



Original/Otros

DEMOCOPHES España y su contribución a la armonización de la biovigilancia humana en Europa

Marta Esteban López¹, Estrella López Martín², Carolina Rodríguez García¹, Manuel Posada De la Paz² y Argelia Castaño Calvo¹

¹Área de Toxicología Ambiental. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ²Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Resumen

Objetivo: contribuir a la armonización europea de la biovigilancia en humanos (proyecto DEMOCOPHES) demostrando la utilidad de los estudios de biovigilancia para valorar la influencia de la dieta y los estilos de vida como vía de exposición a contaminantes ambientales.

Métodos: se adaptó el protocolo europeo a las necesidades nacionales, siguiendo los controles de calidad definidos en él y sin comprometer la obtención de datos comparables entre los países participantes.

Resultados: la adaptación nacional del protocolo europeo no presentó grandes dificultades y, salvo mínimas modificaciones, se respetó el diseño original del estudio. Participaron 134 parejas madre-hijo, seleccionados en un colegio de Añover de Tajo (Toledo) y tres colegios de Madrid. Los voluntarios donaron una muestra de pelo y de orina y contestaron a las preguntas del cuestionario epidemiológico. Se observaron diferencias significativas en la participación de los voluntarios en las dos localizaciones de muestreo.

Discusión: la estandarización de todas las etapas de un estudio de biovigilancia en humanos es esencial para su desarrollo armonizado a escala internacional. Los resultados obtenidos han contribuido a la obtención de datos sobre exposición ambiental, por primera vez comparables en 17 países europeos, y han permitido observar diferencias relacionadas con la dieta y los hábitos de vida. Las experiencias y el material de trabajo desarrollado para el estudio piloto serán aplicables al diseño e implementación de futuros estudios de HBM.

(Nutr Hosp. 2015;32:394-402)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8915

Palabras clave: *Biovigilancia. Mercurio. Cadmio. Cotinina. Ftalatos. Bisfenol A.*

DEMOCOPHES SPAIN AND ITS CONTRIBUTION TO THE HARMONIZATION OF EUROPEAN HUMAN BIOMONITORING

Abstract

Objective: contributing to demonstrate of the feasibility of a coordinated action on human biomonitoring in Europe (DEMOCOPHES project) and demonstrate the utility of HBM studies to assess the influence of diet and lifestyle in environmental exposures.

Methods: the EU protocol was adapted to the national requirements. The quality controls defined herein were followed and special care was taken to ensure the comparability of the results among participating countries.

Results: the protocol adaptation did not shown significant difficulties. Only minor changes were applied, so the original design of the study was respected. 134 mother-child pairs were selected in one school in Añover de Tajo (Toledo) and three schools in Madrid. All volunteers donated a urine and hair sample and complete the epidemiological questionnaire. Significant differences were found in the participation rates between the sampling locations.

Discussion: standardization of all steps in a human biomonitoring study is essential for its harmonized development in Europe. The results has contributed to obtain for the first time comparable data about environmental exposure in the general population within 17 EU countries showing the differences associated with diet and lifestyles. The experiences and materials developed in the fieldwork could be applied to the design and implementation of HBM studies in the future.

(Nutr Hosp. 2015;32:394-402)

DOI:10.3305/nh.2015.32.1.8915

Key words: *Human biomonitoring. Mercury. Cadmium. Cotinine. Phthalates. Bisphenol A.*

Correspondencia: Argelia Castaño Calvo.
Área de Toxicología Ambiental, CNSA-ISCIII.
Ctra. Majadahonda-Pozuelo, km. 2.
28220 - Majadahonda, Madrid (España).
E-mail: castano@isciii.es

Recibido: 7-III-2015.
Aceptado: 8-IV-2015.

Abreviaturas

HBM: Biovigilancia Humana, del inglés *Human Biomonitoring*.

EHAP: Plan de Acción de Medio Ambiente y Salud, del inglés *Environment and Health Action Plan*.

COPHES: *Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*.

DEMOCOPHES: *Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale*.

PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo.

ICIs: Ejercicios de Comparación Interlaboratorio, del inglés *Interlaboratory Comparisons Investigations*.

EQUAS: Esquema de Valoración Externa de la Calidad, del inglés *External Quality Assurance Scheme*.

QA/QC: Aseguramiento y Control de la Calidad, del inglés *Quality Assurance and Quality Control*.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

CAPI: Computer – Assisted Personal Interviewing.

Introducción

La biovigilancia humana (HBM), cuyos orígenes se remontan a 1.800 en el ámbito de la vigilancia ocupacional¹, es actualmente una herramienta esencial para la valoración de la exposición a contaminantes ambientales en la población general tal y como se pone de manifiesto en el creciente número de programas y estudios que la emplean^{2,3}.

Sin embargo, a pesar de su potencial en el ámbito de la Salud Pública, la interpretación de datos puede verse limitada por la ausencia de homogeneidad entre estudios. Esto condiciona no sólo la posibilidad de comparar resultados a escala internacional, sino la

traducción y aplicación de los mismos a acciones dirigidas a disminuir y/o eliminar fuentes de exposición (dieta, estilos de vida etc.) y a proteger a la población más vulnerable. El Plan de Acción Europeo de Medio Ambiente y Salud (EHAP)⁴ reconoce esta ausencia de homogeneidad y en su acción 3 insta al desarrollo de un enfoque coordinado de la HBM en Europa. En este entorno, y en cumplimiento del EHAP nacen dos proyectos europeos estrechamente relacionados, COPHES (*Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*) y DEMOCOPHES (*Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale*).

En diciembre de 2009, los miembros de COPHES (35 instituciones de 27 países europeos) comenzaron a trabajar en la definición de las bases teóricas, Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) y el desarrollo de un programa de control y garantía de calidad (QA/QC) para llevar a cabo una acción coordinada de biovigilancia humana en Europa. En septiembre de 2010, comenzaba el estudio piloto DEMOCOPHES, cuyo objetivo era demostrar la viabilidad del concepto desarrollado por COPHES^{5,6,7}.

La elaboración del protocolo del estudio se llevó a cabo a través de un proceso sistemático en el que se discutieron las diferentes posibilidades y consecuencias de aspectos como el tamaño muestral, población de estudio, método de selección de participantes o de los biomarcadores⁸. Este protocolo debía permitir alcanzar los objetivos y a su vez, ser lo suficientemente flexible como para que pudieran participar el mayor número de países posible, teniendo en cuenta las diferencias en recursos, experiencia, legislación e intereses nacionales. A partir del diseño básico y gracias al apoyo científico del consorcio COPHES se concluyó el protocolo europeo del estudio piloto (Fig. 1), que supuso la base para la elaboración de los protocolos nacionales en los 17 países participantes.

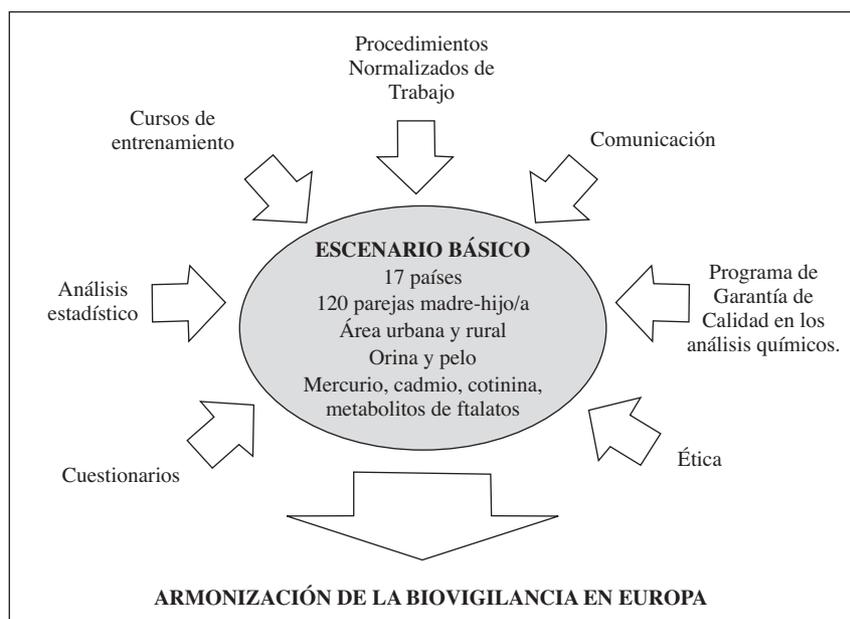


Fig. 1.—Características básicas de DEMOCOPHES y apoyo científico aportado por COPHES.

El Área de Toxicología Ambiental del Centro Nacional de Sanidad Ambiental (CNSA, ISCIII) fue responsable del estudio piloto en España, con el apoyo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER, ISCIII).

El objetivo de este trabajo es mostrar cómo se contrubuyó desde España a la demostración de la viabilidad de una acción armonizada de biovigilancia humana en distintos países europeos.

Métodos

Todas las actividades relacionadas con el estudio piloto en España se coordinaron desde el Área de Toxicología Ambiental (CNSA, ISCIII). El equipo de

campo estuvo formado por un coordinador, 5 entrevistadores y 2 técnicos de laboratorio encargados de la toma de muestras.

Adaptación del protocolo

El proceso de adaptación tuvo lugar de septiembre de 2010 a abril de 2011 y no supuso grandes variaciones respecto al escenario básico definido por el protocolo europeo, por lo que el Equipo de Coordinación de DEMOCOPHES aceptó el protocolo adaptado sin objeciones.

En la tabla I se muestran las características básicas del estudio piloto europeo y las modificaciones realizadas en DEMOCOPHES – España.

Tabla I		
<i>Aspectos clave en la adaptación nacional del protocolo europeo</i>		
	<i>DEMOCOPHES</i>	<i>DEMOCOPHES en España</i>
<i>Población de estudio</i>	Niños de 6-11 años Madres ≤ 45 años	Madres ≤ 45 años ^a
<i>Puntos de muestreo</i>	Rural y urbano (a definir según criterio nacional)	Rural: Añover de Tajo (según OCDE ⁷) Urbano: Madrid
<i>Tamaño muestral</i>	120 parejas madre-hijo (60 rurales + 60 urbanas)	134 parejas madre-hijo ^b (74 rurales+ 60 urbanas)
<i>Selección participantes</i>	Dos opciones: • registros/censos • colegios	Selección vía colegios
<i>Criterios de exclusión</i>	No padecer enfermedades metabólicas No vivir en hospitales, instituciones, etc. Tener suficiente conocimiento del castellano Más de 5 años residiendo en el punto de muestreo El niño/a debe vivir con la madre la mayor parte del tiempo	Sin modificaciones
<i>Matrices biológicas</i>	Orina y pelo	Sin modificaciones
<i>Biomarcadores</i>	Pelo: • Mercurio total Orina: • Cadmio • Cotinina • Metabolitos de ftalatos: MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, MEP, MBzP, MnBP y MiBP.	Determinaciones adicionales en orina: • Metabolitos de ftalatos: 5cx-MEHP, MMP, MCHP, MnPeP, 3OH-MnBP, 3cx-MPP, 2OH-MiBP, MnOP, OH-MiNP, oxo-MiNP, cx-MiNP, OH-MiDP, oxo-MiDP, CX-MiDP. • Bisfenol A • Mercurio • Metabolitos hidroxilados de HAPs • Gravedad específica
<i>Análisis químico</i>	Análisis de un biomarcador en un mismo laboratorio Análisis de muestras en laboratorios cualificados (aquellos que superaron el programa COPHES/DEMOCOPHES ICI/EQUAS)	Sin modificaciones
<i>Cuestionarios</i>	Realizados mediante trabajadores de campo entrenados. • Papel • SOCRATOS, sistema on-line CAPI	Papel, aunque se desarrolló versión CAPI
<i>Entrevista/toma de muestras</i>	• visita al domicilio familiar • centro de entrevistas/toma de muestras	Sin modificaciones

^a Inicialmente se excluyeron las voluntarias >45 años, después se amplió el rango de edad.

^b Se planeó recoger una muestra extra por estrato de edad y sexo; en Madrid no fue posible.

Aspectos éticos

En todo momento se siguieron los principios éticos, legales y las regulaciones definidas en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, 13 de diciembre 1999), la Ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derecho y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica (41/2002, 14 de noviembre 2002), la Ley General de Sanidad (14/1986, 29 de abril 1986) y la Ley de Investigación Biomédica. (14/2007, 3 de julio 2007). La participación de menores de edad obligó a poner en conocimiento de la Fiscalía del Menor la existencia del estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación y del Bienestar Animal del ISCIII. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado del estudio, del biobanco y la cláusula de protección de datos de carácter personal. Se les entregó un pequeño obsequio en agradecimiento por su colaboración.

Todos los participantes en el estudio, excepto aquellos que expresaron su deseo de no conocerlos, recibieron una carta individualizada de resultados con referencias a sitios web de interés y recomendaciones para disminuir la exposición a los contaminantes estudiados en caso necesario.

Trabajo de campo

La selección de voluntarios se hizo a través de colegios y para la planificación de la estrategia a seguir se tomaron como base los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del protocolo europeo (Fig. 3). Asimismo, el material empleado (folletos, carteles, cartas, etc.) fue traducido y adaptado a partir del material elaborado en COPHES.

El periodo para la recogida de muestras del estudio piloto se estableció de septiembre de 2011 a febrero de 2012. La recogida, transporte y conservación de las muestras se hizo de acuerdo a los PNT definidos en el protocolo. Las muestras de orina se mantuvieron a 4-8°C hasta su llegada al laboratorio, donde se prepararon las alcuotas necesarias y se congelaron a -20°C hasta su análisis y a -80°C las destinadas al biobanco. Las muestras de pelo se transportaron y conservaron preservándolas de la humedad y a temperatura ambiente.

Análisis químico

Las determinaciones analíticas se realizaron en laboratorios cualificados para el análisis de muestras de DEMOCOPHES. Dichos laboratorios participaron y concluyeron con éxito el programa de Garantía de Calidad organizado en el marco de COPHES/DEMOCOPHES. El programa consistió en dos rondas de ICIs (*Interlaboratory Comparison Investigations*) para cada uno de los biomarcadores analizados, dirigidas a garantizar la obtención de datos comparables.

Para mejorar la exactitud de los resultados, se realizaron dos rondas EQUAS (*External Quality Assurance Scheme*) en las que colaboraron laboratorios de referencia internacionales de reconocido prestigio^{9,10}.

Cuestionarios

Los cuestionarios elaborados para el estudio piloto europeo fueron traducidos al castellano y sometidos a los controles de calidad oportunos (diferentes traductores, revisión y posterior validación mediante traducción reversa). Algunas preguntas necesitaron ser adaptadas a la situación nacional, como por ejemplo la relativa a los ingresos mensuales. A lo largo del estudio se utilizaron los siguientes cuestionarios:

Cuestionario telefónico: 12 preguntas para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión.

Cuestionario telefónico de no-participación: para caracterizar la población compuesta por los no interesados en participar e identificar posibles sesgos de selección.

Cuestionario de toma de muestras de orina/pelo: datos sobre las condiciones de la toma de muestras (un cuestionario por matriz e individuo).

Cuestionario básico: 63 preguntas distribuidas en 6 secciones: entorno residencial y vivienda, nutrición, exposición a tabaco, exposiciones relevantes, ocupación e información socio-económica. Se definieron 8 preguntas “obligatorias” por considerarse imprescindibles para la correcta interpretación de los resultados. La falta de información en estas preguntas constituía un motivo de exclusión. Se realizó un cuestionario por pareja madre/hijo (uno para la madre y otro para el hijo).

Grabación de datos

Los resultados analíticos y la información recogida en los cuestionarios se grabaron en la base de datos nacional siguiendo las guías del protocolo europeo. Tras aplicar los controles de calidad desarrollados de forma centralizada se enviaron a la base de datos europea los datos correspondientes a 120 parejas madre/hijo (60 urbanas y 60 rurales).

Entrenamiento y formación

Como parte de las actividades para asegurar la armonización, el coordinador del equipo de campo asistió a las sesiones de formación organizadas por COPHES/DEMOCOPHES (<http://www.eu-hbm.info/cophes/project-work-packages/trainings-agendas-and-presentations>). Las diferentes sesiones se centraron en los siguientes aspectos: entrenamiento para el trabajo de campo (realización de entrevistas, toma de muestras, etc.), construcción y gestión de bases de datos, comunicación, análisis de datos e interpretación de resultados.

El entrenamiento correspondiente a la fase analítica se desarrolló en paralelo al programa de QA/QC mediante la organización de conferencias web después de cada ronda^{9,10}.

Resultados

DEMOCOPHES en España se desarrolló en dos áreas representativas de los extremos del grado de urbanización, definidas como urbana y rural. Para su selección se consideró la definición de ruralidad de la OCDE¹¹, en la que se consideraron rurales los municipios con una densidad de población menor de 150 hab./Km². Además, siguiendo los criterios del protocolo europeo¹, se excluyeron zonas con grandes complejos industriales en los alrededores, las “ciudades dormitorio” y se buscaron municipios con un número suficiente de niños de 6-11 años en los colegios de educación primaria existentes en la zona para poder limitar el estudio a un único municipio. La ciudad de Madrid fue seleccionada como localización urbana y Añover de Tajo (Toledo) como rural.

Los colegios se eligieron mediante un muestreo de conveniencia, teniendo en cuenta que contaran con suficientes alumnos de entre 6 y 11 años y que estuvieran representados los diferentes estratos socio-económicos.

La colaboración del Ayuntamiento de Añover de Tajo en el trabajo de campo facilitó en gran medida la realización del mismo y apenas se encontraron dificultades. Sin embargo, en Madrid tanto la captación de voluntarios como la ejecución del muestreo resultó mucho más complicada y requirió la implicación de tres colegios para alcanzar el mínimo tamaño muestral de 60 parejas urbanas (nº de parejas participantes en cada colegio: 15, 17 y 28). No obstante, en ambos casos algunos aspectos de la estrategia inicialmente definida tuvieron que modificarse a medida que avanzó el trabajo de campo (Fig. 3).

Como resultado de las actividades de captación de voluntarios se invitó a 1.515 parejas madre-hijo, 1.491 a través de cartas/correos electrónicos y 24 mediante otros medios. El porcentaje total de respuesta fue de 11,5%, siendo significativamente mayor en Añover de Tajo (98,7%) que en Madrid (6,7%). De las 164 parejas contactadas, finalmente participó el 81,7% (Fig. 2). La

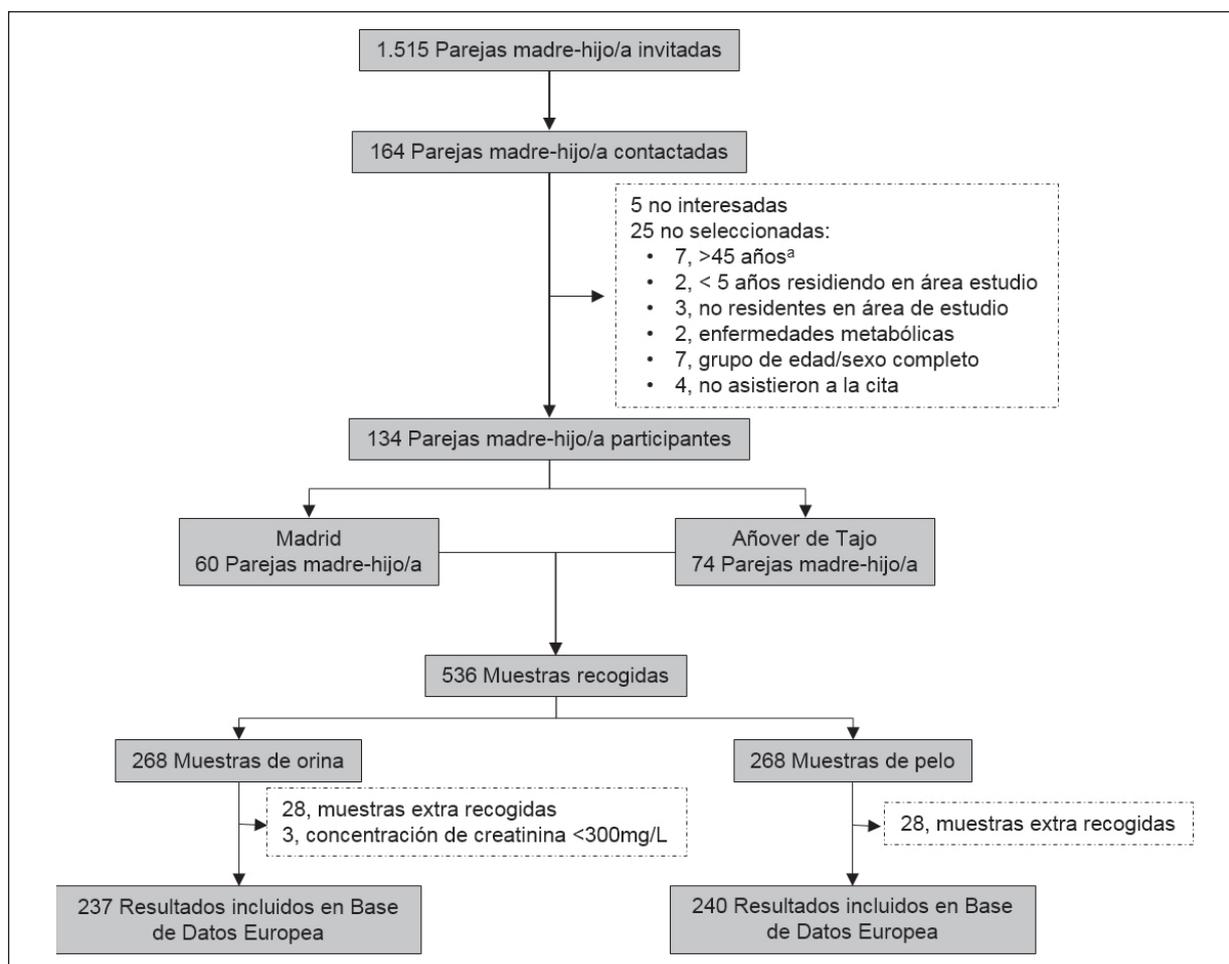


Fig. 2.—Esquema de participación en DEMOCOPHES-España.

^a En un principio las madres >45 años fueron excluidas del estudio, pero después, se admitieron voluntarias que no cumplían este criterio.

tabla II recoge las características básicas de los participantes en DEMOCOPHES-España, en la que puede observarse que más de la mitad de las madres de Madrid tenían más de 40 años mientras que en Añover de Tajo la mayoría estaba entre 35-40 años. También se observaron diferencias en el máximo nivel de estudios en el hogar, con mayoría de educación 1^{ia} en el área rural y 3^{ia} en la urbana, y en los ingresos medios mensuales, que en general era superiores en las familias de Madrid.

La duración del periodo de entrevistas y recogida de muestras en Añover de Tajo fue de tres días (17-19 octubre 2011), mientras que en Madrid se prolongó durante casi tres meses (noviembre 2011-enero 2012).

Siguiendo el procedimiento previamente definido, la entrevista comenzaba con la presentación del trabajador de campo y la resolución de las preguntas planteadas por las madres e hijos. A continuación, se entregaba el consentimiento informado y resto de documentos de carácter legal y una vez firmados, se proseguía con el cuestionario y la toma de muestras. Todos los participantes donaron una muestra de pelo y de la primera orina de la mañana (Fig. 2) y respondieron al cuestionario. La mayor parte de los participantes (97%) asistió a los centros de entrevistas (localizados en los colegios), excepto un caso en Madrid y tres en Añover de Tajo que optaron por la visita a domicilio.

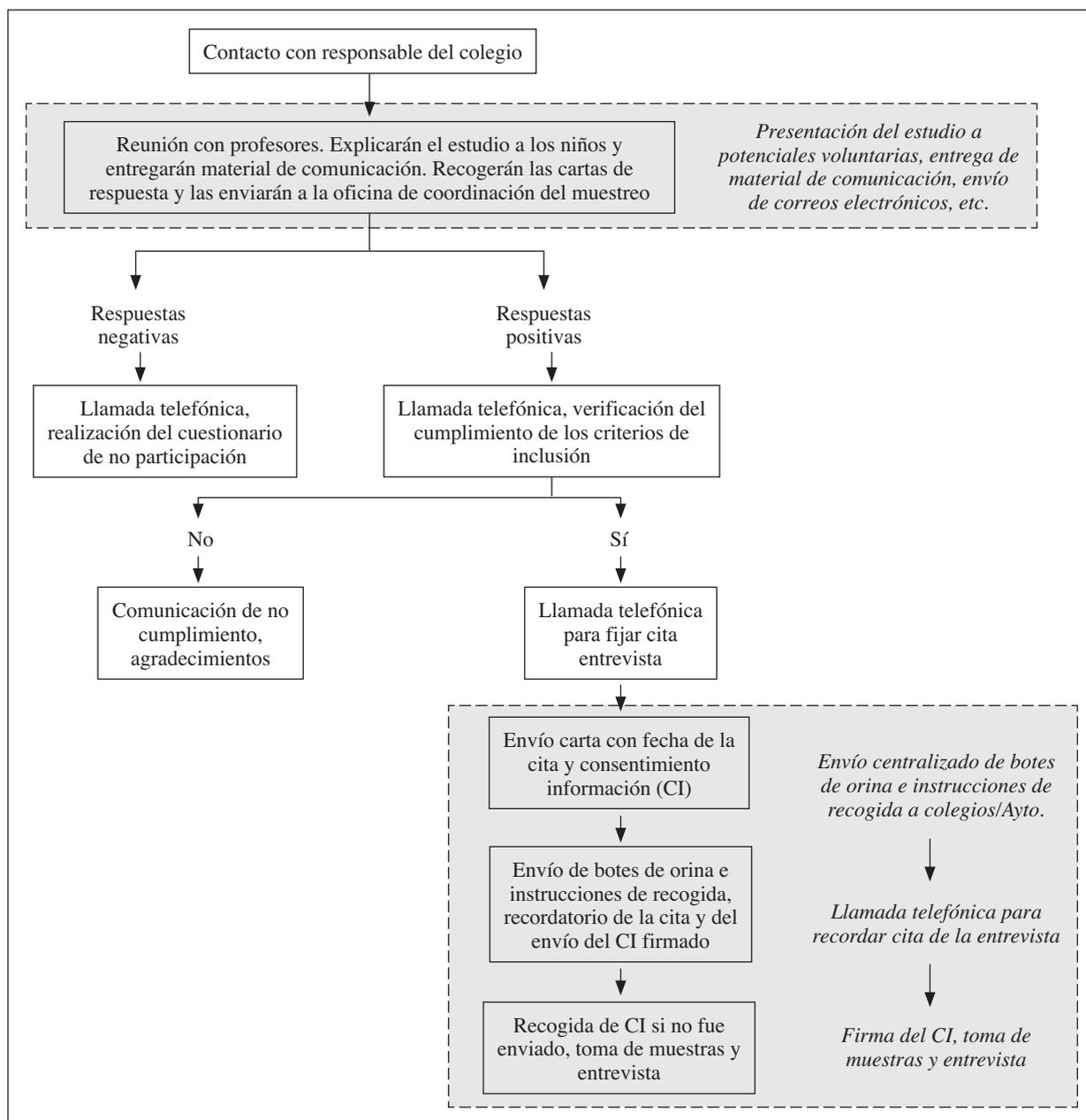


Fig. 3.—Modificaciones sobre la estrategia inicialmente definida. Los cuadros sombreados indican las etapas modificadas y las actividades realizadas (en letra cursiva).

Tabla II
Características básicas la población estudiada en DEMOCOPHES en España

	Rural		Urbana	
	Madres	Niños	Madres	Niños
N	74	74	60	60
Edad		—		—
< 35	12 (16,2%)		4 (6,7%)	
35 - 40	39 (52,7%)		16 (26,7%)	
> 40	23 (31,1%)		40 (66,7%)	
Edad				
5 - 8	—	37 (50,0%)	—	31 (51,7%)
9 - 11		37 (50,0%)		29 (48,3%)
Sexo				
Niños	—	39(52,7%)	—	30 (50,0%)
Niñas		35(47,3%)		30 (50,0%)
País de origen				
España	73 (98,6%)	72 (97,3%)	57 (95,0%)	58 (96,7%)
Otros	1 (1,4%)	2 (2,8%)	3 (5,0%)	2 (2,8%)
Máximo nivel de estudios en el hogar				
Educación 1 ^ª (ISCED 0-2)		46 (62,2%)		2 (3,3%)
Educación 2 ^ª (ISCED 3-4)		17 (23,0%)		12 (20,0%)
Educación 3 ^ª (ISCED 5-6)		11 (14,9%)		46 (76,7%)
Ingresos mensuales en el hogar				
< 500€		0 (0,0%)		0 (0,0%)
1.000 a < 1.500€		11 (14,9%)		1 (1,7%)
1.500 a < 2.000€		25 (33,8%)		7 (12,4%)
2.000 a < 2.500€		19 (25,7%)		10 (17,5%)
2.500 a < 3.000€		7 (9,5%)		10 (17,5%)
3.000 a < 5.000€		9 (12,2%)		9 (15,8%)
5.000 a < 7.000€		2 (2,7%)		16 (28,1%)
7.000 a < 9.000€		0 (0,0%)		3 (5,3%)
≥ 9.000€		0 (0,0%)		1 (1,7%)

Durante la adaptación del protocolo se planificó la realización de los cuestionarios mediante de una aplicación CAPI desarrollada *ad hoc*. Sin embargo, la aplicación no estuvo disponible al comenzar el muestreo rural, por lo que se utilizaron cuestionarios en papel y posteriormente se grabaron en la versión CAPI para después exportarlos directamente a la base de datos. Para evitar diferencias que pudieran causar sesgos, se siguió el mismo procedimiento en el muestreo urbano.

La recogida de muestras transcurrió sin problemas y tras aplicar el protocolo de aceptación/rechazo de muestras sólo se rechazó el 1% de las muestras de orina por presentar una concentración de creatinina menor de 0,3 o mayor de 3 mg/ml, de acuerdo al criterio establecido por la Organización Mundial de la Salud¹². Todas las muestras de pelo fueron aceptadas.

En octubre 2012, los participantes recibieron sus resultados a través de una carta individualizada. Un mes más tarde se organizó una jornada sobre biovigilancia humana para dar a conocer los resultados de DEMOCOPHES en España (<http://democophes.blogs.isciii.es/2012/10/29/jornada-sobre-biomonitorizacion-humana/>).

Discusión

La discusión durante la elaboración del protocolo europeo hizo posible que, en general, su aplicación fuera viable en todos los países participantes. La implementación del estudio piloto en España no presentó dificultades, a excepción de las derivadas del reducido tiempo establecido para el trabajo de campo. Esto obligó a modificar ciertos aspectos de la estrategia inicial obteniéndose, no obstante, buenos resultados. Por ejemplo, el envío de las cartas de invitación fue sustituido por llamadas telefónicas, que resultaron muy eficaces a la hora de confirmar la asistencia a la entrevista y recordar la necesidad de recoger la primera orina de la mañana. El envío centralizado de los botes de orina a los colegios redujo el tiempo de preparación y los costes de los envíos (4 envíos, uno por colegio, frente a 134, uno por pareja madre-hijo) y además, evitó los inconvenientes derivados de la imposibilidad de recepción del mismo en el hogar (acudir a la oficina de correos, horarios, etc.), lo que probablemente se hubiera traducido en un gran número de voluntarios acudiendo a la cita sin la muestra de orina.

Uno de los mayores problemas fue encontrar madres menores de 45 años con niños de 6-11 años en Madrid, que podría haberse abordado de manera diferente de haber contado con más tiempo para la fase de captación. En cualquier caso, tras comprobarse que esta complejidad se repetía en varios países, el equipo de coordinación de DEMOCOPHES decidió ampliar el límite de edad por no suponer un riesgo para la obtención de datos comparables. Como consecuencia, se incluyeron en el estudio 4 mujeres de 46 años y 2 de 48 años en el área urbana.

Las diferencias encontradas entre el área rural y urbana en cuanto a los recursos y esfuerzos dedicados a la captación y toma de muestras podrían deberse en parte a la colaboración de las autoridades locales de Añover de Tajo (Ayuntamiento y médico de familia). Su participación facilitó el acceso a la población, captando su atención y acercando posiciones entre los investigadores y los potenciales voluntarios. Posiblemente debido a ello, algunas madres percibieran su participación como una contribución a la comunidad que se traduciría en algo beneficioso para el municipio y se decidieran a participar. Si bien es cierto que por otro lado, este tipo de colaboración podría interpretarse como una obligación encubierta precisamente por la participación de algún tipo de autoridad o comunidad (ayuntamientos, asociaciones, agrupaciones, gremios, etc.), en este caso tuvo un efecto positivo. Otro factor que podría haber influido es el diferente estilo de vida en Madrid y Añover de Tajo. Las madres del área urbana manifestaron estar demasiado ocupadas para participar y en general, fue complicado organizar las citas de las entrevistas (sólo disponían de unas pocas horas por la tarde y no todos los días). Esto también quedó patente en los intentos necesarios para contactar con ellas, con una media de 2 llamadas telefónicas en Añover de Tajo y 6 en Madrid. La menor disponibilidad de las madres en el área urbana junto a las dificultades de captación fueron los responsables de que el muestreo urbano se prolongará durante casi tres meses.

La implementación del estudio piloto en España ha contribuido a la demostración de la viabilidad de la armonización de la HBM en Europa y a mejorar y adquirir conocimientos aplicables a futuros estudios^{13,14}. Por ejemplo, se ha observado la necesidad de ampliar el tiempo de muestreo y el rango de edad de las madres o de utilizar recursos para disminuir el tiempo de las entrevistas personales y facilitar el contacto con los participantes (cuestionarios vía web, envío de correos electrónicos, mensajes de texto, redes sociales, etc.).

Dada la naturaleza del estudio, el cuestionario empleado no era suficientemente exhaustivo para poder valorar en detalle la influencia de la dieta en la exposición a contaminantes ambientales. No obstante, los datos recogidos han sido suficientes por ejemplo, para observar una vez más la influencia del consumo

de pescado en las concentraciones de mercurio presentes en el organismo^{15,16}. Otros factores de exposición relevantes relacionados con la dieta fueron el consumo de comida enlatada y determinados tipos de alimentos (helado, chicles) y los niveles de metabolitos de ftalatos y bisfenol A en orina^{17,18}. Por otro lado, el estudio de los resultados obtenidos frente a datos sobre contaminantes en alimentos indica una relación entre el contenido de mercurio en alimentos de origen marino y los niveles de mercurio en la población estudiada en DEMOCOPHES, no así para el caso del cadmio¹⁹. Además de la relación entre exposición ambiental y alimentos, se estudiaron otros factores derivados de los diferentes hábitos de vida. Así por ejemplo, el estudio de los niveles de cotinina en relación a las leyes antitabaco europeas ha permitido demostrar la efectividad de dichas leyes a la hora de reducir la exposición pasiva a tabaco¹⁹.

Los resultados no son representativos de todo el territorio español, pero ofrecen por primera vez datos comparables en Europa de cuatro contaminantes ambientales de gran interés en Salud Pública. Por primera vez tenemos una imagen de la exposición relativa de un sector de la población española frente a 17 países europeos que pone de manifiesto la importancia que tienen los hábitos de vida en los niveles de exposición de la población, quedando patente en este estudio claras diferencias derivadas del estilo de vida de cada país, a pesar de encontrarse en una sociedad globalizada y que la contaminación ambiental trasciende fronteras. Esta imagen además abre las puertas a las autoridades nacionales de cada país para priorizar intervenciones en las políticas sanitarias y medioambientales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (MAGRAMA) y el Instituto de Salud Carlos III (ISCHIII) a través de los proyectos SEG 1251/07 y SEG 1112/10. COPHES fue financiado por el 7º Programa Marco de la Unión Europea - DG Research (Grant Agreement Number 244237). El estudio piloto DEMOCOPHES fue financiado por el programa LIFE+ de la Unión Europea (LIFE09 ENV/BE/000410 - www.eu-hbm.info), el Instituto de Salud Carlos III (MINECO) y el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (SPY 1273/10).

Los autores agradecen la valiosa colaboración en el trabajo de campo de Ernesto Duque (concejal de medioambiente del Ayuntamiento de Añover de Tajo), Silvia Gómez, Ana Gil, Rosario Martínez, así como del personal de los colegios Sagrado Corazón, Ntra. Sra. del Buen Consejo, Lourdes y Conde de Mayalde y del Ayuntamiento de Añover de Tajo.

Muchas gracias a todas las madres e hijos/as que aceptaron participar en DEMOCOPHES.

Referencias

1. Paustenbach D, Galbraith D. Biomonitoring: Is body burden relevant to public health? *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;44:249-261. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.01.005.
2. Knudsen LE, Merlo DF. Biomarkers and human biomonitoring. Volume 1: Ongoing programs and exposures. 1ª ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2012. V.1, p. 471.
3. Porta M, Puigdomenech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Llop S et al. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience. *Environ Int* 2008;34:546-561. doi: 10.1016/j.envint.2007.10.004.
4. Plan de Acción Europeo de Medio Ambiente y Salud (2004-2010). COM 416 final; 2004. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/health_determinants_environment/128145_es.htm.
5. COPHES (Consortium to perform human biomonitoring on a European scale). Disponible en: www.eu-hbm.info/cophes.
6. DEMOCOPHES (Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale). Disponible en: www.eu-hbm.info/democophes.
7. Joas R, Casteleyn L, Biot P, Kolossa-Gehring M, Castaño A, Angerer J et al. Harmonised human biomonitoring in Europe: Activities towards an EU HBM framework. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:172-175. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.08.010.
8. Becker K, Seiwert M, Casteleyn L, Joas R, Joas A, Biot P et al. A systematic approach for designing a HBM Pilot Study for Europe. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:312-322. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.07.004.
9. Esteban M, Schindler BK, Jiménez-Guerrero JA, Koch HM, Angerer J et al. Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. *Environ Res*. In press. doi: 10.1016/j.envres.2014.11.014.
10. Schindler BK, Esteban M, Koch HM, Castaño A, Koslitz S, Cañas A, et al. The European COPHES/DEMOCOPHES project: Towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 653-661. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.12.002.
11. MARM 2009: Población y Sociedad Rural. Análisis y Prospectiva - Serie AgrInfo nº12. Subdirección General de Análisis, Prospectiva y Coordinación, Subsecretaría. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. NIPO: 770-09-195-9.
12. WHO. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 1. Geneva: World Health Organization; 1996.
13. Exley K, Cano N, Aerts D, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M et al. Communication in a human biomonitoring study: focus group work, public engagement and lessons learnt in 17 European countries. *Environ Res*. In press. doi: 10.1016/j.envres.2014.12.003.
14. Fiddicke U, Becker K, Schwedler G, Seiwert M, Joas A, Biot P et al. Lessons learnt on recruitment and fieldwork from a pilot European human biomonitoring survey. *Environ Res*. In press. doi: 10.1016/j.envres.2014.08.039.
15. Castaño A, Cutanda F, Esteban M, Pärt P, Navarro C, Gómez S et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res*. In press. doi:10.1016/j.envres.2014.10.029.
16. Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M et al. First Steps toward Harmonised Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale. *Environ Health Perspect* 2014;123:255-263. doi:10.1289/ehp.1408616
17. Cutanda F, Koch HM, Esteban M, Sánchez J, Angerer J, Castaño A. Urinary levels of eight phthalates metabolites and bisphenol A in mother – child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health* 218: 47–57. 2015. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.07.005.
18. Covaci A, Den Hond E, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, et al. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res* 2014. doi:10.1016/j.envres.2014.08.008.
19. Smolders R, Den Hond E, Koppen G, Govarts E, Willems H, Casteleyn L, et al. Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environ Res* 2014. doi:10.1016/j.envres.2014.08.016.