el 3,1% de los pacientes presentaron niveles de *t, t*-MA mayores a 500  $\mu\text{g/l}$ . Sin embargo, los resultados ajustados por creatinina mostraron que el 39,6% de los niveles de *t, t*-MA urinario se encontraron por encima del valor de referencia establecido por Aprea y col. (2008).

El *t, t*-MA no es específico como biomarcador de exposición al benceno, debido a que también es producto del metabolismo del ácido sórbico (Ruppert y col. 1997; Pezzagno y col. 1999; Weaver y col. 2000; Sanguinetti y col. 2000; Marrubini y col. 2002). El sorbato es un aditivo alimentario que se encuentra en muchos alimentos de consumo diario: quesos untables, mermeladas, salsas, enlatados, bebidas (sobre todo aguas saborizadas y jugos para diluir), y

también está presente naturalmente en frutas y verduras. Por lo tanto, los valores encontrados en nuestra población podrían estar influenciados por el sorbato dietario.

El humo de tabaco es una de las principales fuentes de exposición al benceno en interiores (Bahrami y Edwards 2005, Chakroun y col. 2009). Bahrami y Edwards (2005) encontraron diferencias significativas en los niveles de *t*, *t*-MA urinario entre los niños cuyos padres eran fumadores y los niños cuyos padres no lo eran. En otro estudio (Chakroun y col. 2009) se observó una tendencia a aumentar las concentraciones urinarias de *t*, *t*-MA en fumadores en comparación con los no fumadores.

En consecuencia, la considerable variabilidad en las concentraciones urinarias de *t*, *t*-MA en niños (Amodio-Cocchieri y col. 2001) podría explicarse por factores de confusión distintos del medio ambiente, como la ingesta de ácido sórbico dietario, la exposición al humo de tabaco (fumador pasivo) y diferencias en la tasa de excreción renal (que se discute más adelante).

En relación al tolueno se considera que, también, el humo del cigarrillo es una posible fuente dado el aumento significativo en el *o*Cre urinario observado en fumadores en comparación con los no fumadores (Fustinoni y col., 2007).

El análisis de los resultados de *o*Cre mostró que el 97,7% (n=1359) tuvo niveles urinarios no cuantificables y el 2,3% restante entre 0,20-0,50 mg/l, valores por debajo del BEI. Un bajo porcentaje de la población estudiada presentó niveles superiores a 0,30 mg/g creatinina, valor límite de referencia para población no expuesta laboralmente (LaDou 2005). En este caso, se utilizó el BEI al no disponer (en bibliografía) de un valor de referencia expresado en mg/l para población ambientalmente expuesta. Tampoco se encontraron trabajos que presentaran niveles de *o*Cre urinario en casos de exposición ambiental que permitan realizar comparaciones en cuanto a niveles alcanzados en orina.

En este trabajo se observaron diferencias en la proporción de pacientes que superaron el valor de referencia según se utilizara el biomarcador expresado por litro o por gramo de creatinina. En general, el ajuste por creatinina se aplica para normalizar el analito en el caso de disponer de micciones aisladas como muestras para el análisis. Este enfoque funciona bien para el análisis de la exposición ocupacional si el analito a cuantificar se comporta de manera similar a la creatinina en el riñón (Barr y col. 2005). La tasa de excreción de orina, en especial en la infancia,

varía (inter e intra individuos) dependiendo de la cantidad y el tipo de líquido ingerido en el transcurso de un día, género, edad y actividad física (Weisel 2010, Protano y col. 2012). Estos factores no están relacionados con las concentraciones de metabolitos, pero sí con los niveles de creatinina urinaria (Protano y col. 2012). Algunos investigadores corrigen las concentraciones urinarias comparando los niveles de metabolitos con la cantidad de creatinina excretada aunque otros han sugerido que la concentración sin corregir es la mejor métrica para informar, ya que la tasa de excreción de creatinina no es constante en personas activas en el transcurso de un día (Barr y col. 2005, Weisel 2010).

En resumen, este trabajo analizó los resultados cuantitativos de *t*, *t*-MA y *o*Cre urinarios en un considerable número de pacientes infantojuveniles (más de 1000 pacientes), aportando datos e información de habitantes potencialmente expuestos a benceno y tolueno en forma ambiental.

Los resultados del trabajo podrían indicar una contaminación ambiental persistente, en especial en el Conurbano Bonaerense, donde debería continuarse el monitoreo de algunas zonas, sobre todo en el caso del benceno donde se observaron mayor proporción de sujetos potencialmente expuestos respecto a resultados obtenidos en años anteriores.

Esto se ve reflejado en la cantidad de individuos que superaron los valores de referencia en cada caso. Pero, por otro lado, es de vital importancia tener en cuenta los factores de confusión, tales como el aporte dietario, la exposición al humo de tabaco ambiental (fumador pasivo) y la tasa de excreción renal que llevarían a una sobre-estimación de los resultados y a una incorrecta toma de decisiones.

## Bibliografía

Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR). Estado del agua superficial, subterránea y calidad de aire. 2017. Informe Trimestral Abril-Junio 2017.

Amodio-Cocchieri R., Del Prete U., Cirillo T., Agozzino E., Scarano G. Evaluation of Benzene Exposure in Children living in Campania (Italy) by Urinary *trans*, *trans*-Muconic Acid Assay. J Toxicol Environ Health. 2001;63(A):79-87.

Aprea C., Sciarra G., Bozzi N., Pagliantini M., Perico A., Bavazzano P., Leandri A., Carrieri M., Scapellato M.L., Bettinelli M., Bartolucci G.B.

Reference Values of Urinary *Trans, trans*-muconic Acid: Italian Multicentric Study. Arch Environ Contam Toxicol. 2008;55:329–340.

Bahrami A., Edwards J. Determination of *trans, trans*-muconic acid in Children living in Adelaide Based on HPLC Developed Method. Pak. J BiolSci. 2005; 8(12):1703–1706.

Barr D.B, Wilder L.C., Caudill S.P., Gonzalez A.J., Needham L.L., Pirkle J.L. Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. Environ Health Perspect. 2005;113(2):192-200.

Chakroun R., Faidi F., Hedhili A., Kolsi M., Fehri S., Nouaigui H. Determination of urinary *trans,trans*-muconic acid reference values in the general Tunisian population. Ann Biol Clin. 2009;67(2):163-9.

Cosnier F., Cossec B., Burgart M., Nunge H., Brochard C., Décret M.J., Rémy A. Biomarkers of toluene exposure in rats: mercapturic acids versus traditional indicators (urinary hippuric acid and *o*-cresol and blood toluene). Xenobiotica. 2013;43(8):651–660.

Cruz S.L, Rivera-García M.T., Woodward J.J. Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. Drug Alcohol Res. 2014;3:1-8

Fustinoni S., Mercadante R., Campo L., Scibetta L., Valla C., Consonni D., Foà V. Comparison between urinary *o*-cresol and toluene as biomarkers of toluene exposure. J Occup Environ Hyg. 2007;4(1):1-9.

Jalai A., Ramezani Z., Ebrahim K. Urinary *trans, trans*-muconic acid is not a reliable biomarker for low-level environmental and occupational benzene exposures. Saf Health Work. 2017;8:220-225.

LaDou J. Diagnóstico y tratamiento en medicina laboral y ambiental. 3º edición. México: Editorial Manuel Moderno; 2005.

Lauwerys R.R., Hoet P. Biological monitoring of exposure to organic substances. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. 2<sup>nd</sup> edition. London: Lewis Publishers; 1993.

Lovreglio P., Barbieri A., Carrieri M., Sabatini L., Fracasso M.E., Doria D., Drago I., Basso A., D’Errico M.N., Bartolucci G.B., Violante F.S., Soleo L. Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. Int Arch Occup Environ Health. 2010;83:341–356.

Marrubini G., Coccini T., Maestri L., Manzo L. Effect of sorbic acid administration on urinary *trans, trans*-muconic acid excretion in rats exposed to low levels of benzene. Food Chem Toxicol. 2002;40:1799–1806.

Minciullo P.L., Navarra M., Calapai G., Gangemi S. Cytokine Network Involvement in Subjects Exposed to Benzene. J Immunol Res.2014,1-8.

Ministerio de Salud-Presidencia de Nación. Intoxicaciones e Indicadores de Efecto y Exposición a Agentes Tóxicos. Normativa y Tutorial para la vigilancia a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud-SNVS (C2 y SIVILA). Actualización 2014. p 40.

Nápoli A.M. Una política de Estado para el Riachuelo. Informe Ambiental Anual. Fundación Ambiente y Recursos Naturales: Buenos Aires; 2009.

Pezzagno G., Maestri L., Fiorentino M.L. *Trans, trans*-muconic acid, a biological indicator to low levels of environmental benzene: some aspects of its specificity. Am J Ind Med. 1999;35:511–518.

Protano C., Andreoli R., Manini P., Vitali M. Urinary *trans, trans*-muconic acid and *S*-phenylmercapturic acid are indicative of exposure to urban benzene pollution during childhood. Science of the Total Environment. 2012;435-436:115–123.

Ruppert T., Scherer G., Tricker A.R., Adlkofer F. *trans, trans*-Muconic acid as a biomarker of non-occupational environmental exposure to benzene. Int Arch Occup Environ Health. 1997;69:247-251.

Sanguinetti G., Accorsi A., Barbieri A., Raffi G.B., Violante F.S. Failure of urinary *trans, trans*-muconic acid as a biomarker for indoor environmental benzene exposure at ppb levels. J Toxicol Environ Health. 2001;63(A):599–604.

Truchon G., Tardif R., Brodeur J. o-Cresol: A Good Indicator of Exposure to Low Levels of Toluene. *Applied Occup Environ Hyg.* 1999;14(10):677-681.

Weaver V.M., Davoli C.T., Helter P.J., Fitzwilliam A., Peters H.L., Sunyer J. Murphy S.E., Goldstein G.W., Groopman J.D. Benzene Exposure, Assessed by Urinary *trans, trans*-Muconic Acid, in Urban Children with Elevated Blood Lead Levels. *Environ Health Perspectives.* 1996;104(3):318-323.

Weaver V.M., Buckley T., Groopman J.D. Lack of Specificity of *trans, trans*-Muconic Acid as a Benzene Biomarker after Ingestion of Sorbic Acid-preserved Foods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:749-755.

Weisel C.P. Benzene exposure: An overview of monitoring methods and their findings. *Chem Biol Interact.* 2010;184:58-66.

World Health Organization (WHO). *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace Guidelines. Volume 1.* Ginebra, Suiza; 1996. p 300