

Protocolo

Estudio epidemiológico en pueblos de la Sierra Minera de La Unión – Cartagena (EMBLEMA) para la valoración de la exposición a metales pesados en las madres y en niños y niñas de 6 a 11 años.



Tabla de contenido

Introducción	1
Antecedentes	1
Situación del problema y estudio bibliográfico.....	1
Objetivos	4
Material y método.....	5
Población a estudio	5
Tamaño muestral	6
Criterios de inclusión y exclusión	6
Procedimiento para el reclutamiento	7
Recogida de información	8
Análisis de los datos	10
Plan de informes	10
Aspectos éticos y legales.....	11
Fases del estudio	11
Equipo de investigación de la Consejería de salud de la Región de Murcia	14
Asesores externos	15
Referencias.....	16



Investigadora Principal: María Dolores Chirlaque López
Promotor: Dirección General de Salud Pública y Adicciones.

Introducción

Antecedentes

El 22 de septiembre de 2016, en el Pleno de la Asamblea Regional, se aprobó por unanimidad la moción/proposición no de ley sobre la realización de un «Estudio epidemiológico en pueblos de la Sierra Minera de La Unión – Cartagena encaminada a detectar los efectos sobre la salud de los metales pesados tóxicos presentes en los suelos contaminados por estériles mineros»*.

Situación del problema y estudio bibliográfico

La actividad minera es una de las principales fuentes antropogénicas de contaminación por metales. Esta actividad conlleva la movilización de los metales presentes en la corteza terrestre, la posterior erosión de los desechos y escombros mineros y su depósito final en los sistemas fluviales así como la liberación de partículas a la atmósfera con su deposición a distancia(1).

La Sierra Minera de La Unión – Cartagena es un cinturón de colinas bajas que abarca una superficie aproximada de unos 50 Km². La actividad minera en esta zona viene desde la antigüedad, pero alcanzó su máxima intensidad a partir de la segunda mitad del siglo XX, con la explotación a cielo abierto. Las principales explotaciones en la zona fueron de hierro (Fe), plomo (Pb) y zinc (Zn).

La actividad cesó en el año 1991, cerrándose las explotaciones mineras y quedando atrás una gran cantidad de material, balsas y escombreras sobre las que no se han aplicado medidas correctoras o métodos de tratamiento o regeneración ambiental(2). Hoy en día, los principales contaminantes hallados en los suelos del área afectada son el Zn, el Fe, el Pb, el Cd, el cobre y el arsénico (As)(3). Aunque todos ellos son potencialmente

* <http://www.asambleamurcia.es/content/mocion-599-sobre-estudio-epidemiologico-en-pueblos-de-la-sierra-minera-de-la-union-cartagena>



tóxicos, destacan el Cd, el Pb y As por ser, junto con el mercurio (Hg), los metales pesados (o metaloides) más tóxicos(4).

En la actualidad, la principal vía de exposición no laboral en la población general a estas sustancias es a través de la vía digestiva, bien con los alimentos y agua para el Cd y el As(5,6), bien por ingesta de agua, polvo(7,8) o por los alimentos(9) para el Pb. Su entrada en la cadena alimentaria se produce por la contaminación de los suelos (directa o indirectamente tras su depósito desde la atmósfera) y por su arrastre y depósito en los lechos fluviales y estuarios. Finalmente, son absorbidos por las plantas y las algas y entran, de esta forma, en la cadena alimentaria.

Para el arsénico inorgánico, la principal fuente de exposición son los alimentos y, en particular, el arroz, cereales y harinas, vino, mosto y vegetales. La concentración de As inorgánico en los peces es baja, sin embargo, son precisamente los alimentos marinos, sobre todos los procedentes de especies bentónicas, los que más contribuyen a la cantidad de As total ingerido. El As encontrado en los peces se encuentra en forma orgánica, mayoritariamente arsenobetaína, que carece de potencial tóxico(10).

El cadmio, es un metal estrechamente relacionado con el Zn, por lo que es habitual la aparición conjunta de ambos metales(4). Las principales fuentes de contaminación de Cd son los desechos de la minería y el uso de fertilizantes fosfatados. En fumadores, la principal fuente de exposición a Cd es el tabaco, en los que las concentraciones halladas pueden duplicar a las de los no fumadores. En población no fumadora, la principal fuente de exposición son los alimentos. De entre ellos destacan, por su mayor consumo, los cereales y productos derivados de estos, el girasol, los vegetales, tubérculos y otras raíces ricas en hidratos de carbono y vegetales con hoja. En los productos de origen animal, son la principal fuente de cadmio los mariscos y las vísceras de animales (riñones)(11).

Previa a la prohibición del plomo como aditivo en las gasolinas, la principal vía de entrada del Pb era la inhalatoria. En la actualidad, la principal vía es la ingesta. El Pb se puede ingerir a través de conductas alimentarias atípicas como la geofagia, por la



conducta mano-boca e ingesta de polvo, frecuente en la infancia, y a través de la ingesta de alimentos, agua o bebidas alcohólicas y bebidas azucaradas contaminadas. Los alimentos con mayores cantidades de Pb son vegetales, legumbres, tubérculos, azúcares y carnes, incluyendo vísceras. Otra fuente de exposición es el humo del tabaco(12).

Dada la relación entre cultura y alimentación, la población de origen inmigrante puede tener un patrón alimentario muy distinto al de país receptor(13). Por este motivo, muchos de los estudios de biomonitorización de los metales pesados en poblaciones, clasifican a los participantes según la condición de inmigrante, encontrando diferencias en los resultados entre las poblaciones(14).

El As inorgánico ha sido clasificado como una sustancia cancerígena del grupo I por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC)(15), habiendo sido implicado en el desarrollo de varios cánceres en humanos sin ningún organotropismo aparente (piel, pulmón, hígado y cánceres uroteliales). Además, la exposición crónica a As se asocia a afectación cutánea (hiperqueratosis palmo-plantar, cambios en la pigmentación, etc.), manifestaciones gastrointestinales y hepáticas, diabetes, neurológicas y cardiovasculares (hipertensión, enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica e ictus)(11).

El Cd también está clasificado como una sustancia cancerígena del grupo I por la IARC(15), habiendo sido implicado en el desarrollo de cáncer de pulmón entre trabajadores expuestos. La IARC también observó una asociación positiva entre la exposición laboral o ambiental al Cd y ciertos tipos de cánceres, como de mama, vejiga, endometrio, riñón y próstata. Entre los efectos no carcinógenos, el Cd ha sido implicado en el desarrollo de enfermedad renal crónica en forma de nefropatía túbulo-intersticial, enfermedad ósea (en forma de osteoporosis y osteomalacia) y anemia. La forma más grave de toxicidad crónica por Cd es la enfermedad de itai-itai, descrita originariamente entre los habitantes del río Jinzū en Japón cuyas aguas estaban contaminadas por el Cd procedente de una mina de Zn aguas arriba; esta enfermedad se caracteriza por la presencia de osteomalacia y una tubulopatía renal que afectó principalmente a mujeres post-menopáusicas(11). Incluso a bajas concentraciones ($\leq 1 \mu\text{g/g Cr}$), el Cd se ha



asociado a un exceso de mortalidad total, mortalidad por cáncer y mortalidad de causa cardiovascular(16).

La exposición crónica a niveles bajos de Pb se ha asociado con el desarrollo de alteraciones en pruebas neuropsicológicas. En particular, los efectos de la exposición prenatal y postnatal sobre el SNC (Sistema Nervioso Central) en niños y adolescentes es un tema de especial interés en el estudio de los efectos del Pb sobre la salud. De esta forma, se ha observado que el Pb presenta una relación no lineal con el nivel de inteligencia, con proporcionalmente mayor pendiente de descenso en las puntuaciones del nivel de inteligencia para niveles bajos de Pb que para niveles altos(17,18). El Pb también se ha asociado a la presencia de alteraciones conductuales, déficits de atención e hiperactividad, problemas auditivos, anemia, enfermedad renal crónica e hipertensión arterial, independientemente de la edad(12).

Aunque los efectos tóxicos de estos metales se presentan en todas las edades, los niños son más vulnerables a los efectos adversos. Por un lado, conductas típicas de la infancia, como la mano-boca, pueden resultar en una mayor exposición a estos metales. Por otro, las diferencias tóxico-cinéticas entre adultos y niños pueden explicar la mayor susceptibilidad de estos últimos; de hecho, por vía digestiva, los niños absorben más Pb que los adultos. Particularmente, el mayor requerimiento de calcio en los niños, puede inducir una mayor absorción de Pb(12). Finalmente, la infancia es la época de la vida de crecimiento, desarrollo y maduración del SNC.

Objetivos

El objetivo principal del estudio es evaluar la exposición a As inorgánico, Cd y Pb en niños de 6 a 11 años de edad y sus madres residentes en las poblaciones de La Unión, Portmán, Llano del Beal y El Estrecho de San Ginés y compararlos con los niveles de una población no minera.



Material y método

Para la consecución de nuestro objetivo planteamos un estudio transversal de base poblacional en el que comparar las concentraciones en sangre y orina de Cd, Pb y As entre dos poblaciones, una que reside en una zona minera y otra en una zona no minera.

Población a estudio

La población a estudio son niñas y niños con edad comprendida entre 6 y 11 años y sus madres residentes en las poblaciones de La Unión, Portmán, Llano del Beal y El Estrecho de San Ginés (población de zona minera) y niñas y niños de 6 a 11 años y sus madres residentes en las poblaciones de Pozo Estrecho, La Palma, El Albuñón, La Aljorra y La Puebla (población de zona no minera). Estas últimas poblaciones han sido escogida por tener un cuartil de un índice de privación(19) similar al del área minera y encontrarse lo suficientemente alejada (≥ 10 Km) de la zona contaminada(20).

La captación de la población a estudio se realizará a través de los colegios. El marco muestral procederá de los colegios de educación infantil y primaria de las citadas poblaciones, de los que se obtendrá el listado de niños. En la zona minera se invitará a participar a todos los alumnos y alumnas de esas edades en las localidades más pequeños (Portmán, Llano del Beal y El Estrecho de San Ginés); en la localidad más grande (La Unión) de cada colegio se extraerá una muestra aleatoria de niñas y niños de entre 6 a 11 años, estratificada según edad y sexo y con asignación proporcional al tamaño del marco muestral. En la zona no minera, los participantes serán seleccionados aleatoriamente tras emparejamiento por frecuencia por edad, sexo y país de nacimiento de la madre en relación al reclutamiento en la zona minera.

El rango de edad escogido es el mismo que el empleado en el estudio DEMOCOPHES(21) incluido en el proyecto COPHES (*Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale*) cuyo objetivo era desarrollar un protocolo armonizado para realizar estudios de biomonitorización en humanos a nivel europeo. La inclusión de las madres, también basada en el trabajo anterior, se justifica en que las madres pueden ser indicadores de exposición en los niños durante las primeras etapas de vida (embarazo y



lactancia) y, por otro lado, las mujeres en edad fértil conforman en sí mismas un grupo de especial vulnerabilidad.

Tamaño muestral

La tabla 1 presenta los tamaños muestrales necesarios para detectar una diferencia entre medias del 20, 30, 40 y 50%.

Tabla 1 Tamaño muestrales por grupo para detectar una tamaño del efecto de una diferencia entre medias del 20, 30, 40 y 50%

Metal	Estudio	SD	Diferencia	Diferencia	Diferencia	Diferencia
			20%	30%	40%	50%
			n	n	n	n
	DEMOCOPHES(21)					
Cadmio		0.77				
	80%		191	76	38	21
	90%		255	101	50	28
	Roca(22)	0.90				
	80%		261	103	51	28
	90%		348	137	68	37
Arsénico	Gil*(23)	1.50				
	80%		716	281	138	76
	90%		958	376	184	101
	Roca(22)	0.92				
	80%		272	107	53	29
	90%		363	143	71	39
Plomo	Cañas†(24)	0.98				
	80%		305	120	59	33
	90%		408	161	79	44

* Población general mayor de 12 años. † Población general mayor de 16 años.

Por otro lado, la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, recomienda un mínimo de 120 observaciones para la obtención de valores de referencia(25). Por tanto, podemos establecer un tamaño muestral de 184 unidades familiares con el objetivo de detectar una diferencia entre medias del 40%. Este tamaño posteriormente se sobreestimaré para compensar un porcentaje de no respuesta del 50%.

Criterios de inclusión y exclusión

Con el objetivo de que el reclutamiento sea comparable, los criterios de inclusión y exclusión para formar parte final de la muestra son:



- 1 La madre y el niño o niña han de vivir juntos en la misma población de residencia durante al menos los últimos 6 años.
- 2 Se incluirá un solo hijo o hija por madre, que será seleccionado de forma aleatoria.
- 3 Una potencial exposición laboral por parte de los padres no se considerará un criterio de exclusión. En su lugar el protocolo contempla la recogida de la profesión así como una descripción del mismo y la posibilidad de exposición a algunos de los metales estudiados.
- 4 Las madres embarazadas se excluirán del estudio; por el contrario, sus hijos o hijas sí podrán ser incluidos en el mismo.
- 5 La madre ha de tener un conocimiento suficiente del castellano para responder a la encuesta.
- 6 Tener firmado el consentimiento informado.

Procedimiento para el reclutamiento

Integrado en una campaña de comunicación que se llevará a cabo en las poblaciones y en los colegios seleccionados, el proceso de reclutamiento comenzará con una carta de invitación que las familias recibirán a través de correo. Esta carta estará firmada por el Director General de Salud Pública y Adicciones, indicando la importancia de la participación en el estudio. La carta incluirá, además, una hoja de información sobre el estudio que incluirá información básica sobre los metales pesados, los objetivos y procedimientos del estudio y las hojas de consentimiento informado y de revocación. Así mismo, se invitará a los candidatos a participar en el estudio que serán contactados telefónicamente, desde la Dirección General de Salud Pública y Adicciones o desde una institución delegada para confirmar la participación, evaluar los criterios de inclusión y exclusión, y concertar la fecha de la primera visita, indicando que 24 horas antes de la misma deberán acudir a su centro de salud o consultorio para recoger el material necesario para obtención de la muestra de orina.

Si se rechaza la invitación, esta llamada servirá para explicar la importancia de la participación en el estudio, sus objetivos y el procedimiento a seguir. Si la negativa



persiste, entonces se procederá a la obtención de un escueto cuestionario para caracterizar la no participación.

La primera visita será en el centro de salud consultorio, donde se procederá a resolver las dudas y firmar los consentimientos informados. La visita se centrará en la obtención de las muestras biológicas y en la toma de las medidas antropométricas. Al completar esta visita, se convendrá el día de la entrevista, en la que se recogerá la información prevista en el cuestionario y que se realizará en un plazo no superior a los 7 días. El lugar de realización de la entrevista será el propio domicilio o el centro de salud, a discreción del participante. La entrevista se dirigirá a las madres.

Recogida de información

Para la recogida de información el estudio constará de una encuesta que contendrá las siguientes partes:

- Un cuestionario de la madre en el que se recogerán las características sociodemográficas, educativas y laborales de la madre, así como consumo de tabaco (Cuestionario principal).
- Un cuestionario del niño/a que recogerá los hábitos recreativos y de actividades extraescolares. Así mismo, recogerá la presencia de menarquia y su edad para las niñas (Cuestionario del niño/a).
- Un cuestionario del hogar, que recogerá variables propias de la vivienda, ingresos totales y exposición al tabaco en el hogar (Cuestionario del hogar).
- Un cuestionario dietético para la madre, en que se recogerá información sobre la dieta y consumo de alcohol basada en grandes grupos de alimentos, así como las fuentes principales de agua para su consumo y el lugar de compra habitual de los alimentos de la familia (Cuestionario dietético madre).
- Un cuestionario dietético para el niño/a (Cuestionario dietético niño/a).

Biomarcadores de exposición. En particular se medirá, tanto en madres como niños/as

- Concentración de Cd en sangre y orina de primera hora de la mañana.



- Concentración de As total y especiaciones de As inorgánico (arsenito, arseniato, y formas mono y dimetiladas) y As orgánico en orina de primera hora de la mañana.
- Concentración de Pb en sangre y orina de primera hora de la mañana.

Además, como covariables que pueden interferir en estos biomarcadores de exposición se medirá también:

- Concentración de creatinina en la muestra de orina y sanguínea.
- Concentración de hemoglobina y de ferritina en la muestra de sangre.
- Concentración de cotinina en las muestras de orina.

Medidas antropométricas que incluirán talla, peso y circunferencias de cintura y cadera.

La recogida de información a través de los cuestionarios se realizará mediante entrevista cara a cara, cuyo lugar y momento serán convenidos.

Para el estudio de la no respuesta se recogerá la siguiente información

- Número de sujetos contactados.
- Número de sujetos que no se pudieron contactar.
- Número de sujetos que rechazaron participar.
- Número de sujetos no elegibles en base a los criterios de exclusión.
- Número de sujetos no participantes.

Además de los sujetos que rechacen participar en el estudio se intentará recoger un conjunto mínimo de datos que incluyan datos sociodemográficos, nivel socioeconómico del núcleo familiar y consumo de tabaco.

Los datos de identificación personal se solicitarán a la Consejería de Educación, Juventud y Deportes. Podrán acceder a esta información los investigadores del estudio y la empresa adjudicataria (o institución delegada) del trabajo de campo, que cumplirán con la normativa vigente.



Análisis de los datos

Tras recogida de la información y depuración y recodificación de la base de datos, se procederá al análisis de los datos.

Se realizará un estudio descriptivo de las características sociodemográficas de la madre, del padre, niño/a, medidas antropométricas de los participantes y hábito tabáquico de los padres y exposición al humo de tabaco del niño o niña y de las características socioeconómicas del hogar.

Se seguirá un proceso análogo con las variables obtenidas a partir del resto de cuestionarios.

Para los marcadores de exposición se procederá a la transformación logarítmica. Los resultados se darán como media geométrica (mediana) y desviación estándar. Además, en la escala original se informará de la media, desviación estándar y los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95. Este proceso se repetirá tras ajustar las unidades por la concentración de creatinina en orina y según tipo de población (según zona).

Para el análisis de los datos se tendrá en cuenta el muestreo seguido. Se construirá un modelo multinivel que incluirá las variables de diseño empleadas para el esquema de muestreo seguido. Se realizará un primer análisis bivalente, según la variable población de la zona minera, tanto para las variables respuesta (biomarcadores de exposición) como para las principales co-variables de ajuste. Se realizará también estudio de correlaciones entre las co-variables de ajuste y las variables respuesta. El proceso finalizará con la creación de un modelo multivariante inicial con el que estudiar el efecto ajustado de la variable población zona minera.

Plan de informes

Tras realización del análisis de los datos se procederá a la realización de informe técnico con el análisis de la situación y los principales resultados del estudio.



Aspectos éticos y legales

El proyecto será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Hospitalario de Cartagena. Los participantes recibirán información sobre el estudio que incluirá información básica sobre los metales como contaminantes, fuentes naturales de los mismos, objetivos del estudio y procedimientos del mismo. Para su inclusión en el estudio deberán tener firmado el consentimiento informado.

El estudio cumplirá con todas las garantías éticas y legales, de conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

Fases del estudio

	Sep	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	
Fase I	Elaboración de protocolo e instrumentos de medida. Estandarización mediciones metales																	
Fase II			Elección de la población. Muestreo. Aprobación CEIC.															
Fase III						Preparativos trabajo de campo												
Fase IV								Trabajo de campo										
Fase V										Procesamiento muestras. Depuración base de datos								
Fase VI													Análisis. Informe preliminar					
Fase VII																Informe final. Conclusiones		

Fase I

Duración estimada de 4 meses. Sept/2017 – Dic/2017.

Definida por

- Revisión bibliográfica
- Elaboración del protocolo final.
- Elaboración del cuestionario para madres /padres/tutor
 - Cuestionario sociodemográfico.
 - Cuestionario del hogar y ambiental.
 - Cuestionario recreacional.
 - Cuestionario nutricional madres y niños o niñas.



- Antropometría.
- Elaboración del protocolo de recogida de muestras y elección del laboratorio
 - Elección de los métodos de medición.
 - Valoración de otras cuestiones técnicas.
- Elaboración de las hojas de información.
- Elaboración de los consentimientos informados.
- Elaboración de materiales complementarios (carteles, hojas de trazabilidad de las muestras, hojas de petición de laboratorio, material de agradecimiento...)

Fase II

Duración estimada de 4 meses (Dic/2017 – Marzo/2018).

Definida por

- Definición y elección de la población de perfil socio-económico similar.
- Invitación a la Consejería de Educación. Alianza.
- Establecimiento de la colaboración con la gerencia del área 2 de Cartagena.
- Obtención de los marcos muestrales.
- Selección de las muestras.
- Presentación del protocolo y aprobación por el CEIC.

Fase III

Duración estimada de 2 meses (Mar/2018 – Abr/2018).

Definida por

- Contratación del trabajo de campo.
- Campaña de información sobre el estudio en las zonas seleccionadas.
- Invitación a la participación entre los seleccionados.

Fase IV

Duración estimada de 2 meses (May/2018 – Jun/2018).

Definida por

- Realización del trabajo de campo.

Fase V

Duración estimada de 3 meses (Jul/2018- Sep 2018).



Definida por

- Procesamiento de las muestras biológicas.
- Depuración de la base de datos.

Fase VI

Duración estimada de 2 meses (Oct/2018- Nov 2018).

Definida por

- Análisis de datos.
- Informe preliminar.

Fase VII

Duración estimada de 2 meses (Dic/2018 – Ene/2018).

Definida por

- Elaboración de informe final y conclusiones



Equipo de investigación de la Consejería de salud de la Región de Murcia

IP. María Dolores Chirlaque López

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jefa de Servicio de Epidemiología. D.G. Salud Pública y Adicciones
Consejería de Salud, Región de Murcia.
Profesora Asociada Área Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Murcia.
Investigadora del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Miembro del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB-Arrixaca.

IC. Jesús Humberto Gómez Gómez

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Especialista en Medicina Interna.
Técnico de Salud Pública.
Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud.

IC. Natalia Cabrera Castro

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Médico del área IV de Salud del Servicio Murciano de Salud

IC. José Jesús Guillén Pérez

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jefe Servicio Salud Pública. Cartagena.
Profesor Asociado Área Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Murcia.
Investigador del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Miembro del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB-Arrixaca.

IC. Francisco Pacheco Martínez

Licenciatura en Farmacia
Director del Laboratorio Regional de Salud Pública.
D.G. Salud Pública y Adicciones
Consejería de Salud, Región de Murcia.

IC. José María Huerta Castaño

Doctor en biología.
Investigador del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Miembro del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB-Arrixaca

IC. Mónica Ballesta

Licenciatura en estadística.
Máster en Salud Pública por la Universidad de Murcia.
Técnico estadístico del Servicio de Epidemiología de la Consejería de Salud de la CARM.
Profesora Asociada en el Departamento de Psicología Básica y Metodología de la Facultad de Psicología. Universidad de Murcia
Miembro del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB-Arrixaca.



Asesores externos

1. Jordi Sunyer Deu

Catedrático en Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona
Coordinador del programa de investigación en salud respiratoria, contaminación atmosférica y desarrollo infantil del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y coordinador del programa de investigación Salud Infantil del Institut de Salut Global Barcelona (ISGlobal).

Director del proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA)

2. Montserrat González Estecha

Dra en Medicina, especialista en Análisis Clínico y Bioquímica.

Responsable de la Unidad Elementos Traza del Hospital San Carlos de Madrid.

Secretaria General de la Federación Europea de Sociedades de Elementos Traza y Minerales (FESTEM).

3. Beatriz Pérez Gómez

Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Jefa de Área de Análisis de Situación de salud. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III

Coordinadora del Grupo de Metales del Estudio Multicaso Control (MCC-Spain)

4. Antonio Juan García Fernández

Catedrático en el Área de Toxicología

Líder del Grupo de investigación de Toxicología de la Universidad de Murcia.

Vicerrector de Investigación

Universidad de Murcia

5. Carmen Navarro Sánchez

Doctora en Medicina.

Profesora Asociada Área Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Murcia.

Investigadora del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Miembro del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB-Arrixaca.

6. Stella Moreno Grau

Catedrática del área de Tecnologías del Medio Ambiente de la UPCT.

Aerobiología y toxicología ambiental. Departamento de Ingeniería Química y Ambiental. UPTC.

7. Diego Salmerón Martínez

Doctor en Matemáticas.

Profesor de la Universidad de Murcia.

Vicedecano de Estudiantes. Universidad de Murcia.



Investigador del CIBER de Epidemiología y Salud Pública.
Investigador IMIB-Arrixaca.

Referencias

1. García-Lorenzo ML, Marimón J, Navarro-Hervás MC, Pérez-Sirvent C, Martínez-Sánchez MJ, Molina-Ruiz J. Impact of acid mine drainages on surficial waters of an abandoned mining site. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2016;23(7):6014–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-5337-2>
2. García García C. Impacto y riesgo ambiental de los residuos minero-metalúrgicos de la sierra de Cartagena - La Unión (Murcia - España). Departamento de Ingeniería Minera, Geológica y Cartográfica. Universidad Politécnica de Cartagena; 2004.
3. Pérez-Sirvent C, Hernández-Pérez C, Martínez-Sánchez MJ, García-Lorenzo ML, Bech J. Geochemical characterisation of surface waters, topsoils and efflorescences in a historic metal-mining area in Spain. *J Soils Sediments* [Internet]. 2016;16(4):1238–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11368-015-1141-3>
4. Gutiérrez M, Mickus K, Camacho LM. Abandoned PbZn mining wastes and their mobility as proxy to toxicity: A review. *Sci Total Environ*. 2016;565:392–400.
5. López-Herranz A, Cutanda F, Esteban M, Pollán M, Calvo E, Pérez-Gómez B, et al. Cadmium levels in a representative sample of the Spanish adult population: The BIOAMBIENT.ES project. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2016;26(5):471–80.
6. Navarro Serrano I, Llorente Ballesteros MT, Sánchez Fernández Pacheco S, Izquierdo Álvarez S, López Colón JL. Total and speciated urinary arsenic levels in the Spanish population. *Sci Total Environ*. 2016;571:164–71.
7. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, Brown J. Children's Lead Exposure: A Multimedia Modeling Analysis to Guide Public Health Decision-Making. *Env Heal Perspect*. 2017;125(9):97009.
8. Oulhote Y, LeTertre A, Etchevers A, Le Bot B, Lucas J-P, Mandin C, et al. Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(6):743–50.
9. Schneider K, Schwarz MA, Lindtner O, Blume K, Heinemeyer G. Lead exposure from food: the German LEXUKon project. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2014;31(6):1052–63.
10. Fowler BA, Selene C-H, Chou J, Robert, Jones L, Dexter, et al. Chapter 28 - Arsenic. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* [Internet]. Fourth Edi. San Diego: Academic Press; 2015. p. 581–624. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444594532000287>
11. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M. Chapter 32 - Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* [Internet]. Fourth Edi. San Diego: Academic Press; 2015. p. 667–716. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444594532000329>
12. Skerfving S, Bergdahl IA. Chapter 43 - Lead. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* [Internet]. Fourth Edi. San Diego: Academic Press; 2015. p. 911–67. Available from:



<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444594532000433>

13. Ferrer Lorente B, Vitoria Miñana I DSJ. La alimentación del niño inmigrante. Riesgos y carencias nutricionales. *Acta Pediatr Esp* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 26];70(4):147–54. Available from: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/729-la-alimentación-del-niño-inmigrante-riesgos-y-carencias-nutricionales>
14. uba. GerES4_Report-Human biomonitoring. levels of selected substances in blood and urine of children in germany [Internet]. GerES4_Report-Human biomonitoring. levels of selected substances in blood and urine of children in germany. 2008. Available from: <papers2://publication/uuid/4BE0B1C0-CF27-42C2-AB2D-C8326E511635>
15. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans*. 2012;100(Pt C):11–465.
16. Larsson SC, Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2019 Feb 26];45(3):782–91. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyv086>
17. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1517–26.
18. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children’s intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):894–9.
19. Ballesta M, Salmerón D, Navarro C. Privación socioeconómica por zona básica de salud: municipios de Cartagena, La Unión, Lorca y Murcia. 2017.
20. Park D-U, Kim D-S, Yu S-D, Lee K-M, Ryu S-H, Kim S-G, et al. Blood levels of cadmium and lead in residents near abandoned metal mine areas in Korea. *Environ Monit Assess*. 2014;186(8):5209–20.
21. 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 Env Heal*. 2014;217(2–3):312–22.
22. Roca M, Sánchez A, Pérez R, Pardo O, Yusà V. Biomonitoring of 20 elements in urine of children. Levels and predictors of exposure. *Chemosphere* [Internet]. 2016;144:1698–705. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653515302046>
23. Gil F, Capitán-Vallvey LF, De Santiago E, Ballesta J, Pla A, Hernández AF, et al. Heavy metal concentrations in the general population of Andalusia, South of Spain: a comparison with the population within the area of influence of Aznalcóllar mine spill (SW Spain). *Sci Total Environ*. 2006;372(1):49–57.
24. Cañas AI, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, Mayor J, et al. Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: the BIOAMBIENT.ES project. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(4–5):452–9.
25. Gary L. Horowitz, MD, Sousan Altaie, PhD, James C. Boyd M et al. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. EP28-A3c. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. 2010.