

La biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas de población general



Jesús Ibarluzea^{a,b,c,*}, Juan José Aurrekoetxea^{a,b}, Miquel Porta^{c,d,e}, Jordi Sunyer^{c,f,g} y Ferran Ballester^{c,h,i}

^a Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa, Departamento de Salud del Gobierno Vasco, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^b BIODONOSTIA, Instituto de Investigación Sanitaria, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^d Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^e Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^f Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Barcelona, España

^g Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España

^h Departamento de Enfermería, Universitat de València, Valencia, España

ⁱ Unidad Mixta de Investigación FISABIO-UJI-Universitat de València, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2015

Aceptado el 26 de febrero de 2016

On-line el 28 de abril de 2016

Palabras clave:

Biomonitorización
Xenobióticos
Sustancias tóxicas

R E S U M E N

La biomonitorización de sustancias tóxicas ha sido incorporada por buena parte de los países más desarrollados, con el objetivo de conocer sus concentraciones en muestras biológicas. Estas sustancias se incorporan al organismo por medio de diferentes exposiciones ambientales. La vigilancia en muestras biológicas debe permitir conocer sus valores en grupos vulnerables y su evolución en el tiempo, comparar con los valores observados en otros países, identificar grupos que presenten valores altos o de riesgo, y promover la investigación. Su finalidad más clara es la de servir como instrumento para el diseño de políticas que permitan poner en marcha medidas de actuación en diversos sectores: salud, ambiental, agrícola-ganadero o alimentario. En España se dispone de información sobre tóxicos de origen ambiental procedente de estudios específicos acerca de efectos para la salud de origen ambiental, como el proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente). Así mismo, se han desarrollado proyectos de biomonitorización en Cataluña e Islas Canarias, y un programa estatal de biomonitorización en población adulta trabajadora. Sin embargo, es necesario seguir avanzando hasta conseguir un sistema que abarque la población general y subgrupos de riesgo, en el cual colaboren las distintas administraciones implicadas, se cuente con la participación de expertos intersectoriales y se facilite la participación de organizaciones ciudadanas interesadas en las relaciones entre el medio ambiente y la salud.

© 2016 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The biomonitoring of toxic substances in biological samples of general population

A B S T R A C T

Many of the world's most developed countries have adopted biomonitoring of toxic substances in order to ascertain their levels in biological samples. These substances get into the body through different environmental exposures. Monitoring toxic substances in biological samples should allow us to ascertain their levels in vulnerable groups, assess their evolution over time, make comparisons with levels observed in other countries, identify groups at risk or with high toxic levels and promote research. The main objective of biomonitoring is to act as a policy design tool to facilitate the implementation of particular measures in various sectors: health, environmental, agricultural and livestock or food industry sectors. In Spain, information on levels of toxic substances of environmental origin is provided by specific studies on health effects from environmental sources, such as the INMA project (Infancia y Medio Ambiente [childhood and environment]). In addition, biomonitoring projects have been implemented in Catalonia and the Canary Islands, together with a national biomonitoring programme in the adult working population. However, further progress is needed to develop a system that covers the general population as well as subgroups at risk, which relies on the collaboration of the involved authorities and the participation of professionals from different sectors and citizen organisations interested in the relationship between health and the environment.

© 2016 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Biomonitoring
Xenobiotics
Toxic substances

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mambien3-san@euskadi.eus (J. Ibarluzea).

Ideas clave

- La biomonitorización en humanos se realiza en buena parte de los países desarrollados, incluidos los de nuestro entorno europeo. Su principal objetivo es el aportar resultados de los niveles en muestras biológicas humanas derivadas de la exposición a sustancias tóxicas de origen ambiental.
- La biomonitorización ha de aportar información útil para las políticas de las administraciones y las empresas, para los profesionales sanitarios, del medio ambiente, de la agricultura y la ganadería, y para otros profesionales, investigadores y organizaciones ciudadanas interesados en las relaciones entre contaminación química, salud y medio ambiente.
- Es deseable contar con un sistema de biomonitorización en el que se impliquen, entre otras, las administraciones central y autonómicas de salud y medio ambiente, complementando esfuerzos e intereses. El sistema de biomonitorización debe someterse a consenso entre sus actores, dando cabida a la participación de organizaciones y colectivos con motivación y preocupación por el medio ambiente.
- La biomonitorización debería ser un instrumento que, junto a otros, como los sistemas de monitorización ambientales y los programas de vigilancia de la contaminación de los alimentos, puedan aportar información que permita identificar tanto los problemas como su posible abordaje.
- La implantación de un sistema de biomonitorización en España ha dado sus primeros pasos, pero necesita avanzar en las líneas teóricas y estratégicas antes señaladas.

Introducción

La biomonitorización en humanos se entiende como el procedimiento por el cual se cuantifican las concentraciones de sustancias o metabolitos considerados como tóxicos o sospechosos de serlo en muestras biológicas¹. Habitualmente se utilizan muestras de sangre y sus fracciones, y de orina, pero también pueden utilizarse tejidos y fluidos, como pelo, uñas o leche materna, entre otros.

Un sistema de vigilancia o monitorización ha de cumplir algunos requisitos, como su representatividad de la población general y de subgrupos (definidos por sexo, edad, etnia o área geográfica), la continuidad en el tiempo y la utilización de protocolos y procedimientos analíticos evaluados. La selección de las sustancias a monitorizar, además del carácter tóxico o su sospecha, necesariamente incluye aspectos como el uso que se haya hecho de dicha sustancia, la magnitud de la contaminación ambiental, la disponibilidad de técnicas y laboratorios apropiados, y el coste, así como la preocupación política, científica y de la población sobre sus efectos¹. La biomonitorización requiere un marco protocolizado sobre los aspectos relacionados con la selección de personas, la toma de muestras y su transporte, y los procedimientos preanalíticos, analíticos y de almacenamiento pertinentes para las matrices y los compuestos a medir seleccionados. Un elemento central es la puesta en marcha de estrategias de control de calidad con materiales de referencia (control de calidad interno) y con controles de calidad externos².

La biomonitorización puede ser útil para: 1) cuantificar la distribución de las sustancias en muestras biológicas de la población general o en subgrupos de esta; 2) identificar subgrupos especialmente expuestos; 3) establecer valores de referencia; 4) conocer la evolución temporal y espacial de dichas exposiciones; 5) comparar los resultados en distintas poblaciones; 6) identificar problemas de salud pública; 7) establecer y evaluar acciones legislativas, intervenciones ambientales o de salud pública; y 8) promocionar el estudio de los efectos en la salud³.

Entre las primeras sustancias que se incorporaron en los programas de biomonitorización destacan los compuestos tóxicos

persistentes (CTP), como los plaguicidas organoclorados (DDT, DDE, HCB o lindano, entre otros), las dioxinas y los furanos y bifenilos policlorados (PCB), y los metales (Cd, Pb y Hg, entre otros) y metaloides (As). Posteriormente se han ido incluyendo sustancias como los compuestos organohalogenados: bifenilos polibromados, difenil-éteres polibromados y perfluoroalquilos, plaguicidas (organofosforados, carbamatos, ditiocarbamatos, piretroides y otros), sustancias volátiles, humo de tabaco, otros disruptores endocrinos, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y sustancias de origen natural (fitoestrógenos y mohos), entre otros.

Entre los efectos tóxicos con los que se han relacionado las sustancias tóxicas objeto de vigilancia se encuentran neurotoxicidad, disrupción endocrina, efectos en la reproducción, efectos cardiovasculares y carcinogénesis³.

Buena parte de estas sustancias se incorporan al organismo a través del consumo de alimentos, bien porque forman parte de ellos o bien por su capacidad de incorporarlos cuando se cultivan, crían, procesan, almacenan o preparan para su consumo. La vigilancia de la contaminación de alimentos es una vía complementaria para conocer el riesgo al que está sujeta la población que consume una determinada dieta³. Otras vías de incorporación de tóxicos en el organismo son la dérmica y la inhalación, las cuales permiten la entrada de sustancias que forman parte de cremas, jabones, cosméticos, pinturas y barnices, o el uso de materiales, textiles, utensilios, equipos o de cualquier otro elemento del que puedan desprenderse.

Un aspecto que necesariamente debe ser abordado es el de la evaluación económica de las diversas acciones emprendidas en salud pública, como la realizada para la exposición a metilmercurio en población española⁴.

Experiencias internacionales de biomonitorización de sustancias tóxicas en humanos

No es objeto de este artículo describir todos los sistemas de biomonitorización poblacional existentes, pero destacaremos algunos de los más importantes, de los cuales se aportarán sus características y datos generales. Sin embargo, es preciso mencionar la existencia de otros programas de biomonitorización que se están llevando a cabo en países como Francia, Suecia, la República Checa, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Japón⁵.

Estados Unidos

La referencia principal en el ámbito de la biomonitorización de sustancias tóxicas proviene de los Estados Unidos⁶ y su Informe Nacional de la Exposición Humana a Sustancias Químicas Ambientales, del que se han realizado cuatro ediciones. El primer informe (1999-2000) solamente recogió información sobre 27 compuestos químicos, mientras que la última actualización incluye 265 compuestos, de los cuales 65 son nuevos y 139 han sido actualizados. Los seguimientos se realizan en ciclos de 2 años⁶.

Algunas características del sistema de biomonitorización norteamericano son: 1) la gran cantidad de sustancias químicas monitorizadas; 2) la flexibilidad para incluir sustancias en función de la necesidad de incorporar nueva información (sustancias o metabolitos sobre los que no se cuenta con información previa) o excluirlas (sustancias no detectables); 3) la disponibilidad de valores en grupos de población concretos (edad, sexo) o según la vulnerabilidad del grupo de población (niños/as, mujeres embarazadas, fumadores/as y no fumadores/as); y 4) la disponibilidad de datos en función de distintos grupos étnicos, aunque no por nivel educativo, posición socioeconómica ni zona geográfica. Además, pueden destacarse la sencillez de la presentación de los datos y la accesibilidad a información sobre características toxicológicas, así como a las técnicas analíticas y los límites de detección empleados (<http://www.cdc.gov/exposurereport>) (tabla 1).

Tabla 1

Listado de sustancias biomonitorizadas en la población general de distintos países

Compuesto o grupo químico	EE.UU. <i>4-Human Exposure to Environmental Chemicals</i> . Tablas actualizadas	Alemania <i>GerES IV^a</i>	Flandes <i>FLEHS II</i>	Europa <i>DEMOCOPHES</i>
Humo de tabaco Subproductos derivados de la desinfección del agua de consumo	Cotinina y nitrosaminas procedentes del tabaco Trihalometanos	Cotinina y nicotina	Cotinina	Cotinina
Fenoles ambientales y productos de limpieza y filtros ultravioleta	Benzofenona-3, ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico, bisfenol A, ácido 3-fenoxibenzoico, 4-tert-octilfenol, Triclosán		Bisfenol A, triclosán, benzofenona-3, 2,4-dihidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,3,4-trihidroxibenzofenona, ácido octilmetil paraaminobenzoico, 4-metilbenzilidencanfor, perfumes, galaxolido, tonalida	Bisfenol A
Fungicidas y metabolitos	Orto-fenilfenol, etilen tiourea pentacorofenol, propileno tiourea		3,5-dicloroanilina, 3,4-dicloroanilina, 3,4-diclorofenilurea, 3,4 diclorofenilmetilurea	
Herbicidas y metabolitos: derivados clorados del ácido fenoxiacético	2,4-diclorofenoxiacético (2,4 D), 2,4,5-triclorofenoxiacético		2,4-D	
Herbicidas derivados de la sulfonilurea	Bensulfurón-metilo, clorsulfurón Etametsulfurón-metilo, foramsulfurón, halosulfurón y otros seis herbicidas			
Plaguicidas carbamatos y metabolitos	Carbofuranfenol, 2-isopropoxifenol			
Plaguicidas organoclorados y metabolitos	Aldrin, dieldrin, endrin, heptacloro epóxido, o,p'-diclorodifeniltricloroetano (DDT), p,p'-DDT, p,p'-DDE, 2,4,5 triclorofenol, 2,4,6-triclorofenol, oxiclordano, trans-nonacloro, mirex, hexaclorohexano beta (β-HCH), hexaclorociclohexano gamma (γ-HCH), hexaclorobenzeno (HCB)	HCB, α-HCH, β-HCH, γ-HCH, DDE	DDE y HCB	
Clorofenoles	2,4-diclorofenol (2,4-DCP), 2,5-diclorofenol (2,5-DCP)	2-clorofenol (2-MCP), 4-clorofenol (4-MCP), 2,4-DCP, 2,5-DCP, 2,6-diclorofenol (2,6-DCP), 2,3,4-triclorifenol (2,3,4-TCP), 2,4,5-triclorifenol (2,4,5-TCP), 2,4,6-triclorifenol (2,4,6-TCP), 2,3,4,6-Tetraclorofenol (2,3,4,6-TCP), Pentaclorofenol (PCP)	2,5-DCP	
Organofosforados: metabolitos específicos	Acefato, dimetoato, metamidofos, ometoato malatión dicarboxílico ácido 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina, para-nitrofenol, 3,5,6-tricloro-2-piridinol			
Organofosforados: metabolitos de dialquil fostato	Dietilfosfato (DEP), dimetilfosfato (DMP), dietiltiofosfato (DETP), dimetiltiofosfato (DMTP), dietiltiofosfato (DEDTP), dimetiltiofosfato (DMDTP)	DEP, DMP, DETP, DMTP, DEDTP, DMDTP	DEP, DMP, DETP, DMTP, DEDTP, DMDTP	

Tabla 1 (Continuación)

Compuesto o grupo químico	EE.UU. 4-Human Exposure to Environmental Chemicals. Tablas actualizadas	Alemania GerES IV ^a	Flandes FLEHS II	Europa DEMOCOPHES
Piretroides, metabolitos	Ácido (trans) diclorovinilciclopropanocarboxílico (trans-Cl2CA), ácido dibromovinilciclopropano-carboxílico (Br2CA), ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico (F-PBA), ácido 3-fenoxibenzoico (3-PBA)	Br2CA, (F-PBA), cis-Cl2CA, trans-Cl2CA, 3-PBA	F-PBA, 3-PBA	
Metales y metaloides	Sb, As: As total, formas inorgánicas: arsénico (V) ácido, arsenobetaina, arsenocolina, ácido arsenioso (III), ácido dimetilarsténico, ácido monometilarsténico, trimetilarsténico óxido, Ba, Be, Cd, Co, Cu, Pb, Mn, Hg (total; inorgánico; etil y metil), Mo, Pt, Se, Sr, Tl, Sn, W, U, Zn	Pb, Cd, Ni, Hg y As	Pb, Cd, Mn, Cu, Tl, As (formas tóxicas relevantes)	
Parabenos y productos de higiene	Butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, n-propilparabeno		Butilparabeno, etilparabeno, etilparabeno, propilparabeno	
Aniones inorgánicos	Nitrato, perclorato y tiocianato			
Perfluorados orgánicos (PFOA,PFOS)	Sulfonato de perfluorobutano (PFBS), ácido perfluorodecanoico (PFDeA), ácido perfluorododecanoico (PFDoA), ácido perfluoroheptanoico (PFHpA), sulfonato de perfluorohexano (PFHxS), ácido perfluorononanoico (PFNA), ácido perfluorooctanoico (PFOA), sulfonato de perfluorooctano (PFOS), perfluorooctano sulfonamida (PFOSA), 2-(N-etil-perfluorooctano sulfonamida) acético (Et-PFOA-AcOH), 2-(N-metil-perfluorooctano sulfonamida) acético (Me-PFOA-AcOH), ácido perfluoroundecanoico (PFUA)		PFOA, PFOS	
Ftalatos y metabolitos de sustancias alternativas	Mono-benzil ftalato (MBzP), mono-isobutil ftalato (MiBP), mono-n-butil ftalato (MnBP), mono-ciclohexil ftalato (MCHP), mono-etil ftalato (MEP), mono-2-etilhexil ftalato (MEHP), mono-(2-etil-5-hidroxihexil) ftalato (MEHHP), mono-(2-etil-5-oxohexil) ftalato (MEOHP), mono-(2-etil-5-carboxifetil) ftalato (MECPP), mono-(carboxinonil) ftalato (MCNP), mono-isononil ftalato (MiNP), mono-(carboxioctil) ftalato (MCOP), mono-metil ftalato (MMP), mono-(3-carboxipropil) ftalato (MOPP), mono-n-octil ftalato (MOP), ácido ciclohexano-1,2-dicarboxílico mono(hidroxi-isononil éster) (MHNCH)		MBzP, MnBP, MEHP, MEHHP, MEOHP, ECPP	
Fitoestrógenos y metabolitos	Daidzeína, enterodiol, enterolactona, equol, genisteína, O-desmetilangolensina			
Metabolitos de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)	2-hidroxifluoreno, 3-hidroxifluoreno, 9-hidroxifluoreno, 1-hidroxifenantreno, 2-hidroxifenantreno, 3-hidroxifenantreno, 4-hidroxifenantreno, 1-hidroxipireno, 1-hidroxinaftaleno (1-naftol), 2-hidroxinaftaleno (2-naftol)	1-hidroxipireno, 1-hidroxifenantreno, 2/9-hidroxifenantreno, 3-hidroxifenantreno, 4-hidroxifenantreno	1-hidroxipireno, 1-hidroxinaftaleno, 2-hidroxinaftaleno, 2-naftolbenzo(a)pireno tetrol	

Tabla 1 (Continuación)

Compuesto o grupo químico	EE.UU. 4-Human Exposure to Environmental Chemicals. Tablas actualizadas	Alemania GerES IV ^a	Flandes FLEHS II	Europa DEMOCOPHES
Compuestos orgánicos volátiles	1,1,1-tricloroetano (metil cloroformo), 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,1-dicloroeteno (cloruro de vinilideno), 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP), 1,2-diclorobenceno (o-diclorobenceno), 1,2-dicloroeteno (dicloruro de etileno), cis-1,2-dicloroeteno, trans-1,2-dicloroeteno, 1,2-dicloropropano, 1,3-diclorobenceno (m-diclorobenceno), 1,4-diclorobenceno (p-diclorobenceno), 2,5-dimetilfurano, benceno, clorobenceno (monoclorobenceno), dibromometano, diclorometano (cloruro de metileno), etilbenceno, hexacloroetano, metil-tert-butil éter (MTBE), nitrobenzeno, estireno, tetracloroeteno (percloroetileno), tetraclorometano (tetracloruro de carbono), tolueno, tricloroeteno (tricloroetileno), m-/p-xileno, o-xileno		t,t-ácido mucónico	
Metabolitos de compuestos orgánicos volátiles	N-acetil-S-(benzil)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-carbamoil-2-hidroxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-carbamoiletyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-carboxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(3-hidroxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-cianoetyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(1,2-diclorovinil)-L-cisteína, N-acetil-S-(2,2-diclorovinil)-L-cisteína, N-acetil-S-(dimetilfenil)-L-cisteína, N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)-L-cisteína, N-acetil-S-(3,4-dihidroxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-hidroxi-3-butenil)-L-cisteína, N-acetil-S-(4-hidroxi-2-butenil)-L-cisteína, N-acetil-S-(1-hidroxietyl-2-propenil)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-hidroxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(2-hidroxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(3-hidroxietyl-1-metil)-L-cisteína, N-acetil-S-(fenil)-L-cisteína, ácido t,t-mucónico, N-cetil-S-(fenil-2-hidroxietyl)-L-cisteína, N-acetil-S-(n-propil)-L-cisteína, N-acetil-S-(triclorovinil)-L-cisteína, 4-ácido carboxílico-2-aminotiazolina, ácido mandélico, O-desmetilangolensina, ácido 2-metilhipúrico, 3- ácido 4-metilhipúrico, ácido fenilgloxílico, ácido 2-tioxotiazolidina-4-carboxílico			
Difeniléteres polibromados y difenilos polibromados	2,2',4'-tribromodifenil éter (BDE 17), 2,4,4'-tribromodifenil éter (BDE 28), 2,2',4,4'-tetrabromodifenil éter (BDE 47), 2,3',4,4'-tetrabromodifenil éter (BDE 66), 2,2',3,4,4'-pentabromodifenil éter (BDE 85) 2,2',4,4',5-pentabromodifenil éter (BDE 99), 2,2',4,4',6-pentabromodifenil éter (BDE 100), 2,2',4,4',5,5'-hexabromodifenil éter (BDE 153), 2,2',4,4',5,6'-hexabromodifenil éter (BDE 154), 2,2',3,4,4',5',6-heptabromodifenil éter (BDE 183), 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decarbomodifenil éter (BDE 209), 2,2',4,4',5,5'-hexabromobifenil (PBB 153)		PBDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183, 209, hexabromociclododecano (HBCDD), tetrabromo bisfenol A (TBBPA)	

Tabla 1 (Continuación)

Compuesto o grupo químico	EE.UU. 4-Human Exposure to Environmental Chemicals. Tablas actualizadas	Alemania GerES IV ^a	Flandes FLEHS II	Europa DEMOCOPHES
Bifenilos policlorados tipo dioxina	2,3,3',4,4'-pentaclorobifenil (PCB 105), 2,3,3',4,4'-pentaclorobifenil (PCB 114)*, 2,3',4,4',5-pentaclorobifenil (PCB 118), 2',3,4,4',5-pentaclorobifenil (PCB 123)*, 2,3,3',4,4',5-hexaclorobifenil (PCB 156), 2,3,3',4,4',5'-hexaclorobifenil (PCB 157), 2,3',4,4',5,5'-hexaclorobifenil (PCB 167), 2,3,3',4,4',5,5'-heptaclorobifenil (PCB 189)			
Bifenilos policlorados no tipo dioxina	2,4,4'-triclorobifenil (PCB 28), 2,2',3,5'-tetraclorobifenil (PCB 44), 2,2',4,5'-tetraclorobifenil (PCB 49), 2,2',5,5'-tetraclorobifenil (PCB 52), 2,3',4,4'-tetraclorobifenil (PCB 66), 2,4,4',5-tetraclorobifenil (PCB 74), 2,2',3,4,5'-pentaclorobifenil (PCB 87), 2,2',4,4',5-pentaclorobifenil (PCB 99), 2,2',4,5,5'-pentaclorobifenil (PCB 101), 2,3,3',4',6-pentaclorobifenil (PCB 110), 2,2',3,3',4,4'-hexaclorobifenil (PCB 128), 2,2',3,4,4',5' y 2,3,3',4,4',6-hexaclorobifenil (PCB 138 y 158), 2,2',3,4',5,5'-hexaclorobifenil (PCB 146), 2,2',3,4',5',6-hexaclorobifenil (PCB 149), 2,2',3,5,5',6-hexaclorobifenil (PCB 151), 2,2',4,4',5,5'-hexaclorobifenil (PCB 153), 2,2',3,3',4,4',5-heptaclorobifenil (PCB 170), 2,2',3,3',4,5,5'-heptaclorobifenil (PCB 172), 2,2',3,3',4,5',6'-heptaclorobifenil (PCB 177), 2,2',3,3',5,5',6-hexaclorobifenil (PCB 178), 2,2',3,4,4',5,5'-heptaclorobifenil (PCB 180), 2,2',3,4,4',5',6-hexaclorobifenil (PCB 183), 2,2',3,4',5,5',6-hexaclorobifenil (PCB 187), 2,2',3,3',4,4',5,5'-octaclorobifenil (PCB 194), 2,2',3,3',4,4',5,5',6-octaclorobifenil (PCB 195), 2,2',3,3',4,4',5,6' y 2,2',3,4,4',5,5',6-octaclorobifenil (PCB 196 y 203), 3,2,2',3,3',4,5,5',6-octaclorobifenil (PCB 199), 2,2',3,3',4,4',5,5',6-nonaclorobifenil (PCB 206), 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaclorobifenil (PCB 209)	PCB 138, 153, 180	PCB 138, 153, 180	
Dioxinas/furanos ^c	Dioxinas ^b : 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpBDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,4,7,8-HxBCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxBDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxBDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,7,8-PeBDD, 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD, 2,3,7,8-TCDD, 2,3,7,8-TBDD Furanos ^b : 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, 1,2,3,4,6,7,8-HpBDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,7,8-HxBDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF, 1,2,3,7,8-PeCDF, 1,2,3,7,8-PeBDF, 2,3,4,7,8-PeCDF, 2,3,4,7,8-PeBDF, 2,3,7,8-TCDF, 2,3,7,8-TBDF			Dioxinas: 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 2,3,7,8-TCDD Furanos: 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF, 1,2,3,7,8-PeCDF, 2,3,4,7,8-PeCDF, 2,3,7,8-TCDF
Daño oxidativo del ADN Unión al receptor Ah				8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) Ensayo CALUX

^a Muestras de madre-recién nacido/a, jóvenes de 14-15 años y adultos/as (20-40 años). No todos los parámetros se determinan en los tres grupos.

^b Medido en fases anteriores.

^c Dioxinas: HpCDD, heptaclorodibenzodioxina; HpBDD: heptabromodibenzodioxina; HxCDD, hexaclorodibenzodioxina; HxBCDD, hexabromodibenzodioxina; PeCDD, pentaclorodibenzodioxina; PeBDD, pentabromodibenzodioxina; OCDD, octaclorodibenzodioxina; TCDD, tetraclorodibenzodioxina; TBDD, tetrabromodibenzodioxina. Furanos: HpCDF, heptaclorodibenzofurano; HpBDF, heptabromo dibenzofurano; HxCDF, hexaclorodibenzofurano; HxBDF, hexabromodibenzofurano; OCDF, octaclorodibenzofurano; PeCDF, pentaclorodibenzofurano; PeBDF, pentabromodibenzofurano; TCDF, tetraclorodibenzofurano; TBDF, tetrabromodibenzofurano.

Alemania

La Agencia Federal Alemana de Medio Ambiente (UBA), a través de la Encuesta Ambiental Alemana (GerES), monitoriza regularmente la exposición ambiental de la población general a contaminantes químicos y otras fuentes de exposición ambiental, agua de consumo, contaminación del aire interior y exterior, mohos y ruido, a los que la población está expuesta en su vida diaria. Es el sistema de biomonitorización más exhaustivo de Europa; lleva 30 años realizándose, con independencia de quien gobierne. Su propósito es contribuir a la protección de la población y del medio ambiente. Entre los objetivos están dar respuestas a: 1) cuáles son los niveles de exposición, individuales, de la población general y de grupos específicos, a factores ambientales; 2) cuál es la procedencia de estas sustancias peligrosas; 3) cuáles son las rutas de entrada de estas sustancias; y 4) bajo qué circunstancias estas exposiciones pueden afectar a la salud⁷.

Desde su inicio en 1985-1986 se han realizado cinco encuestas en población adulta. Las dos últimas se han centrado en la caracterización de la exposición en la infancia y la adolescencia. El sistema de vigilancia forma parte de la Encuesta y Examen de Salud para Niños y Adolescentes (en alemán KiGGS). El diseño del sistema de monitorización utilizado en la GerES IV incluyó 1790 niños/as de 3-14 años de edad, residentes en 150 localidades, seleccionados/as aleatoriamente del KiGGS (2003-2006) (tabla 1). En la GerES V (2014-2017) se pretende obtener información de aproximadamente 5000 sujetos y se incluirán algunos tóxicos nuevos, como los ftalatos y los parabenos⁷.

Flandes (Bélgica)

Hace 15 años, en Flandes se puso en marcha el programa FLEHS (*Flemish Environment and Health Study*) con el objetivo de estudiar la relación entre los contaminantes ambientales y la salud, que incluía la biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas. El proyecto, financiado por el gobierno de Flandes, pretende aportar resultados relevantes en términos de salud pública y medio ambiente, y para ello se creó un consorcio de investigadores de distintos ámbitos de las ciencias (*The Policy Research Centre Steunpunt Environment and Health*)⁸.

Desde el inicio de la fase piloto del proyecto, en 1999, se han realizado dos estudios transversales (el tercero, FLEHS III, está actualmente en marcha) que han ido complementando la información obtenida con anterioridad. Los tóxicos objeto de vigilancia en la fase dos fueron 50 (tabla 1). Se ha estudiado la población general de recién nacidos, juvenil y adultos, y se ha incorporado el grupo de la tercera edad. Los/las jóvenes proceden de zonas rurales y zonas contaminadas por instalaciones o actividades, como puertos, canales, incineradoras o áreas agrícolas, entre otras. El proyecto incluye como elemento de interés el seguimiento de recién nacidos/as con exámenes específicos, información sobre el crecimiento, el desarrollo neuropsicológico, asma y alergias, e incluye recogida de información de variables ambientales (ruido, calidad del aire y entorno urbano), además de diversos cuestionarios adaptados a cada edad y efecto⁸.

Los resultados obtenidos muestran que los valores son diferentes según el área de estudio y que, por tanto, el efecto en la salud también podría ser distinto, lo cual ha sido relevante a la hora de establecer planes de actuación específicos. Los informes señalan, por ejemplo, que las concentraciones de dioxinas y de compuestos organoclorados son superiores en las zonas contaminadas que en las zonas rurales, y que los/las adolescentes en que se detectan PCB y plaguicidas organoclorados tienen un desarrollo puberal más rápido⁹.

Conjunto de Europa

En Europa, a pesar de que algunos países dispongan de sistemas de biomonitorización, no hay un sistema armonizado y comparable para el conjunto de la zona. Sin embargo, se han dado pasos importantes, como el desarrollo de una estructura y protocolos por parte del Consorcio para el Desarrollo de la Biomonitorización Humana a Escala Europea (COPHES), financiado por la Unión Europea. En 2010 se inició un estudio piloto para coordinar y llevar a cabo la monitorización a escala europea¹⁰, cuyo objetivo era analizar la factibilidad de un sistema de biomonitorización humana armonizado. El diseño del proyecto incluye el reclutamiento, en cada país participante, de 120 niños/as de entre 6 y 11 años de edad y sus madres de hasta 45 años de edad, utilizando registros poblacionales o centros¹⁰. En España proceden de dos localizaciones de la Comunidad Autónoma de Madrid, lo cual limita su representatividad de la población general. El desarrollo de este programa de biomonitorización pretende que los/las participantes, referentes, público en general y responsables políticos, tengan acceso a información que favorezca su sensibilización.

En el marco de DEMOCOPHES, 17 países europeos, entre ellos España, recolectaron muestras de pelo y orina de pares de madres-hijos/as para la detección de Hg en pelo, así como Cd y cotinina en orina, como biomarcadores de exposición en 2011-2012. También se incluyeron metabolitos de ftalatos y bisfenol A, atendiendo a la creciente preocupación generada por estos nuevos tipos de contaminantes¹¹.

Hasta la fecha se ha realizado una prueba piloto en Gran Bretaña en la que se han analizado Cd, Hg, ftalatos y tabaco pasivo en muestras de pelo y orina de pares madre-hijo/a, que ha reflejado la posibilidad de abordar el protocolo establecido y ha permitido detectar problemas de participación y representatividad. Se ha relacionado la cantidad de Hg en pelo con el consumo de pescado y marisco en 17 países de la Unión Europea¹². También se sugieren efectos en la función renal con valores bajos de Cd en una submuestra de niños/as de 12 países¹³. Asimismo, se han descrito concentraciones de cotinina y exposición al humo de tabaco en 360 pares de madres-hijos/as procedentes de Rumanía, Portugal y Polonia, que corroboran la información aportada por este bioindicador a la hora de monitorizar la eficacia de las medidas antitabaco. Por último, se han analizado diversos metabolitos de ftalatos en madres-hijos/as también en España¹⁴ y su posible procedencia: productos de limpieza, materiales en suelos y paredes, juguetes de plástico y algunos tipos de alimentos. El número de personas de España que han participado en estos proyectos es todavía modesto.

Monitorización biológica en España

En España no contamos con un sistema de biomonitorización humana de la población general, si bien el Ministerio de Alimentación, Agricultura y Medio Ambiente financió la puesta en marcha de un sistema de biomonitorización de población trabajadora (BIOAMBIENT.ES), a través de una encuesta transversal nacional, con trabajadores reclutados en su visita médica a ciertos servicios de prevención. Se obtuvieron 1936 muestras biológicas de sangre, suero y orina, y 604 de pelo, y se han publicado resultados referentes a Cd, Pb, cotinina, hidrocarburos aromáticos policíclicos y PCB globales. El protocolo seguido para la biomonitorización pretende ser representativo de la población general española adulta, y para ello se tuvieron en cuenta variables como el sexo, la edad, el área geográfica y el sector de ocupación, según la Encuesta de Población Activa de 2007, para la selección de la muestra¹⁵.

Con el objeto de mostrar la diversidad de estudios que han aportado información relevante sobre las concentraciones de diferentes biomarcadores, se mostrarán nuevamente algunos de los que

se han considerado más interesantes y reflejo de la situación en España. Tiene especial interés al respecto la lectura de síntesis de las experiencias españolas recogidas en 2009 en el libro *Nuestra contaminación interna*¹⁶.

Islas Canarias

En 1998, el Servicio Canario de Salud puso en marcha la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA), incluyendo la obtención de muestras de sangre de 682 individuos de 6 a 75 años de edad y la cuantificación de plaguicidas y sus metabolitos, siendo la primera encuesta poblacional con biomonitorización realizada en España. Observaron una mayor proporción de valores detectables y valores más altos de plaguicidas organoclorados que en otras zonas, especialmente de p,p'-DDE, DDT, lindano y endrina. La presencia de DDT indicaba, además, contaminación reciente por este plaguicida¹⁷.

Cataluña

El Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña realizó, en 2002, la segunda Encuesta de Salud de Cataluña en una muestra representativa de la población general no institucionalizada. En una submuestra representativa de la anterior se analizaron las concentraciones séricas de 19 CTP: DDT (seis análogos), siete congéneres de los PCB, pentaclorobenceno, HCB y cuatro isómeros del HCH. En las 919 muestras analizadas, ocho de los compuestos mostraron al menos un 85% de valores detectables (p,p'-DDT, p,p'-DDE, PCB 118-138-153-180, HCB y β-HCH). En el 73% de la población se detectaron 10 o más de los 19 compuestos analizados; la mitad de la población tenía valores de uno a cinco CTP superiores a 500 ng/g de lípido, y menos del 4% de la población tenía concentraciones de todos los ocho CTP más prevalentes en el cuartil inferior. En algunos subgrupos los valores eran notablemente altos; por ejemplo, un 48% de las mujeres de 60 a 74 años de edad tenían concentraciones de seis o más CTP en el cuartil superior. Respecto a otros países, la población catalana mostró concentraciones de p,p'-DDE, HCB, β-HCH y PCB sustancialmente más altas^{3,18}. En 2006 se realizó un segundo análisis de CTP en una submuestra de la ciudad de Barcelona y se observó una disminución moderada de los valores de p,p'-DDT, p,p'-DDE, PCB 118-138-153-180, HCB y β-HCH¹⁹.

Comunidad de Madrid

El estudio Biomadrid se desarrolló entre octubre de 2003 y mayo de 2004. Se reclutaron trios de madre-padre-recién nacido/a y se obtuvieron muestras biológicas de 398 individuos: 142 madres, 140 padres y 116 bebés. Se analizaron metales pesados (As, Cd, Hg y Pb), organoclorados (HCH, DDT y análogos, y PCB), dioxinas y furanos, 1-hidroxipireno y micronúcleos. Se observó que el Hg se asociaba significativamente a una mayor frecuencia de micronúcleos, y que la concentración de Pb paterno se asociaba con un retraso en el desarrollo del recién nacido²⁰. Como en otros casos en España, de momento la inversión inicial de recogida de muestras e información no ha tenido continuidad.

País Vasco, Bizkaia

De cara a la autorización de la actividad de una planta de incineración de residuos sólidos urbanos, y ante la controversia existente en el País Vasco, se analizaron en 2006 y 2008 dioxinas, furanos, PCB, Pb, Hg, Cr y Cd en una muestra de 322 y 326 personas, respectivamente. Las concentraciones de metales observadas en la primera evaluación fueron bajas, pero los valores de PCB y dioxinas, por el contrario, eran más altos que en otras zonas próximas. La valoración global indicaba que no hubo un incremento de metales

pesados²¹, dioxinas, furanos ni PCB²² en las zonas cercanas a la planta incineradora.

Flix

En 1897 se construyó en Flix, Tarragona, la Electroquímica de Flix, ubicada a orillas del Ebro, para producir cloro y sosa para la industria textil. En 1989 se detectaron niveles de HCB elevados en el aire de esta localidad. El Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona inició un estudio ecológico de la mortalidad y la incidencia de cáncer, y se detectó un incremento en los hombres de cáncer de tiroides y de sarcoma de tejidos blandos. En 1994 se estudió el estado de salud en 1800 habitantes del municipio, obteniendo una muestra de sangre de 608 personas. La media de HCB era anormalmente alta, de 37 ng/ml, con un valor máximo de 1500 ng/ml. Se detectaron valores significativamente más altos en los trabajadores de la planta y en consumidores de pescado del embalse de Flix. Además, se comprobó la transmisión materno-fetal del HCB²³.

Estudio INMA

El proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente) se constituyó en el año 2003 con el objetivo de estudiar los efectos del medio ambiente y la dieta en el desarrollo fetal e infantil en diversas zonas geográficas en España (www.proyectoinma.org). El estudio comenzó con el seguimiento de aproximadamente 4000 mujeres embarazadas y sus hijos/as, desde el inicio del embarazo, en siete cohortes españolas: tres previas a la creación de la Red (Ribera d'Ebre, Menorca y Granada) y cuatro creadas *de novo* (Valencia, Sabadell, Asturias y País Vasco). Para estas últimas, aprovechando la experiencia anterior, se diseñó un protocolo común que se intentó adaptar también en las cohortes preexistentes²⁴. En un principio los contaminantes internos analizados fueron compuestos organoclorados: siete PCB y varios plaguicidas (DDT y seis metabolitos, cuatro isómeros del HCH y HCB, y su metabolito, el PeCB), así como dos metales de gran importancia (plomo y mercurio). Con el desarrollo del proyecto se han ido analizando otros contaminantes recogidos en los periodos prenatal y posnatal.

El estudio INMA ha aportado información que se plasma en cerca de 300 artículos científicos (<http://www.proyectoinma.org/presentacion-inma/resultados/index.php?CATEGORY2=0&PAGE=30#>), informes, artículos o intervenciones en medios de comunicación. Presentamos, de forma resumida y por compuestos (de los más estudiados a los emergentes), algunos de los resultados principales:

- **Compuestos organoclorados y organobromados:** los CTP atraviesan la placenta y representan una carga de exposición para el feto y el recién nacido²⁵. La evolución de los valores de CTP en las dos cohortes más antiguas (Ribera d'Ebre y Flix) indica que ha habido una reducción importante en las concentraciones de CTP desde el nacimiento hasta la adolescencia, aunque para los plaguicidas organoclorados los valores encontrados siguen siendo altos respecto a los de otros estudios²⁶. La dieta, la edad de la madre, el índice de masa corporal y la lactancia materna son factores que se relacionan con los niveles de exposición prenatal²⁷.
- **Metales:** se ha estudiado, en cerca de 2000 recién nacidos, la exposición prenatal a Pb y Hg, metales de conocida neurotoxicidad. Respecto al Pb, los resultados del estudio muestran unos valores bajos²⁸ que contrastan con lo descrito en España antes de la prohibición de su uso en la gasolina²⁹, lo que constituye un ejemplo de salud en todas las políticas. Sin embargo, los valores de mercurio encontrados son altos y están relacionados fundamentalmente con el consumo de pescado de grandes depredadores, como el

pez espada^{30,31}. Estos resultados han propiciado una participación intensa en su difusión y en la propuesta de recomendaciones para la reducción de la exposición.

- Exposición pasiva al humo del tabaco: de 2263 mujeres embarazadas estudiadas, el 18,5% refería fumar en el tercer trimestre del embarazo y otro 1,9% mostraba valores de cotinina compatibles con el consumo de tabaco. Además, el 55,5% de las no fumadoras refería exponerse habitualmente al humo de tabaco pasivo. Un 55,9% de esos niños, 4 años después, refería estar expuesto al tabaco pasivo³². También se cuantificó el 1-hidroxipireno urinario, marcador de contaminación por HAP, contaminantes relacionados con el humo del tabaco y la contaminación atmosférica³³.
- Entre los contaminantes emergentes, este estudio ha sido uno de los primeros en el ámbito internacional en presentar resultados sobre la exposición a ftalatos y fenoles (incluyendo bisfenol A)³⁴.
- Sustancias perfluoroalquiladas (PFA): un reciente trabajo en 66 pares madre-hijo/a detectó concentraciones de cuatro PFA en sangre materna y de cordón, lo que indica la transferencia de dichos compuestos a través de la placenta³⁵. Los valores encontrados fueron inferiores a los descritos en otros lugares del mundo, debido posiblemente a la interrupción de su producción por el mayor productor mundial 1 año antes de que empezara la recogida de muestras en INMA.

Conclusiones

La vigilancia y biomonitorización de sustancias tóxicas presentes en el organismo humano se lleva a cabo en buena parte de los países desarrollados. Sus diversos objetivos son informar las políticas públicas (de salud pública y ambiental, agrícolas, industriales) y dar respuesta a preguntas de interés general, así como a las que surgen de los problemas ambientales que preocupan a investigadores, políticos y a la ciudadanía de cada país. La biomonitorización debe aportar información sobre las concentraciones de contaminantes que permita valorar su magnitud y compararlas con las obtenidas en otros sistemas. Es deseable que la información pueda ser analizada en función de algunas variables básicas, como la edad, el sexo, el ámbito geográfico y la posición socioeconómica. Asimismo, sería de gran interés conocer la situación en que se encuentran los grupos más vulnerables, entre ellos las personas ancianas, los/las niños/as y las mujeres embarazadas. Cuando se analiza la evolución temporal de la contaminación humana, la biomonitorización aporta, además, un elemento para evaluar los efectos de las políticas ambientales, industriales y alimentarias.

La información suministrada por un sistema de biomonitorización ha de ser eminentemente práctica, con elementos que sirvan para elaborar respuestas que permitan poner en marcha estrategias que tengan como objetivo la mejora ambiental y nutricional, y su expresión en los valores de tóxicos de interés y, por ende, en la salud de la población. La biomonitorización también ha de ser un instrumento que favorezca la investigación y sirva para poner en marcha actuaciones preventivas, tanto generales como específicas, con respecto a potenciales efectos en la salud. En este sentido, es de alto interés combinar la información aportada por el sistema de biomonitorización con la de los sistemas de vigilancia ambiental, y unirla a las encuestas de salud, lo cual facilitará la recogida de información complementaria relativa a la exposición ambiental, la dieta, el trabajo, los hábitos, la posición social y otras condiciones de la vida.

El sistema de biomonitorización en España debe contar con el consenso y el apoyo político y económico de las administraciones implicadas (municipales, autonómicas y estatales), ser progresivo y eficiente en el desarrollo de sus objetivos, y contar con un comité

interdisciplinario y con la participación de organizaciones ciudadanas. Además, las actuaciones a realizar deben ser compatibles y complementarias con las planteadas en el contexto europeo.

Editora responsable del artículo

Carmen Vives-Cases.

Contribuciones de autoría

J. Ibarluzea ha dirigido el trabajo y ha redactado la mayor parte del documento. J.J. Aurrekoetxea y F. Ballester han redactado el resto del manuscrito. M. Porta y J. Sunyer han corregido el trabajo. Todos los autores han intervenido en la revisión última del manuscrito.

Financiación

No se ha recibido financiación para la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. CDC. (Centres for Disease Control and Prevention). 2005. Third national report on human exposure to environmental chemicals. U.S. Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. (Consultado el 5/09/2015.) Disponible en: <http://www.cdc.gov/exposurereport/3rd/>
2. Schindler BK, Esteban M, Koch HM, et al. The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217:653–61.
3. Porta M, Pumarega J, Gasull M. Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population. *Environ Int*. 2012;44:106–11.
4. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Martínez-García MJ, et al. Metilmercurio: recomendaciones existentes; métodos de análisis e interpretación de resultados; evaluación económica. *Nutr Hosp*. 2014;31:1–15.
5. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, et al. Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. *Gac Sanit*. 2008;22:248–66.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth report on human exposure to environmental chemicals, updated tables (February, 2015). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
7. German Environmental Survey for Children 2003/06, GerES IV. Human biomonitoring. (Consultado el 10/08/2015.) Disponible en: <http://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/german-environmental-survey-for-children-200306>
8. Results of the Flemish Centre of Expertise on Environment and Health. Results 2001–2006. (Consultado el 1/10/2015.) Disponible en: <http://www.milieu-engezondheid.be/English/results.html>
9. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, et al. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet*. 2001;357:1660–9.
10. Joas R, Casteleyn L, Biot P, et al. Harmonised human biomonitoring in Europe: activities towards an EU HBM framework. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:172–5.
11. Casteleyn L, Dumez B, Becker K, et al. A pilot study on the feasibility of European harmonized human biomonitoring: strategies towards a common approach, challenges and opportunities. *Environ Res*. 2015;141:3–14.
12. Castaña A, Cutanda F, Esteban M, et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res*. 2015;141:58–68.
13. Fucic A, Plavec D, Casteleyn L, et al. Gender differences in cadmium and cotinine levels in prepubertal children. *Environ Res*. 2015;141:125–31.
14. Cutanda F, Koch HM, Esteban M, et al. Urinary levels of eight phthalates metabolites and bisphenol A in mother-child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218:47–57.
15. Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, et al. Aspectos prácticos de la fase preanalítica del estudio de biovigilancia BIOAMBIENT.ES. *Gac Sanit*. 2013;27:77–80.
16. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, editores. Nuestra contaminación interna. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española. Madrid: Libros de la Catarata; 2009.

17. Zumbado M, Goethals M, Alvarez-León EE, et al. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 2005;339:49–62.
18. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int.* 2010;36:655–64.
19. Porta M, López T, Gasull M, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006 and comparison with levels in 2002. *Sci Total Environ.* 2012;423:151–61.
20. García-Esquinas E, Aragonés N, Fernández MA, et al. Newborns and low to moderate prenatal environmental lead exposure: might fathers be the key. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014;21:7886–98.
21. Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, et al. Heavy metal levels (Pb, Cd, Cr & Hg) in the adult general population near an urban solid waste incinerator. *Sci Tot Environ.* 2010;408:4468–74.
22. Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, et al. Evolution of PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in the general adult population living close to a msw incinerator. *Sci Tot Environ.* 2011;410:241–7.
23. Sala M, Ribas-Fitó N, Cardo E, et al. Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta. *Chemosphere.* 2001;43:895–901.
24. Guxens M, Ballester F, Espada M, et al. INMA Project. Cohort profile: the INMA -INfancia y Medio Ambiente- (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol.* 2012;41:930–40.
25. Vizcaíno E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, et al. Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. *Environ Int.* 2014;65:107–15.
26. Gascón M, Vrijheid M, Garí M, et al. Temporal trends in concentrations and total serum burdens of organochlorine compounds from birth until adolescence and the role of breastfeeding. *Environ Int.* 2015;74:144–51.
27. Ibarluzea J, Álvarez-Pedrerol M, Guxens M, et al. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere.* 2011;82:114–20.
28. Llop S, Aguinalgalde X, Vioque J, et al. Prenatal exposure to lead in Spain: cord blood levels and associated factors. *Sci Total Environ.* 2011;409:2298–305.
29. Llop S, Porta M, Martínez MD, et al. Estudio de la evolución de la exposición a plomo en la población infantil española en los últimos 20 años. ¿Un ejemplo no reconocido de salud en todas las políticas? *Gac Sanit.* 2013;27:149–55.
30. Ramón R, Murcia M, Aguinalgalde X, et al. Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environ Int.* 2011;37:597–604.
31. Llop S, Murcia M, Aguinalgalde X, et al. Mercury among Spanish preschool children: trend from birth to age four. *Environ Res.* 2014;132:83–92.
32. Aurrekoetxea JJ, Murcia M, Rebagliato M, et al. Determinants of self-reported smoking and misclassification during pregnancy, and analysis of optimal cut-off points for urinary cotinine: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(1), pii: e002034.
33. Llop S, Ballester F, Estarlich M, et al. Urinary 1-hydroxypyrene, air pollution exposure and associated life style factors in pregnant women. *Sci Total Environ.* 2008;407:97–104.
34. Casas L, Fernández MF, Llop S, et al. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int.* 2011;37:858–66.
35. Manzano-Salgado CB, Casas M, López-Espinosa MJ, et al. Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a Spanish birth cohort. *Environ Res.* 2015;142:471–8.