

**SEGUIMENT D'UN GRUP DE DONES
EMBARASSADES I DELS FACTORS
AMBIENTALS QUE PUGUIN INFLUIR EN
L'ESTAT DE SALUT DELS FUTURS NADONS**



ÍNDEX	Pàgines
1. Introducció	3
2. Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL)	3
2.1. Què es el CREAL?	3
2.2. A què es dedica?	6
2.3. Programes de recerca	6
3. Estudis Epidemiològics	9
3.1. Epidemiologia	9
3.2. Classificació dels estudis epidemiològics	9
3.3. Tipus d'estudis	10
3.3.1. Estudi de prevalença	10
3.3.2. Estudis de casos i controls	10
3.3.3. Estudis de cohorts	11
3.3.4. Estudi longitudinal	12
4. Projecte HELIX	13
4.1. Objectius	13
4.2. Investigadors i coordinadors	14
4.3. Disseny i nivells d'estudi	14
5. Notícies de salut infantil	17
6. Estudi panell d'embarassades	19
6.1. Disseny de l'estudi	19
6.2. Objectius específics	19

7. Metodologia	20
7.1. Dones voluntàries	20
7.2. Monitoratge d'una setmana	21
7.3. Treball de camp: visites	22
8. Qüestionaris	23
8.1. Dades que es demanen	23
8.2. Buidat de la informació	25
8.3. Dades sociodemogràfiques	28
9. Seguiment	31
9.1. Protocol	31
9.2. Monitorització	32
9.3. Visites a la dona embarassada	35
9.4. Resultats mesures	38
10. Conclusions	39
11. Agraïments	41
12. Glossari	42
13. Bibliografia	46
Annex	48

1. INTRODUCCIÓ

Inicialment jo tenia interès per fer un treball de recerca relacionat amb el tema de les al·lèrgies, ja que jo mateixa en pateixo moltes i tenia interès per informar-me més sobre el tema perquè el trobava interessant i també perquè la informació obtinguda em serviria d'ajuda per a mi.

Vaig comentar-ho a la meva professora de Biologia, ella també ho va trobar interessant i seguidament va informar-me sobre un programa on jo podia enviar la meva sol·licitud, indicant el tema que volia fer pel meu treball de recerca i les meves raons per escollir-lo. En aquest programa van participar molts nois i noies de tota Catalunya amb la mateixa finalitat que jo: fer unes pràctiques en un centre de recerca relacionat amb el tema escollit. Juntament amb d'altres companys de curs vaig enviar una sol·licitud al "Programa de suport a la realització de Treballs de Recerca de Batxillerat en col·laboració amb personal investigador d'entitats de recerca", que va oferir el Departament d'Ensenyament de la Generalitat de Catalunya durant el curs 2013-14. De tots els centres que oferien vaig demanar el Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), doncs hi fan estudis d'al·lèrgies relacionats amb problemes ambientals.

Finalment em van comunicar que m'havien seleccionat pel centre escollit i de seguida vaig posar-me en contacte amb la persona que coordinava el programa en el CREAL, la Maribel Casas, investigadora postdoctoral. Vaig anar parlant per correu electrònic amb ella i va donar-me dia i hora per quedar amb un dels investigadors relacionats amb el tema de les al·lèrgies. La meva tutora i jo vam fer una trobada al CREAL amb la Maribel Casas i la Cyntia Manzano, investigadora predoctoral. Quan vam explicar a totes dues els objectius i l'enfocament que volíem donar al meu treball de recerca i les raons per les quals vaig agafar aquest tema, la investigadora no va dubtar un segon i va comentar-nos que estaven fent un estudi epidemiològic relacionat amb les al·lèrgies d'infants i el medi ambient, i que si jo volia, podria participar-hi. Finalment vaig acceptar i les persones que portaven aquest estudi també van estar d'acord en que jo col·laborés durant un temps amb ells.

L'estudi està emmarcat dins un projecte europeu anomenat "*The Human Early-Life Exposome* (HELIX): Noves eines per integrar exposicions ambientals en etapes primerenques de la vida i salut infantil". L'estudi consisteix en fer un seguiment de noies embarassades, en les que se'ls mesura el grau d'exposició a contaminants ambientals per a la salut així com la seva activitat física mitjançant l'ús de sensors, i el grau d'exposició a contaminants de l'aigua i de productes alimentaris, amb proves analítiques. També es recullen les dades sociodemogràfiques i de l'estil de vida de la noia embarassada mitjançant un qüestionari. Aquestes noies embarassades són reclutades a l'Hospital Clínic de Barcelona i són voluntàries. S'informa a les noies del projecte i si accepten participar-hi se'ls explica que tota la informació obtinguda només s'utilitzarà pel projecte.

Es feien dos períodes de seguiments: un durant la setmana 14-20d'estar embarassada, i l'altre, a la setmana 30-34d'embaràs. En els anys posteriors al part s'anirà fent un seguiment dels nadons i si aquests desenvolupen al·lèrgies o algun altre tipus de malaltia s'intentarà veure si hi ha algun tipus de correlació amb les dades obtingudes durant l'embaràs.

Vaig participar en el projecte durant dues setmanes i mitja del mes juliol, des del 16 fins al 31 de juliol, primer elaborant la informació dels qüestionaris de dades sociodemogràfiques i estil de vida de 20 embarassades, i després fent una visita a una dona embarassada a casa seva per posar els sensors i un altre dia per recollir les dades. La Cyntia em va ajudar a recollir i elaborar la informació de l'estudi i en Jeroen de Bont, tècnic del treball de camp del CREAL, em va acompanyar durant les visites a la dona embarassada.

Faré un glossari que recollirà aquelles paraules del meu treball que siguin més específiques. Això servirà per facilitar la comprensió del contingut. El glossari és un recull de paraules específiques de la matèria que estem tractant i que poden ser difícils d'entendre. Cada una d'aquestes paraules va acompanyada de la seva definició i al glossari estan col·locades per ordre alfabètic.



Figura 1. La salut de la mare i la del seu futur fill és l'objectiu principal de l'estudi del projecte HELIX

2. CENTRE DE RECERCA EN EPIDEMIOLOGIA AMBIENTAL (CREAL)

2.1. QUÈ ÉS EL CREAL?

El Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL) es va establir al desembre de 2005 com una iniciativa de la Generalitat de Catalunya (Departaments de Salut, Innovació, Universitats i Empresa, i Medi Ambient). Està vinculat al Parc de Salut MAR de Barcelona i a la Universitat Pompeu Fabra (UPF). A més, des de l'abril de 2013 el CREAL és un Institut Universitari adscrit a la UPF i forma part del CERCA (Centres de Recerca de Catalunya).

El CREAL té la missió de dur a terme una investigació epidemiològica d'alta qualitat sobre el medi ambient i la salut, així com proporcionar els coneixements científics pertinents per a l'acció de salut pública. De fet, tenen moltes proves que l'activitat industrial ha portat a l'escalfament global i que aquest posa en perill l'estabilitat de la vida al nostre planeta. Juntament amb el canvi climàtic, molts altres tipus de contaminació física i química afecten la nostra salut.

En l'actualitat, al CREAL son unes 120 persones treballant en 6 PROGRAMES de recerca diferents, que abasten una àmplia gamma d'exposicions ambientals (aigua, radiació i contaminació de l'aire) i els seus efectes sobre la salut (salut infantil, càncer i vies respiratòries). La recerca està liderada per científics sèniors i júniors. També participen altres membres com els científics postdoctorals, estadístics, estudiants predoctorals, tècnics i administradors.

2.2. A QUÈ ES DEDICA?

Programes de recerca

La recerca del CREAL es centra en 6 programes de recerca: Respiratori, Càncer, Salut infantil, Contaminació atmosfèrica, Contaminació de l'aigua i Radiacions. A més, hi ha altres projectes associats com són els de Bioestadística o els educacionals.

En línies generals, es tracta d'una investigació amb una finalitat molt pràctica, encaminada al desenvolupament de polítiques de protecció de la salut que permetin la disminució de les malalties i les discapacitats socials degudes a exposicions ambientals.

Compromís amb la salut pública

El CREAL es manté ferm en el paper de l'epidemiologia ambiental com una àrea científica de la salut pública i, com a tal, manifesta la voluntat i el compromís per col·laborar en els processos d'avaluació de riscos i la pràctica de la salut pública ambiental.

Tant en els països desenvolupats com en els que es troben en vies de desenvolupament, la salut pública ambiental encara afronta grans reptes per protegir les poblacions dels efectes d'agents físics, químics i biològics.

Aquests reptes s'aconseguiran mitjançant projectes de recerca competitiu, educació avançada i col·laboracions multidisciplinàries nacionals i internacionals.

2.3. PROGRAMES DE RECERCA

Al CREAL treballen en 6 programes de recerca: Càncer, Respiratori, Contaminació atmosfèrica, Contaminació de l'aigua, Radiacions i Salut infantil.

- **Càncer**

Els investigadors al CREAL tenen àmplia experiència en la investigació del càncer. El seu objectiu principal és identificar les causes ambientals i ocupacionals que poden

provocar càncer. Entre les principals exposicions examinades estan la desinfecció de l'aigua potable i altres subproductes de les radiacions ionitzants i no ionitzants.

- **Respiratori**

La línia de recerca sobre malalties respiratòries inclou l'estudi dels factors ambientals i laborals de malalties respiratòries en nens i adults incloent la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i l'asma, en projectes nacionals i internacionals. També s'encarrega de mesurar l'impacte de les malalties respiratòries així com els factors de la seva aparició i evolució.

- **Contaminació atmosfèrica**

La contaminació atmosfèrica és un dels riscos ambientals més freqüents, que afecten fins al 100% de la població des del naixement fins a la mort. L'objectiu principal és entendre la contribució de les fonts de contaminació atmosfèriques, en particular, el trànsit, en el desenvolupament de les patologies i deficiències funcionals en el sistema cardiorespiratori i el cervell.

- **Contaminació de l'aigua**

L'objectiu principal del programa és investigar la relació entre els contaminants de l'aigua, en particular, els subproductes de la desinfecció, i diversos efectes adversos per la salut com el càncer, les malalties respiratòries i trastorns reproductius. Els investigadors del CREAL tenen una reputació internacional en aquest camp i són líders importants en estudis internacionals.

- **Radiacions**

La radiació es classifica com ionitzant o no ionitzant en funció de si té o no té l'energia suficient per provocar canvis atòmics en la matèria per la qual passa. L'objectiu general del Programa de Radiació és entendre millor els riscos potencials associats a l'exposició a la radiació i contribuir a una millor comprensió dels processos pels quals la radiació afecta la fisiologia i la salut humana.

- **Salut infantil**

L'avaluació dels efectes dels contaminants ambientals en la salut dels nens està considerada prioritària a nivell internacional. La recerca del CREAL es centrarà en l'avaluació del creixement intrauterí i post natal incloent la maduració del sistema neuroconductual en nens i l'avaluació d'altres efectes reproductius.

Les principals exposicions avaluades seran la contaminació atmosfèrica, la contaminació de l'aigua amb subproductes de la cloració, l'exposició a agents organoclorats com PCB's, hexaclorobenzé i dioxines, metalls pesats, la contaminació dels ambients interiors i la nutrició.

Un dels projectes de recerca més importants d'aquest programa és INMA, un estudi sobre el paper dels contaminants ambientals durant l'embaràs i l'inici de la vida, i el seus efectes en el creixement i desenvolupament infantil.

El desenvolupament físic, social i intel·lectual dels infants des de la concepció fins a finals de l'adolescència requereix un ambient protegit i protector de la salut. L'augment de malalties està relacionat amb ambients no saludables. Les exposicions prenatales i al començament de la vida, incloent-hi la dieta, s'associen amb la salut infantil i el desenvolupament humà, i predisposa efectes posteriors en els adults.

L'estudi "*HELIX TheHuman Early-Life Exposome*" és un dels últims projectes europeus del programa de salut infantil.



Figura 2. Edifici del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), on està situat el Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL)



Figura 3. Logo del CREAL

3. ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS

3.1. EPIDEMIOLOGIA

L'epidemiologia és una ciència que s'utilitza en les diferents branques de la medicina com una eina per a l'estudi de diferents malalties o esdeveniments relacionats amb la salut, especialment quan es busca avaluar la repercussió d'aquests en l'àmbit de la població. Així, és possible trobar aplicacions de l'epidemiologia tant per definir els mecanismes de transmissió d'una malaltia infecciosa com per avaluar la resposta mèdica, en l'àmbit poblacional, del desenvolupament de resistència als diferents tractaments.

Els estudis epidemiològics són el conjunt d'activitats intel·lectuals i experimentals realitzades de manera sistemàtica amb l'objecte de generar coneixements sobre les causes que originen les malalties humanes.

Els objectius dels estudis epidemiològics són establir la relació entre les causes de la malaltia i l'influència d'aquestes sobre l'aparició de la malaltia.

3.2. CLASSIFICACIÓ DELS ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS

Existeixen nombroses classificacions.

Segons la temporalitat

- **Estudi retrospectiu:** és un estudi longitudinal en el temps que s'analitza en el present, però amb dades del passat. El seu inici és posterior als fets estudiats.
- **Estudi transversal:** és un estudi que es realitza amb les dades obtingudes en un moment puntual com l'estudi de prevalença.
- **Estudi prospectiu:** és un estudi longitudinal en el temps que es dissenya i comença a realitzar-se en el present, però les dades s'analitzen transcorregut un determinat temps, en el futur.

Segons el tipus de resultat que s'obtingui en l'estudi

- **Estudi descriptiu:** són aquells que estudien situacions que ocorren en condicions naturals, més que aquells que es basen en situacions experimentals. Són estudis dissenyats per descriure la distribució de les variables, sense considerar les hipòtesis causals o d'un altre tipus.
- **Estudi analític**

Segons si existeix intervenció de l'investigador els estudis analítics es classifiquen en:

1. **Estudi observacional:** L'investigador no intervé. Es limita a observar i descriure la realitat. Exemples són l'estudi cas-control, estudi de cohorts i l'estudi de la prevalença.
2. **Estudi d'intervenció:** L'investigador introdueix variables en l'estudi, intervenint en la realitat. Depenen de si els participants són escollits a l'atzar (aleatorització) o no.
3. **Estudis gairebé experimentals:** Són estudis en què hi ha intervenció però els subjectes participants no són aleatoris.
4. **Estudis experimentals:** Els subjectes participants han estat inclosos de forma aleatòria (assaig clínic, assaig comunitari, o assaig de laboratori).

Segons la unitat d'estudi

- **Estudi ecològic o de correlació:** La unitat d'estudi és la població.
- **Estudis en què els individus són les unitats de l'estudi:** Comunicació d'un cas, estudi de sèrie de casos, estudi transversal, estudi longitudinal.

Segons la forma de recollida de dades

- **Estudis en paper**
- **Estudis amb recollida electrònica (majoritàriament *online*)**

3.3. TIPUS D'ESTUDIS

A continuació es descriuen alguns dels tipus d'estudis epidemiològics mencionats en la classificació.

3.3.1. Estudi de prevalença

Estudi on es busca conèixer tots els casos de persones amb una certa condició en un moment donat, sense importar per quant temps mantindran aquesta característica ni tampoc quan la van adquirir.

3.3.2. Estudis de casos i controls

Estudi comparatiu i longitudinal que permet avaluar la participació d'un factor d'exposició, o presumpte risc, en l'aparició d'una característica determinada (malaltia o estat de salut). Aquesta avaluació es realitza comparant el grau d'intensitat i freqüència amb què un primer grup (que posseeix la característica en l'estudi) ha estat exposat a un factor específic, en relació amb un segon grup (que no posseeix la característica). Al primer grup se l'hi denomina grup de casos, i al segon, grup de controls o testimonis.

3.3.3. Estudis de cohorts

Disseny

El disseny d'un estudi de cohorts que tria individus que tinguin factors en comú. Hi haurà algunes persones que estiguin altament exposades als factors que s'estudien i altres que no i es compara els efectes sobre la seva salut. Aquests dos grups d'individus o cohorts són seguits al llarg del temps fins que desenvolupin la malaltia o estat de salut que s'estudia.

Objectiu

Per avaluar si l'exposició a un factor està associada a un determinat estat de salut es compara la incidència del esdeveniment en les dues cohorts (exposats i no exposats) al llarg d'un temps . En determinats casos, l'exposició a un factor és variable al llarg del temps. Quan això passa, una persona pot estar exposada durant un període per després deixar d'estar-ho o viceversa.

Mètode

El mètode per analitzar correctament aquesta exposició consisteix a dividir el "temps " d'aquesta persona durant la seva permanència en l'estudi, assignant part del temps a la cohort d'exposats i part a la de no exposats introduint així el concepte de persona – temps.

Diferents tipus de cohorts

Existeixen cohorts de molt diversos orígens. Una cohort pot representar des d'una mostra de la població general en un lloc determinat geogràficament a un grup de treballadors pertanyents a una indústria o un grup de pacients sotmesos a una exposició.

Algunes cohorts seleccionen individus dels que s'espera un alt grau de col·laboració per minimitzar les pèrdues i augmentar la qualitat de les dades recollides. És el cas de la cohort de voluntaris de la Societat Americana del Càncer. Existeixen cohorts que van ser establertes fa anys i que mantenen un seguiment regular dels seus membres. Encara que en el seu dia van ser dissenyades per a un estudi concret, normalment amb el pas del temps els seus usos es van ampliant i arriben a ser una valuosa font de dades per a múltiples malalties.

3.3.4. Estudi longitudinal

Estudi que implica l'existència de mesures repetides (més de dos) al llarg d'un seguiment. Les particularitats d'aquest tipus de disseny fa que s'hagi de prestar atenció especial al control de qualitat durant la seva execució, als abandonaments durant el seguiment, i a les dades perdudes en algunes de les mesures. L'anàlisi ha de tenir en compte les mesures repetides i això és el que confereix finalment a un estudi de caràcter longitudinal.

El projecte HELIX és un estudi epidemiològic de cohorts i prospectiu (per malalties futures dels nadons), i amb recollida de dades tant en paper (qüestionaris) com digital (sensors).

4. PROJECTE HELIX

4.1. OBJECTIUS

El projecte HELIX va ser finançat per la comissió europea al 2012 i està previst finalitzar l'estudi el març de 2017. El CREAL lidera aquest projecte europeu, un projecte basat en l'estudi de múltiples riscos ambientals per la salut infantil. Aquest projecte engloba 13 institucions de vuit països Europeus, incloent dues PYME' si sis estudis de cohorts de naixements (veure capítol 3.2.3) de França, Grècia, Lituània, Noruega, Espanya i el Regne Unit.

El projecte HELIX utilitza eines i mètodes innovadors per a caracteritzar l'exposició infantil a una ampla gamma de riscos ambientals, i integrar i vincular aquests amb el creixement, l'obesitat, el desenvolupament neurològic i el sistema immunològic, desenvolupant així un enfocament d'estudi basat en la vida primerenca.

El projecte està coordinat per la Dra Martine Vrijheid del CREAL. Durant els propers 4 anys i mig, els investigadors estudiaran l'*exposoma* concepte creat per abastar la totalitat de les exposicions ambientals a les que estan exposats els humans des de la seva concepció), combinant tots els riscos ambientals als qual estan exposats mares i nens, i la seva relació amb la salut infantil. Per a mesurar l'*exposoma*, s'utilitzarà eines com els telèfons mòbils (*smartphones*) i marcadors biològics, com mostra de sang i orina.

Els *smartphones*, equipats amb un GPS i sensors ambientals, seran utilitzats per controlar els riscos potencials (la contaminació atmosfèrica, la radiació ultraviolada, l'activitat física i el soroll) als quals els participants de l'estudi estan exposats. Es mesuraran els biomarcadors d'exposicions a productes químics, amb les tècniques de laboratori més avançades, incloent els contaminants presents en els aliments, en els productes de consum i en l'aigua. El projecte utilitzarà les dades de 32.000 mares i els seus fills per caracteritzar l'*exposoma* del que serà l'estudi d'investigació més gran fet fins al moment en aquesta àrea.

L'objectiu del projecte HELIX és construir un *exposoma* per a les primeres etapes de la vida. L'embaràs i els primers anys de vida són reconeguts per ser els períodes de més

alta susceptibilitat als danys de les exposicions ambientals que poden tenir conseqüències al llarg de la vida. Martine Vrijheid, coordinadora d'HELIX, diu: "Una millor comprensió dels riscos ambientals en els primers anys de vida pot proporcionar eines molt eficaces per a la prevenció de la malaltia". I afegeix: "Els resultats d'aquest projecte ens ajudaran a comprendre millor com els diferents tipus d'exposicions es combinen i poden influir en el desenvolupament de malalties"

4.2. INVESTIGADORS I COORDINADORS

- Coordinadora HELIX- Martine Vrijheid
- Coordinadora del panell d'estudi del embaràs i el treball de camp- Cyntia Manzano
- Tècnic de treball de camp- Jeroen de Bont
- Extracció i anàlisi de la sang- Marta Ramos
- Coordinador subcohort d'Espanya- Oliver Robinson
- Coordinador dels telèfons mòbils i de la contaminació de l'aire- David Donaire

4.3. DISSENY I NIVELLS D'ESTUDI

El projecte utilitza un disseny d'estudi a diversos nivells, basat en diferents poblacions d'estudi amb les que s'obtenen diferents nivells de recollida de dades.

- 1. Una cohort total de 32.000 parelles mare-fill** provinents de les siscohorts dels països implicats i que serà la base de les dades existents, a partir d'estudis que van començar fa uns 10 anys. A Espanya s'utilitzaran les dades del projecte INMA de 7 cohorts de naixements (veure capítol 2.2). N'hi ha una cohort per cada país implicat en l'estudi i que tenen en comú que en l'actualitat els fills tenen 6-7 anys, però amb l'inconvenient de què cada país tenia un protocol propi de seguiment de les embarassades. D'aquesta població d'estudi s'utilitzaran les dades ja existents tant d'exposició com de biomarcadors. A

més, els models d'exposició a l'aire lliure que l'HELIX desenvoluparà per la contaminació de l'aire, el soroll, els espais verds i la radiació ultraviolada s'aplicaran a la totalitat d'aquestes cohorts.

- 2. Una subcohort HELIX de 1.200 parelles mare-fill**, que ha estat extreta de la cohort total de 32.000 parelles mare-fill, seleccionant 200 parelles de cada una de les sis cohorts. A aquesta subcohort se li farà un nou seguiment que serà totalment caracteritzat per l'*exposoma*, amb els biomarcadors d'exposició, i incloent l'embaràs i el període primerenc de vida.

- 3. Variabilitat de l'*exposoma* en el panell d'estudi**. Es realitzaran aquests estudis en 150 nens de 6-7 anys de les cohorts ja estudiades (n = 150 de 5 cohorts, 30 nens de cada país) i en dones embarassades no pertanyents a les cohorts (n = 150 voluntàries de 3 països), per tal de cobrir tant els períodes prenatal com neonatal. En els nens la variabilitat es tractarà amb models estadístics per extraure conclusions extrapolables. Per a poder recrear les condicions dels antics embarassos dels 150 nens es crearà un panell nou d'embarassades amb el qual es recopilarà informació molt detallada amb els biomarcadors d'exposició i nous biomarcadors, amb els comportaments individuals (com la dieta i l'activitat física) i les dades de validació per extrapolar a la resta de cohorts.

- 4. Impactes en la salut de la població europea** utilitzant els nivells d'exposició i les relacions dosi-resposta del projecte HELIX, juntament amb les dades de dosi-resposta i estimacions de l'indiar a partir de dades bibliogràfiques, i les dades de prevalença dels registres europeus i de les cohorts de naixement (de més de 300.000 parelles mare-fill).

DISSENY DE L'ESTUDI

1. Cohort Total

N= 32.000 mares de 6 cohorts

Dades existents:

- Exposicions
- Fenotips
- Factors socials, dietes...
- Nou model espacial per les exposicions exteriors

Dades existents i exposicions exteriors

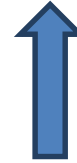


2. Subcohorts HELIX

N= 1200 mares de 6 cohorts

- Exposició dels biomarcadors
- Models d'exposició
- Biomarcadors
- Dietes, factors socials, comportaments...
- Fenotips harmonitzats

Incerteses, variabilitat temporal, comportament, validació, dosi interna



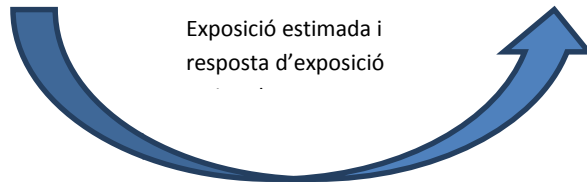
3.a. Estudi als nens/es

- 150 nens de 5 cohorts
- Biomarcadors de repetició
- Telèfons mòbils
- Sensors d'exposició
- Seguiment diari (dietes, hàbits)

3.b. Estudi a les mares embarassades

- 150 dones voluntàries de 3 països
- Biomarcadors de repetició
- Telèfons mòbils
- Sensors d'exposició
- Seguiment diari (dietes, hàbits...)

Exposició estimada i resposta d'exposició



4. Avaluació de l'impacte en salut (*European-wide data*)

- Dades de més de 300000 parelles mare-fil
- Malalties estimades
- Predicció de riscos individuals

5. NOTÍCIES SALUT INFANTIL

En la pàgina d'inici del web del CREAL (<http://www.creal.cat/>) s'informa sobre diferents notícies relacionades amb els estudis que es duen a terme al centre. A continuació es destaquen algunes notícies dels últims mesos relacionades amb la contaminació i la salut infantil, i per tant relacionades amb el projecte HELIX.

La contaminació de l'aire durant l'embaràs s'associa a un retard psicomotor en la infància.

Del 28 de juliol de 2014. Estudi publicat a la revista *Epidemiology* (2014 Jul 16).

Els investigadors van analitzar dades de sis estudis de cohorts de naixement europeus d'Alemanya, Espanya, França, Grècia, Itàlia i Països Baixos. Aquests estudis van reclutar parelles de mare i fill entre 1997 i 2008. Es van mesurar els nivells de contaminació de l'aire, entre 2008 i 2011.

Els investigadors van avaluar el desenvolupament psicomotor, així com el desenvolupament cognitiu general i del llenguatge de gairebé 9.500 nens i nenes d'entre un i sis anys d'edat. I van observar que la contaminació de l'aire durant l'embaràs s'associava negativament amb el desenvolupament psicomotor, que disminuïa de forma global 0,68 punts per cada increment de 10 µg/m³ de NO₂. No obstant això, no es va trobar associació entre l'exposició a la contaminació de l'aire durant l'embaràs i el desenvolupament cognitiu general i del llenguatge.

Com afecten els factors mediambientals al desenvolupament del cervell dels nens i adolescents?

Del 13 d'octubre de 2014. Convocatòria de premsa.

Els dies 16 i 17 d'octubre, neurocientífics, neuròlegs, neuropsicòlegs, psiquiatres i neuroepidemiòlegs es reuniran a CosmoCaixa Barcelona, convocats per *B-Debate*, una iniciativa de BIOCAT i de l'Obra Social "la Caixa". Aquesta edició està liderada pel Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL).

L'aire que respirem, la contaminació atmosfèrica, la qualitat de l'aigua, l'alimentació, els químics industrials i el consum d'alcohol són alguns dels factors ambientals que repercuteixen sobre la salut de les persones. En les etapes primerenques de la vida, des de la gestació fins a la adolescència, els elements adversos de l'ambient poden tenir conseqüències negatives en el desenvolupament cerebral dels joves.

L'exposició a la contaminació del trànsit durant l'embaràs pot danyar els pulmons dels nens

Del 21 d'octubre de 2014. Nota de premsa de la revista *Thorax (British Thoracic Society)*. Revista internacional de professionals de la salut en tots els aspectes de la medicina respiratòria.

L'exposició a la contaminació durant el segon trimestre de l'embaràs augmenta el risc de dany als pulmons dels fills. De les 1.295 dones que van participar en l'estudi a principis de l'embaràs, els investigadors van obtenir dades tant sobre l'exposició a la contaminació de l'aire de les mares com de l'avaluació de la funció pulmonar dels fills durant 4,5 anys. El risc per als nens de les mares que durant el segon trimestre de l'embaràs viuen en una àrea amb molt de trànsit i contaminació de NO₂ va ser de 30% més alt que els de les zones menys contaminades.

L'exposició a baixos nivells de bifenils policlorats (PCBs) durant l'embaràs pot afectar el creixement fetal

Del 16 de desembre de 2014

Investigadors del CREAL acaben de publicar a la revista *Environment International* que els bifenils policlorats (PCBs), que bàsicament es troben al peix i marisc, derivats làctics i als olis i greixos, poden afectar el pes dels nadons en néixer.

Concretament, els investigadors han observat que la reducció de pes mitjà al néixer degut a l'exposició al PCB-153 és d'uns 200 grams i que aquesta associació segueix una relació lineal, és a dir, a major exposició a PCB-153 durant l'embaràs major reducció de pes al néixer, observant efectes fins i tot a dosis baixes de PCBs.

També s'ha comprovat que la reducció de pes més elevada es dona entre els nens de mares no caucàsiques o de mares que van fumar durant l'embaràs. Maribel Casas, investigadora del CREAL i autora de l'article, destaca que "el grup més susceptible als efectes dels PCBs són les nenes de mares que van fumar durant l'embaràs".



6. ESTUDI PANELL D'EMBARASSADES

6.1. DISSENY DE L'ESTUDI

L'objectiu general del projecte HELIX és obtenir les dades d'exposició completes en dones embarassades per caracteritzar la variabilitat temporal i els comportaments individuals que influeixen en l'exposició. Aquests són aspectes molt innovadors en l'avaluació de l'exposició dels productes químics, que requereixen nous mètodes d'estudi (per exemple, els estudis de panell amb mostreig de repetició i eines noves (com la llum i sensors personals convenients).

El panell d'embarassades és un estudi de cohorts que escull dones que tenen dos factors en comú: estar embarassades i ser ateses a La Maternitat. Després se'ls mesura l'exposició a determinats factors ambientals i se'ls assigna a cadascuna d'elles el seu grau d'exposició. Hi haurà dones del panell que tindran un grau d'exposició alt i altres que no tant. Després es compara un efecte en la salut dels nadons entre els dos grups de dones i es busca què és el que tenen en comú o de diferent, per poder correlacionar-ho i associar-ho al problema de salut.

6.2.OBJECTIUS ESPECÍFICS

- a) Avaluar la variabilitat dels biomarcadors d'exposició no persistents en dones embarassades (en particular, dins i entre les persones, els dies i els països), i avaluar les causes d'aquesta variabilitat (sociodemogràfiques, dieta, estil de vida, l'estrès i altres factors de comportament).
- b) Caracteritzar el grau d'error de l'exposició a biomarcadors en les mostres d'embaràs arxivats, i avaluar l'efecte d'aquests errors de classificació en la relació dosi-resposta (per exemple, entre els contaminants no persistents i els resultats de l'embaràs).
- c) Obtenir mesures personals de l'activitat física i la mobilitat, per tal d'estimar les taxes i temps d'inhalació a l'aire lliure.

- d) Obtenir mesures personals de la contaminació de l'aire i de RUV, amb l'ús de sensors d'exposició. Aquesta informació, en combinació amb les dades sobre els principals determinants de l'exposició, s'utilitzarà per validar models d'exposició a les cohorts HELIX més grans.
- e) Aplicar un model farmacocinètic per caracteritzar l'exposició al di-2-etilhexil ftalat (DEHP).
- f) Avaluar la variabilitat temporal de curt termini dels marcadors de la metabolòmica en l'orina.
- g) Per avaluar la variabilitat temporal de la metabolòmica, la proteòmica, la metilació de l'ADN i marcadors d'ARN a la sang.

7.METODOLOGIA

7.1. DONES VOLUNTÀRIES

El mes de març de 2014 es va iniciar un grup d'estudi de dones embarassades i ja s'ha fet el seguiment complet de 22 dones. El reclutament va ser a l'Hospital Clínic de Barcelona i normalment les dones que s'ofereixen a col·laborar són d'un nivell socio-econòmic mitjà-alt, amb estudis universitaris, i d'edat avançada. L'origen ètnic, el nivell d'estudis i l'edat semblen ser determinants en la tria. Les dones reben una compensació econòmica a canvi de la seva col·laboració.

Normativa per ser voluntària

- Ser major d'edat, és a dir, tenir o superar els 18 anys.
- Viure a l'àrea d'estudi i no plantejar-te canviar de casa fins als resultats finals.
- Parlar i escriure el català.
- Estar només embarassada d'un únic nadó (no s'admet participar a noies embarassades de bessons).
- Poder fer la primera visita abans d'acabar la setmana 20 de gestació.

7.2. MONITORATGE D'UNA SETMANA

A les embarassades se'ls fa un seguiment durant 2 setmanes diferents del seu embaràs on es prenen mesures de l'activitat física i de diferents factors ambientals de l'entorn. També se'ls fan analítiques de sang i d'orina, i es prenen dades de les seves ecografies, embaràs i part.

Dia 0: Entrega de materials

Dies 1 a 7: Període de monitoratge

- Mòbil: amb aplicació *Expoapp* (mesura l'activitat física)
- *Actigraph* (validació de dades)
- GPS (dades de posició)
- Sensor d'UV (dades de radiacions ultraviolades)
- Analítiques d'orina
- Diaris (on descriuen els horaris de les seves activitats, hàbits diaris, etc)
- Sensors de NO₂ i VOC₅: mesuren dos paràmetres de contaminació atmosfèrica, NO₂ (diòxid de nitrogen) i VOC₅ (compostos orgànics volàtils)

S'acompanya d'un qüestionari, que han de completar les embarassades, on es demanen dades sociodemogràfiques, dades personals, com es la seva dieta, ritmes de son, i característiques de la llar, com els productes de neteja etc. El dia 7 es fa el monitoratge atmosfèric amb els sensors personals de contaminació atmosfèrica i bombes d'aire.

Dia 8: Es procedeix a la recollida dels materials i es fan mesures de la tensió arterial, el pes i l'altura, extraccions de mostres de sang per fer analítiques, i es recullen els qüestionaris complets.

7.3. TREBALL DE CAMP: VISITES

Per cada dona embarassada hi ha 3 dies de visita en una setmana d'estudi:

- La primera visita (dia 0) es fa a casa de la dona. Consisteix en una entrevista de caire personal, només amb l'embarassada i la persona responsable de l'estudi, i es completa el qüestionari.
- La segona visita (dia 7) consisteix en l'estudi de la qualitat de l'aire durant 24h. Dels llocs per on es desplacen les dones, amb uns sensors de contaminació atmosfèrica col·locats dins una motxilla, i dins l'habitatge amb bombes d'aire.
- La tercera visita (dia 8) la dona embarassada ha d'anar al PRBB on se li fan diferents proves i entrega el qüestionari complet.

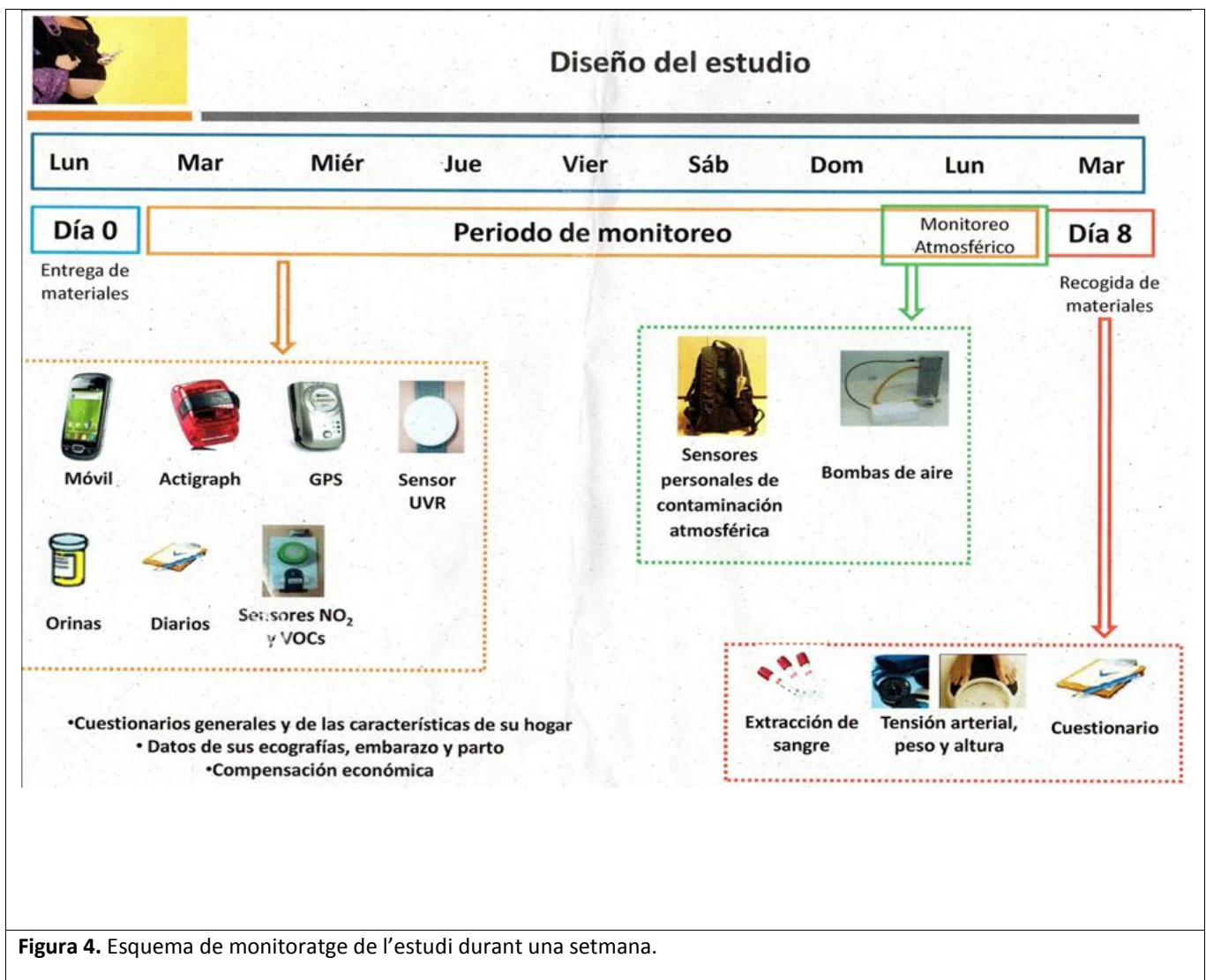


Figura 4. Esquema de monitoratge de l'estudi durant una setmana.

8. QÜESTIONARIS

8.1. DADES QUE ES DEMANEN

El model de qüestionari que es passa a les dones embarassades per a què el complimentin es troba a l'annex i és una eina de treball no pública. Consta de diferents tipus de qüestions: tipus test, de resposta oberta o tancada, d'altres per complimentar, o d'altres de taula de respostes. És molt extens i complet, ocupant un total de 26 pàgines (veure Annex).

A partir dels qüestionaris complimentats per 20 embarassades vaig extreure informació dels 7 grans grups de dades que es demanaven: dades sociodemogràfiques de la mare i el pare, soroll, qualitat de la son, cuina, neteja, sentiments de la dona i tabac. Cada gran grup englobava moltes preguntes, però només en vaig treballar algunes, sobretot les tipus test o de resposta curta, i les que creïem més interessants pel meu treball. Llavors a cada resposta li vaig assignar un número perquè després a l'hora de fer les taules i els gràfics ho tingués tot ordenat i fos més fàcil d'entendre.

Les respostes del qüestionari que vaig treballar són les següents:

Dades Sociodemogràfiques

- **1. País d'origen:**
1-Espanya
0-No Espanya
- **3. Estat civil:**
1-Casada
2-Conyuges/parella de fet
3-Viuda
4-Divorciada/Separada
5-Soltera

Soroll

- **16. Tràfic del carrer:**
0-Mai
1-Gairabé mai
2-A vegades
3-Bastantsovint
4-Molt sovint

- **17.Veïns:**
0-Mai
1-Gairabé Mai
2-A vegades
3-Bastante sovint
4-Molt sovint

Qualitat de la son

- **22.Es queda dormida als 20 minuts després d'anar a dormir:**
0-Mai (Menys d'una vegada per setmana)
1-Rares vegades(1 dia a la setmana)
2-A vegades(2-4 dies a la setmana)
3-Sovint(5-6 dies a la setmana)
4-Sempre(7 dies a la setmana)
- **24.Es desperta més de una vegada per la nit:**
0-Mai (Menys d'una vegada per setmana)
1-Rares vegades(1 dia a la setmana)
2-A vegades(2-4 dies a la setmana)
3-Sovint(5-6 dies a la setmana)
4-Sempre(7 dies a la setmana)

Cuina i Calefacció

- **28.Quan cuina, utilitza l'extractor?**
0-Mai
1-A vegades
2-Sempre
- **29. Quin tipus de forn té?**
1-Gas natural
2-Gas butà
3-Gas propà
4-Elèctric
5-Carbó
6-Lenya
7-Altres

Neteja

- **36. Lleixiu**
0-Mai
1-Menys d'una vegada per setmana
2-D'una a tres vegades per setmana
3-De 4-7 vegades per setmana
9-No ho sé
- **46. Esprainetejavidres(finestres, miralls)**
0-Mai
1-Menys d' una vegada per setmana
2-D'una a tres vegades per setmana
3-De 4-7 vegades per setmana
9-No ho sé

Sentiments de la dona

- **51. Segura**
0-Mai
1-Gairabémai
2-A vegades
3-Bastant sovint
4-Moltsovint
- **52. Les coses van com vostè vol**
0-Mai
1-GairabéMai
2-A vegades
3-Bastant sovint
4-Molt sovint

Tabac

- **54. Alguna vegada ha fumat en la seva vida?**
1-Sí
0-No
- **55. Quines de les següents opcions descriu millor el seu consum de tabac?**
0-No fumadora i mai ha fumat
1-No fumadora, però anteriorment fumava encara que no diàriament
2-No fumadora, però anteriorment fumava diàriament
3-Fumadora però no diàriament
4-Fumadora diària

8.2. BUIDAT DE LA INFORMACIÓ

La part de buidatge d'informació dels qüestionaris la vaig fer amb l'ajuda de la Cyntia Manzano. Durant les últimes setmanes de juliol de 2014 fins al dia 31 el Departament de Recursos Humans em van fer una targeta com a col·laboradora del CREAL i anava allà per fer el buidatge d'informació del qüestionari. La Cyntia em va ensenyar com a partir de la informació obtinguda podia fer unes taules i uns gràfics. Vaig estar treballant a la mateixa sala on estaven algunes persones que formaven part de l'equip de recerca i allí vaig fer tota la part de les taules i els gràfics.

A partir dels qüestionaris completats anava extraient la informació d'ells a una llibreta assignant a cada resposta un número. Després tots aquells números els ficava a una taula del Excel, on cada número tenia correspondència amb una resposta, i una vegada completada la taula feia al gràfic.

A les taules següents queda exposat part del buidat d'informació, ja que no poso taules dels apartats de neteja, sentiments de la dona i tabac. Les tinc en una taula general de dades però com només estan en format numèric són poc entenedores.

En les taules la primera columna s'anomena identificador. Els identificadors (ID) són símbols lèxics que nomenen entitats. Com que tota la informació dels qüestionaris és privada, doncs a cada persona se li assigna un codi. Llavors a l'hora de completar el qüestionari les dones el fan posant el codi i no el nom de la voluntària. Els números del 001 al 020 corresponen a 20 dones embarassades i 2a vol dir que van fer el qüestionari a la segona setmana del seguiment.

Taula 1. Dades sociodemogràfiques de la mare						
Identificador	país d'origen mare	temps (anys) a la ciutat actual	estat civil	amb qui viu?	estudis de la mare	situació laboral de la mare
001-2a	Espanya	15	Casada	Pare del nen	Universitaris	Empleada
002-2a	Espanya	31	Parella de fet	Pare del nen	Universitaris	Empleada
003-2a	Espanya	15	Parella de fet	Pare del nen	Universitaris	Empleada
004-2a	Espanya	28	Parella de fet	Pare del nen	Secundaris	Empleada
005-2a	Espanya	38	Parella de fet	Altres	Universitaris	Empleada
006-2a	Espanya	32	Parella de fet	Pare del nen	Universitaris	Empleada
007-2a	No Espanya	3	Parella de fet	Pare del nen	Universitaris	Empleada
008-2a	Espanya	6	Soltera	Pare del nen	Universitaris	Empleada
009-2a	No Espanya	10	Soltera	Pare del nen	Primaris o cap	Empleada
010-2a	Espanya	34	Casada	Pare del nen	Universitaris	Empleada
011-2a	Espanya	27	Soltera	Pare del nen	Universitaris	Empleada
012-2a	No Espanya	8	Parella de fet	Pare del nen	Secundaris	Desempleada
013-2a	Espanya	31	Soltera	Pare del nen	Universitaris	Empleada
014-2a	Espanya	32	Casada	Pare del nen	Secundaris	Empleada
015-2a	Espanya	30	Soltera	Pare del nen	Universitaris	Desempleada
016-2a	No Espanya	1	Soltera	Sense la parella	Secundaris	Desempleada
017-2a	No Espanya	3	Casada	Pare del nen	Universitaris	Empleada
018-2a	Espanya	41	Soltera	Pare del nen	Universitaris	Empleada
019-2a	Espanya	31	Casada	Pare del nen	Universitaris	Empleada
020-2a	Espanya	6	Casada	Pare del nen	Universitaris	Empleada

Taula 2. Dades sociodemogràfiques del pare

identificador	años del padre	país de origen padre	altura del padre	peso del padre	estudios del padre	situación laboral del padre
001-2a	32	No Espanya	1,69	70	Secundaris	Desempleat
002-2a	33	Espanya	1,74	70	Primaris o cap	Desempleat
003-2a	37	Espanya	1,75	77	Universitaris	Desempleat
004-2a	31	Espanya	1,8	79	Secundaris	Desempleat
005-2a	.	No Espanya	1,96	85	Universitaris	Estudiant
006-2a	45	Espanya	1,72	71	Universitaris	Empleat
007-2a	32	No Espanya	1,78	72	Universitaris	Empleat
008-2a	33	Espanya	1,75	65	Universitaris	Empleat
009-2a	.	No Espanya	175	70	Primaris o cap	Empleat
010-2a	.	Espanya	.	.	Universitaris	Empleat
011-2a	33	Espanya	1,72	73	Universitaris	Empleat
012-2a	37	Espanya	1,75	73	Universitaris	Empleat
013-2a	32	Espanya	1,92	80	Universitaris	Empleat
014-2a	33	Espanya	1,8	75	Secundaris	Empleat
015-2a	32	No Espanya	1,62	60	Universitaris	Empleat
016-2a	45	Espanya	1,75	77	Primaris o cap	Empleat
017-2a	30	No Espanya	1,72	73	Universitaris	Empleat
018-2a	44	Espanya	1,8	87	Secundaris	Empleat
019-2a	32	Espanya	1,88	85	Universitaris	Empleat
020-2a	31	No Espanya	1,69	65	Universitaris	Empleat

Taula 3. molestia del soroll

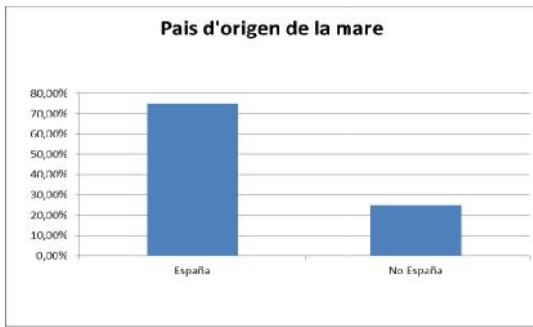
Identificador	durmiendo	otras actividades	otra gente en la casa	la gente de la calle	tráfico de la calle	vecinos	bares, pubs, discotecas	talleres	obras(públicas y/o privadas)	otros
001-2a	Mai	Mai	A vegades	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Mai	Mai	.
002-2a	Mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	Gairabé mai	Mai	Mai	A vegades	.
003-2a	Mai	.	Gairabé mai	Mai	Mai	A vegades	Mai	Mai	Mai	.
004-2a	Mai	.	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	Mai	Mai	Gairabé mai	.
005-2a	Mai	Mai	Mai	Mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Mai	Mai	.
006-2a	Mai	Mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Mai	A vegades	.
007-2a	Gairabé mai	.	Mai	Mai	Mai	A vegades	Mai	Mai	Mai	.
008-2a	Mai	Mai	Gairabé mai	Mai	Mai	A vegades	Mai	Mai	Gairabé mai	Molt sovint
009-2a	Gairabé mai	.	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	Mai	Mai	Mai	Mai	.
010-2a	Gairabé mai	.	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	Gairabé mai	Mai	A vegades	.
011-2a	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	.
012-2a	A vegades	Mai	Mai	Bastant	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Mai	Mai
013-2a	A vegades	Gairabé mai	Mai	Mai	A vegades	Mai	Mai	Mai	Mai	Mai
014-2a	Gairabé mai	.	A vegades	Gairabé mai	Mai	A vegades	Gairabé mai	A vegades	A vegades	.
015-2a	A vegades	Bastant	Gairabé mai	Bastant	A vegades	Gairabé mai	Mai	Mai	Gairabé mai	.
016-2a	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	Mai	Mai	A vegades	Mai	Mai	Mai	.
017-2a	Gairabé mai	Mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	A vegades	A vegades	.
018-2a	Mai	Mai	Mai	Mai	Gairabé mai	A vegades	Mai	Mai	Mai	Mai
019-2a	Mai	.	Mai	Mai	Mai	Mai	Mai	Mai	Mai	.
020-2a	Mai	A vegades	Gairabé mai	Gairabé mai	A vegades	Gairabé mai	Mai	Mai	Gairabé mai	.

Taula 4. Son					
identificador	se queda dormida a los 20 min de acostarse	se despierta una vez durante la noche	se despierta más de una vez por la noche	se siente cansada durante el día	duerme la siesta durante el día
001-2a	Sempre	Sempre	Sempre	A vegades	Mai
002-2a	Sempre	Algun cop	Mai	Mai	Sovint
003-2a	A vegades	A vegades	Sovint	A vegades	Algun cop
004-2a	Sempre	Sovint	A vegades	A vegades	Algun cop
005-2a	Sempre	Algun cop	Mai	Mai	Algun cop
006-2a	Sempre	Algun cop	Mai	Mai	Mai
007-2a	Sovint	Sempre	Sempre	A vegades	Mai
008-2a	Sempre	A vegades	A vegades	A vegades	Algun cop
009-2a	Sovint	Sempre	Sovint	Sovint	A vegades
010-2a	Sempre	Mai	Mai	Mai	Algun cop
011-2a	Sempre	Algun cop	Mai	Algun cop	Mai
012-2a	A vegades	Algun cop	Sovint	A vegades	Algun cop
013-2a	Sovint	Algun cop	Algun cop	Algun cop	Algun cop
014-2a	Sovint	A vegades	Algun cop	A vegades	Mai
015-2a	Sempre	Sovint	A vegades	A vegades	Sovint
016-2a	A vegades	Algun cop	Sovint	A vegades	A vegades
017-2a	A menut	A vegades	A vegades	A vegades	Sovint
018-2a	Algun cop	Sempre	Sempre	Sovint	Algun cop
019-2a	Sempre	Sempre	Sempre	Algun cop	Algun cop
020-2a	Sovint	Sovint	Mai	A vegades	Mai

Taula 5. Cuina			
identificador	extractor encima de los fogones	cuando cocina, utiliza el extractor	que tipo de horno tiene
001-2a	Si	Sempre	Elèctric
002-2a	Si	Sempre	Elèctric
003-2a	Si	A vegades	Elèctric
004-2a	Si	Sempre	Gas natural
005-2a	Si	A vegades	Gas natural
006-2a	Si	Sempre	Elèctric
007-2a	Si	Sempre	Elèctric
008-2a	Si	A vegades	Elèctric
009-2a	Si	Mai	Gas butà
010-2a	Si	Mai	Elèctric
011-2a	Si	Mai	Elèctric
012-2a	Si	A vegades	Gas natural
013-2a	Si	A vegades	Elèctric
014-2a	Si	Sempre	Elèctric
015-2a	Si	Sempre	Elèctric
016-2a	Si	Sempre	Elèctric
017-2a	Si	Sempre	Elèctric
018-2a	Si	A vegades	Elèctric
019-2a	Si	A vegades	Elèctric
020-2a	Si	A vegades	Elèctric

8.3 DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES

Per fer els gràfics treballo únicament la informació de les dades sociodemogràfiques dels pares perquè són les que considero més rellevants dins de l'enfocament del meu treball.



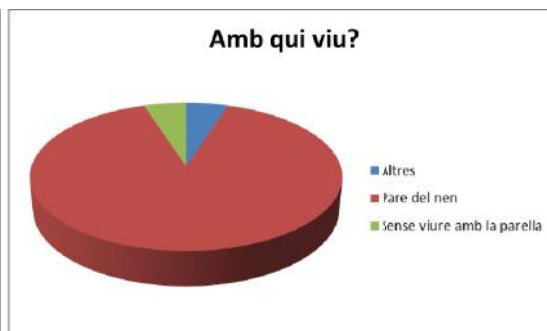
En aquest gràfic podem observar el país d'origen de les voluntàries de l'estudi. He separat la informació en noies d'origen espanyol i no espanyoles (que engloba la resta de nacionalitats). Clarament es veu que la major part de les voluntàries son espanyoles.



Respecte a l'estat civil de la mare en general hi ha una proporció molt igualada entre els diferents grups però hi ha més noies solteres o en parella de fet que de casades. La diferència es del 5% entre aquestes i les casades.



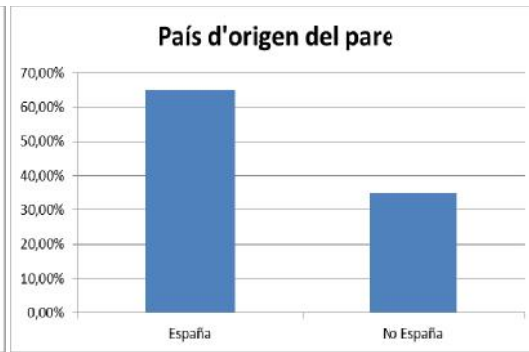
En aquest gràfic podem observar com la major part de les voluntàries tenen estudis universitaris amb un 75% del total, mentre que el 20% tenen estudis secundaris i solament un 5% tenen estudis primaris o cap.



En aquest gràfic podem observar que la major part de les voluntàries viuen amb el pare del nen. Una altra part no viuen amb la parella, perquè potser la seva parella viu a l'estranger, i la resta no viuen en parella ni tenen cap relació. En aquest últim cas podria ser per un embaràs que ha estat per fecundació "In vitro".



En aquest gràfic podem observar com la situació laboral de les voluntàries es bona degut a que la major part tenen feina (85%) i només un 15% no en tenen.



En aquest gràfic observem com la majoria dels pares voluntaris son d'origen espanyol i només el 35% no espanyols.



En aquest gràfic podem veure com la majoria de pares voluntaris tenen estudis alts (65%), el 20% tenen secundaris i només el 15% tenen primaris o cap.



En aquest gràfic es pot observar que el 75% dels pares voluntaris estan treballat però un 20% no ho fan i un 15% són estudiants.

En general es pot observar que el perfil de les mares voluntàries és que la majoria són espanyoles, viuen amb la parella, tenen estudis universitaris i tenen treball. En el cas dels pares del nadó la majoria són espanyols, viuen amb la mare embarassada, tenen estudis universitaris i estan treballant.

9. SEGUIMENT

9.1. PROTOCOL

El protocol que s'entrega a la dona embarassada durant la setmana en què es fa el seu monitoratge és el següent:

El tècnic vindrà a casa el Dia 0 de la setmana de monitorització i donarà a la dona embarassada el mòbil, l'Actigraph i el GPS (amb un cinturó elàstic amb butxaca i els carregadors). El tècnic ensenyarà com usar-los i com col·locar l'Actigraph a la seva cintura.

Han de portar el Mòbil, l'Actigraph i el GPS durant 8 dies des del dia 1 fins al dia 8 de la setmana de monitorització, des que s'aixeca fins a l'hora que es va a dormir. L'últim dia els haurà de portar fins que vagi al centre de l'estudi. Per exemple, si rep els instruments un dimecres (dia 0), haurà de començar a portar els instruments dijous (dia 1) fins al següent dijous (dia 8). Aquesta setmana ha de suposar una setmana habitual per a vostè.

-El mòbil i el GPS s'ha de portar sempre dins de la seva bossa i l'Actigraph fixat a la part dreta del cinturó.

-S'ha de portar a on vagi; portar el mòbil, l'Actigraph i el GPS no ha de suposar un canvi en el seu dia a dia. Haurà de portar els instruments quan faci exercici físic i mentre faci totes les seves activitats diàries.

-Només no l'ha de portar quan dormi a la nit, es dutxi, nedi o quan l'activitat que hagi de desenvolupar suposi un perill per als instruments.

-No s'ha de posar cap objecte extra al cinturó.

-No s'ha d'apagar el mòbil, l'Actigraph ni el GPS. Quan carregueu la bateria externa del mòbil, aquest ha de romandre encès, fins i tot a la nit. Si us plau, no deixi que s'esgoti la bateria del mòbil ni del GPS. Si això passés, carregueu i enceneu el mòbil i GPS com més aviat millor

-Si plou, cal que protegeixi el cinturó col·locant-lo sota de la roba.

- **Entrega de l'Actigraph**

Han de portar sempre l'Actigraph a la part dreta del cinturó. És important que estigui situat a la pelvis perquè detecti el seu moviment adequadament.

- **Entrega del sensor de radiació ultraviolada**

El tècnic vindrà a casa el Dia 0 de la setmana de monitorització i lliurarà el sensor de radiació UV. Aquest sensor ha de ser utilitzat com un rellotge de polsera, és a dir, ja al canell de la mà dominant, i sempre ha d'estar per sobre de la roba. Haurà de portar el sensor de radiació UV durant 8 dies complets i consecutius, des que s'aixeca fins a l'hora que es va a dormir.

-No submergeixi el sensor a l'aigua i no l'utilitzi en ambients d'alta humitat (piscina coberta, sauna o sota la pluja sense protecció).

-L'últim dia de la setmana de monitorització (Dia 8) el tècnic vindrà a casa seva i recollirà el sensor.

-No cal carregar aquest sensor

- **Entrega de les bombes d'aire interna i externa**

El tècnic vindrà a casa el Dia 7 de la setmana de monitorització i instal·larà una bomba al menjador i una altra a la finestra exterior del carrer principal.

-No cal realitzar res durant les 24 hores del període de monitorització.

-Comprovi Que l'orifici del captador d'aire no estigui obstruït.

-L'últim dia de la setmana de monitorització el tècnic vindrà a casa seva i recollirà el sensor

9.2. MONITORITZACIÓ

En la monitorització de l'exposició personal de les dones embarassades s'utilitzen els següents aparells:

a) Telèfon mòbil (Smartphone)

S'utilitza un telèfon mòbil *Samsung Galaxy Young* amb una aplicació anomenada *Expoapp* que està dissenyada per obtenir el posicionament, la mobilitat i l'activitat física de la persona a la que es fa el seguiment, i per obtenir informació de l'entorn dels espais verds.



SMARTPHONE

Les dones embarassades porten el telèfon mòbil en un cinturó o en la seva pròpia bossa de mà durant tota la setmana de seguiment. El telèfon mòbil ha d'estar encès en mode avió constantment (per evitar les radiacions d'emissió). Elles només podran treure-se'l per dormir a la nit, dutxar-se, nedar o quan realitzin alguna activitat que pugui tenir un risc per al telèfon mòbil. La bateria es carrega a la nit.

b)Actigraph

Les dones embarassades han de portar al costat dret del malucun dispositiu electrònic anomenat *Actígraf*, que mesura l'activitat física.

La unitat consisteix en:

- un acceleròmetre piezoelèctric
- un filtre de pas que filtra tot menys la banda de 2-3 Hz que s'ignoren garantint així les vibracions externes.
- un temporitzador per iniciar/aturar l'*Actígraf* a determinades hores, i acumular valors per un període de temps determinat.
- una memòria per emmagatzemar els valors mesurats.
- una interfície, generalment USB, per programar el temporitzador i descarregar les dades de la memòria .



ACTIGRAPH

c) Contaminació de l'aire

S'utilitzarà un monitor (cicló i bomba junts) que funciona amb bateria portàtil. Mesurarà en temps real la qualitat de l'aire i les partícules 2,5. El material particulat respirable present en l'atmosfera de les nostres ciutats en forma sòlida o líquida (pols, cendres, sutge, partícules metàl·liques, ciment i pol·len , entre d'altres) es pot classifica segons la seva mida. El seu origen està principalment en fonts de caràcter antropogènic, com les emissions dels vehicles dièsel. La fracció respirable més petita és la matèria particulada PM2,5 . Aquestes últimes estan constituïdes per aquelles

partícules de diàmetre inferior o igual als 2,5 micròmetres , és a dir , són 100 vegades més primes que un cabell humà i són les més nocives per a la salut humana.

un d'aquests monitors serà col·locat a l'exterior de la casa de la dona (balcó) i l'altre a l'interior (menjador). Un últim sensor el portarà la dona amb ella dins d'una motxilla durant 24 hores, només l'últim dia de la setmana. Les dades d'aquests sensors es fusionaran amb les dades de l'aplicació *Expoapp*. Un tècnic recollirà els sensors al final del període de seguiment.



MICROAETH

d) RUV (Radiació ultraviolada)

Les dones embarassades portaran un dosímetre electrònic RUV personal (de radiacions ultra violades) des de la sortida fins a la posta del sol . És un aparell de precisió per al mesurament de la radiació ultraviolada que opera amb una longitud d'ona de 290 a 390 nm. Els participants seran instruïts per utilitzar el dosímetre RUV a la cara dorsal de la mà dominant. El canell s'ha demostrat que és un lloc del cos fiable per a la dosimetria personal de URV. Les dades es poden descarregar al final d'una setmana.



9.3. VISITES A LA DONA EMBARASSADA

El dies 16 i 17 de juliol de 2014 vaig anar amb el Jeroen de Bont a casa de la noia embarassada, d'identitat anònima, al carrer Provença de Barcelona. El dia 16-7-2014 vam anar a fer el monitoratge i vaig tenir l'oportunitat d'entrar a casa d'una voluntària i observar com el Jeroen feia la instal·lació dels aparells(bombes d'aire exterior i interior) i un breu qüestionari a la noia. Tot seguit el següent dia, el 17-7-2014 vam recollir els aparells posats el dia anterior, ja que havien d'estar funcionant durant 24h. Llavors, un cop recollits els aparells de la casa de la voluntària vam anar al CREAL on la noia havia de fer-se unes proves.

Dia 7 de l'estudi

El dia 16 de juliol es correspon amb el dia 7 de l'estudi on s'instal·len les bombes d'aire a casa de la noia i es deixen durant 24 h per controlar les partícules de l'aire. Ella també havia de dur un d'aquests aparells dins una motxilla durant 24 h, és a dir, havia de dur-la al treball i a qualsevol lloc on fos durant aquestes 24h. Solament podia deixar-la per dormir, anar al lavabo o per fer alguna activitat física com la natació.

En Jeroen portava dues capsas cadascuna d'elles contenia una bomba d'aire formada per una bateria, un filtre de partícules 2,5(partícules fines de l'aire de diàmetre inferior a 2,5 mm) amb un tub,i un fluxímetre que controlava el flux d'aire i que havia d'estar calibrat. Va deixar una capsa dins la casa de la noia. La capsa havia d'estar en un lloc alt, d'altura superior a un metre perquè no s'havien de barrejar les partícules que volem captar amb la pols del terra. L'altra capsa es va col·locar fora al balcó i sempre en un lloc de la casa on tingui més contacte amb la ciutat. Això fa que capti més varietat de partícules amb càrrega positiva(+) i/o negativa(-). La sorra, per exemple,és una partícula 2,5 però si en algun cas inspiréssim sorra aquesta no ens afectaria perquè és neutre. Després de posar en funcionament les dues bombes d'aire de les diferents caixes en Jeroen completa una taula indicant l'hora exacta de l'activació de les bombes, si ha hagut de calibrar per controlar el flux i el nom de la bateria per si en algun cas falla.

Un cop a fet això, en Jeroen explica a la noia quines són les pautes per dur la motxilla amb la bomba d'aire durant les 24h. Li comenta el funcionament que és el mateix que les col·locades a les capses (bateria, filtre, tub), però aquesta serà mòbil perquè la portarà la noia durant 24h a qualsevol lloc on vagi ella, només té una mica de marge quan va a dormir o a dutxar-se que en aquests casos si pot deixar la motxilla en algun lloc però no massa lluny de la noia. Per últim, en Jeroen li fa unes preguntes a la noia com per exemple si ella fuma a casa o si havia encès recentment alguna espelma. Això ho fa per tenir una informació més rigorosa de l'ambient de la casa.

Dia 8 de l'estudi

El dia 17 es corresponent amb el dia 8 de l'estudi. Aquest dia vaig tornar a casa de la noia amb en Jeroen, i em vaig fixar com va recollir tots els aparells i que va desconnectar-los justament a les 24 h. Seguidament, li va fer un petit qüestionari a la noia de com havien estat aquestes 24 h. Al finalitzar la recollida d'aparells vam marxar tots tres al Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL) on la noia se'n va anar amb l'infermera perquè havia de fer-se un proves mèdiques de control. Jo em vaig quedar amb en Jeroen i em va ensenyar més detalladament tots els aparells.

A la mateixa hora que el dia anterior (16:00) vam apagar les bombes d'aire. Abans d'apagar-les vam observar que el volum d'aire ha baixat, llavors desconnectem totes dues bombes (la de fora i dins la casa) i apuntem l'hora com ho vam fer en connectar-les. La bomba de dins marcava 1440 min, això correspon a les 24h exactes de funcionament, i la de fora marcava 1438 min. Es recull el filtre de cada una de les bombes. Un cop recollides i apagades les dues bombes de la casa es desconnecta la bomba de la motxilla. Quan ja hem acabat de recollir els aparells en Jeroen li fa un qüestionari a la noia relacionat amb aquestes 24h. Al finalitzar el qüestionari tots els aparells utilitzats per la noia i les mostres d'orina recollides durant la setmana les portem al CREAL, la noia també ve amb nosaltres perquè li tenen que fer unes proves mèdiques (anàlisi de sang, prendre la tensió, mesura del pes...) i això ho durà a terme amb la infermera.

Preparació de les bombes d'aire

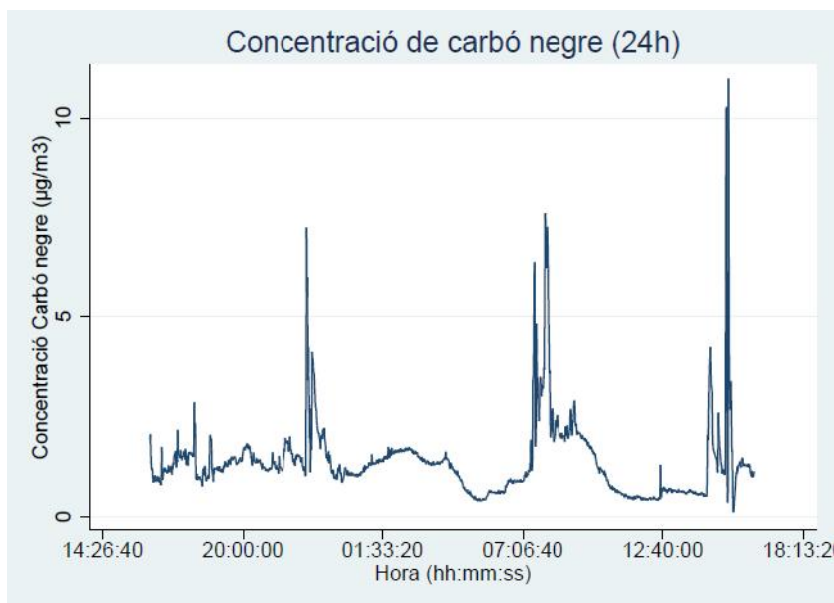
- Es preparen les capsas, una per col·locar-la fora de la casa (al balcó) i l'altre dins, normalment en un armari d'altura superior a 1 metre.
- L'encarregat de posar les capsas un cop estan col·locades totes dues apunta el model de la bateria de l'interior de la capsa i veu si el fluxímetre esta calibrat (ha de estar a 3.5)
- Totes dues capsas han d'estar 24h en el lloc on han estat col·locades sense moure-les.
- La motxilla la portarà la dona durant 24 hores. És exactament igual que les altres dues capsas, és a dir, el seu contingut és igual al contingut interior de les capsas.

Les capsas estan formades per una bomba d'aire que mesura el volum d'aire/minut i la quantitat de partícules anomenades 2,5, retingudes en un filtre. Per saber la quantitat de partícules es mesura el pes del recipient on queden atrapades les particulars abans d'haver col·locat la capsa, i un cop es recollida la capsa es calcula el pes un altre cop.

9.4. RESULTATS MESURES

Les dades que recullen els monitors i els sensors són molt detallades i precises, i aquests elaboren uns gràfics que van a una base de dades per a ser tractades pels investigadors.

Com a exemple d'aquestes dades recollides, la Cynthia Manzano em va passar aquest gràfic obtingut els dies que vaig realitzar les visites, el 16 i 17 de juliol de 2014.



Aquest gràfic pertany a l'aparell MICROEATH i calcula la concentració en l'aire de partícules de carbó negre per minut durant 24 h. S'observen tres moments del dia en què la concentració de carbó negre es més alta i que es corresponen amb les hores en que hi ha més trànsit a la ciutat. Els vehicles són els principals responsables de les emissions de gasos i partícules a l'atmosfera, però també les indústries i les calefaccions.

La contaminació procedent del trànsit es la més perillosa, perquè conté més quantitat de partícules fines ($< 2,5\mu\text{m}$) i ultrafines ($< 0,1\mu\text{m}$), com són les partícules de carbó negre, i que són més fàcilment absorbibles per l'organisme. Segons la Guia per a la Qualitat de l'aire de l'OMS els valors fixats per la directriu del 2005 per a les partícules $\text{PM}_{2.5}$ són $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de mitjana anual i $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ de mitjana en 24h. Aquests valors són els màxims recomanables que no s'ha de superar. El valor promig en les 24 hores estudiades ($< 10\mu\text{g}/\text{m}^3$) està molt per sota del valor màxim recomanable.

10. CONCLUSIONS

És un estudi epidemiològic longitudinal (a llarg termini) de manera que els resultats no són immediats. S'obtindran al llarg dels anys de vida dels futurs nadons, quan s'observi si apareix o no alguna alteració de la salut, i en el cas de que aparegui es buscarà una possible relació amb el grau d'exposició de la mare a determinats contaminants ambientals.

A partir de les dades sociodemogràfiques extretes dels qüestionaris es conclou que les dones embarassades voluntàries que decideixen participar en el projecte són majoritàriament espanyoles, viuen amb la parella, tenen estudis universitaris i tenen una feina estable. Sembla un perfil de dona de classe mitja-alta amb estudis que compren bé el tipus d'estudi que se li proposa.

En general és un estudi complex, molt extensiu, i que té un alt grau de dificultat per dur-lo a terme. Els objectes a estudi són dones embarassades a les que se'ls fa uns qüestionaris sobre dades personals i íntimes, han de dur aparells molestos durant el seu embaràs, i a més, els investigadors han d'envair la intimitat de casa seva. Davant aquestes dificultats podem penar en què les dones embarassades que accepten participar han de tenir motivacions, i que no només accepten per la compensació econòmica sinó també possiblement per una conscienciació sobre la problemàtica ambiental i ganes d'ajudar. La majoria de les dones embarassades es mostren interessades pels resultats de la recerca mentre que d'altres no volen conèixer els resultats de l'exposició als contaminants.

S'ha comprovat científicament que la contaminació pot afectar la salut i provocar problemes d'asma, al·lèrgies, infeccions respiratòries, malalties cardiovasculars, part prematur, baix pes del nadó en néixer i fins i tot la mort. En conseqüència, podem considerar que quan finalitzi el projecte HELIX es tindran unes dades que podran ajudar a prevenir en un futur aquestes malalties.

11. AGRAÏMENTS

Vull agrair la col·laboració en el meu treball de recerca a la gent del projecte on he treballat, en concret, al Sr Jordi Sunyer Deu (Director científic adjunt i investigador del CREAL) per haver tingut aquell primer contacte quan em van seleccionar per tenir l'oportunitat de treballar en el Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. També a la Maribel Casas (investigadora postdoctoral) per haver-me ates amablement i proposar-me participar en el projecte HELIX quan li vaig explicar el tema que m'agradaria fer pel meu treball de recerca.

Especialment vull agrair l'ajuda de dues persones del projecte HELIX: la Cyntia Manzano (coordinadora del panell d'estudi de l'embaràs) per donar-me la informació del projecte i ajudar-me a fer tot el buidatge dels qüestionaris, i en Jeroen de Bont (tècnic del treball de camp), per explicar-me tot el funcionament de la part pràctica. Agrair sobretot a tots dos la seva amabilitat per explicar-me i fer-me entendre les coses. També cal mencionar i donar les gràcies a la dona voluntària que em va deixar entrar a casa seva per observar com funcionava el protocol d'exposició individual.

Per altra banda i essencialment també cal agrair a la meva tutora del treball Imma Llobet (professora de Biologia) tota l'ajuda que he rebut tant de informació aportada com de rapidesa en correccions i preocupació per el meu treball de recerca.

I per últim agrair també al meu noi, Albert Corzo, l'ajuda que m'ha aportat durant tot el treball, en l'utilització dels programes d'ordinador en especial l'Excel i el muntatge de les taules.

12. GLOSSARI

PART TEÒRICA

Agents organoclorats: agent d'una família de compostos orgànics que contenen com a mínim un àtom de clor unit covalentment.

Bifenils policlorats o PCB'S: són una sèrie de compostos aromàtics organoclorats sintètics que constitueixen una sèrie de 209 congèneres, els quals es formen mitjançant la cloració del bifenil.

Biomarcadors: és en general una substància química utilitzada com indicador d'un estat biològic.

Cognitiu: en fa referència a com pensa i com tracta la informació una persona, per tant defineix diferents estils d'aprenentatge i de raonament.

Dades de validació: procés independent que pot determinar la fiabilitat d'un nombre important de professionals de centres diferents que realitzen la recollida de dades i on els resultats serveixen per comparar hospitals de característiques similars.

Dioxines: són contaminants ambientals ubics que l'ésser humà no produeix de manera intencionada, sinó que apareixen generalment com a productes secundaris de processos industrials de la química del clor i de la incineració de residus com a resultat de la combustió incompleta de la matèria orgànica en presència de clor.

Distribució de les variables: Funció de probabilitat, només pren valors positius en un conjunt de valors de X finit o infinit numerable.

Execució: Acció d'executar; l'efecte.

GPS: Global Positioning System – Sistema de Posicionament Global.

Hexaclorobenzé: És un compost orgànic clorat de fórmula C_6Cl_6 molt poc soluble en aigua.

Hipòtesis causals: Hipòtesis que prediu la relació causa-efecte entre les variables a estudiar.

Incidència: nombre de casos nous en una malaltia en una població concreta i en un període determinat.

Intrauterí: relatiu o pertanyent a l'interior de l'úter, que és situat a l'interior de l'úter.

Júnior: l'oposat a sènior.

Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC): és una malaltia progressiva que causa dificultat per respirar . La paraula " progressiva " indica que la malaltia empitjora amb el temps.

Neuroconductal: Canvi patit en la conducta per l'organisme com a resposta a la presència d'algun agent extern.

Panell d'estudi: És una tècnica d'investigació de mercats quantitativa que s'obté informació periòdica d'una mostra de població.

PCB-153: És un tipus de bifenil policlorat.

Postdoctoral: de, relacionada amb, o la designació d'estudis, investigació o treball professional per sobre del nivell d'un doctorat.

Postnatal: Període que comença després del part, del naixement.

Predocctoral: Abans de arribar de ser doctor o algun altre càrrec en l'ambient universitari.

PYME'S: Petita i mitjana empresa.

Sènior: Veu amb la qual es distingeix la major de dues persones que es diuen igual.

Variable: Element que varia sovint, que és mudable, inconstant.

PART PRÀCTICA

Acceleròmetre piezoelèctric: instrument que mesura l'acceleració.

ADN: sigla d'àcid desoxiribonucleic, proteïna complexa que es troba en el nucli de les cèl·lules i constitueix el principal constituent del material genètic dels éssers vius.

Antropogènic: relatiu o pertanyent a l'acció dels éssers humans.

Bomba: aparell destinat a provocar el moviment d'un fluid al llarg d'un conducte en un sentit determinat mitjançant una aportació d'energia mecànica, que és transformada en un augment d'altura de càrrega.

Cicló: dispositiu que per mitjans centrífugs separa les partícules sòlides suspeses en un fluid.

Determinants: element, factor, decisiu i fonamental. Causa i origen de certs fenòmens.

Di-2-etilhexil-ftalat: és un plastificant comú utilitzat per impartir flexibilitat a clorur de polivinil. (DEHP). Es considera tòxic perquè es un potencial disruptor endocrí.

Farmacocinètic: és la branca de la farmacologia que estudia els processos als quals un fàrmac és sotmès a través del seu pas per l'organisme.

Fecundació in vitro: és una tècnica de laboratori que permet fecundar un òvul amb un espermatozoide fora de l'úter.

Interfície: superfície interna de contacte entre dos materials diferents o entre cadascuna de les fases d'un sistema heterogeni, com ara entre les fases sòlida, líquida i gasosa d'un sistema.

Marcador d'ARN: substància química utilitzada com indicador de la presència d'ARN.

Metabolòmica: és l'estudi i comparació dels metabolomes, és a dir, la col·lecció de tots els metabòlits (molècules de baix pes molecular) presents en una cèl·lula, teixit o organisme en un moment donat.

Metilació: substitució d'un o més àtoms d'hidrogen d'un compost orgànic per grups metil.

Mostreig de repetició: és el nombre de mostres per unitat de temps que es pren d'un mateix procés.

Proteòmica: és l'estudi a gran escala de les proteïnes, en particular de la seva estructura i funció.

RUV: sigles de Radiacions Ultra Violades.

Validar: valor de veritat o falsedat de les proposicions formulades.

Variabilitat temporal: canvis en el temps durant un període d'estudi llarg.

13. BIBLIOGRAFIA

Articles / Revistes científiques

- HELIX- The Human Early-Life Exposome – novel tools for integrating early-life environmental exposures and child Health across Europe, Pregnancy Panel Study Protocol V8-FINAL- 17TH February 2014
- WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide Global update 2005. Summary of risk assessment. World Health Organisation.

WEBGRAFIA

- **Academic**
http://www.esacademic.com/dic.nsf/es_mediclopedia/39560/hip%C3%B3tesis
[desembre 2014]
- Agència Catalana de Seguretat Alimentària
<http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir1351/doc16289.html>[desembre 2014]
- ARGENBIO <http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades¬e=231>
[gener 2015]
- Biomarcadors i metabòlica nutricional i dels aliments
<http://www.nutrimetabolomics.com/ca> [desembre 2014]
- Campodocs.com http://campodocs.com/articulos-informativos/article_61229.html [novembre 2014]
- Centre de recerca en epidemiologia ambiental, programes de recerca
<http://www.creal.cat/programes-recerca/> [setembre 2014]
- Centre de recerca en epidemiologia ambiental, notícies
<http://www.creal.cat/noticies/> [desembre 2014]
- Clínica Eugin <http://www.eugin.es/tratamientos/fiv> [gener 2015]
- Definiciones de <http://www.definicionesde.com/e/postnatal/>
[desembre 2014]
- Diec2 <http://dlc.iec.cat/> [setembre 2014]
- Diccionari.cat <http://www.diccionari.cat/lexicx.jsp?GECART=0073279>
[desembre 2014]

- Diseño de estudios epidemiológicos, Mauricio Hernández-Avila, Francisco Garrido-Latorre, Sergio López-Moreno
<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v42n2/2383.pdf> [octubre 2014]
- Ecologistas en acción <http://www.ecologistasenaccion.es/article17842.html>
[octubre 2014]
- La cara amable del mundo <http://www.lacaramable.com/> [setembre 2014]
- MedlinePlus
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000091.htm>
[diciembre 2014]
- Nationalheart, lungandbloodinstitute <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/copd> [diciembre 2014]
- Osman <http://www.osman.es/ficha/12387> [diciembre 2014]
- PCI <http://www.pce-iberica.es/instrumentos-de-medida/metros/dosimetros-de-radiacion.htm> [noviembre 2014]
- Scielopublish Health
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000200010 [octubre 2014]
- Sciencedirect <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378434701001256> [gener 2015]
- Wordreference <http://www.wordreference.com/definicion/s%C3%A9nior>
[diciembre 2014]

