

**ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN
MEDIOAMBIENTAL A PLAGUICIDAS Y
ENFERMEDADES TIROIDEAS**

**ASSOCIATION BETWEEN ENVIRONMENTAL
EXPOSURE TO PESTICIDES AND THYROID
DISEASES**



**Tesis Doctoral
Programa de Doctorado en Ciencias Médicas**

**Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Medicina.
Universidad de Almería**

**Doctoranda:
Antonia López Villén**

**Directoras:
Raquel Alarcón Rodríguez
M^a del Mar Requena Mullor**

**Septiembre 2021
Universidad de Almería**

RESUMEN

La exposición continuada a determinados plaguicidas a nivel ambiental y laboral se ha asociado con una elevada tasa de patologías asociadas, entre ellas las relacionadas con la disfunción tiroidea, en particular con cambios en los niveles circulantes de hormonas tiroideas (T3 y T4) y de hormona estimulante del tiroides (TSH) . El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y el riesgo de desarrollar enfermedades tiroideas en personas que viven en zonas de alta y baja exposición al uso de plaguicidas. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles entre la población que residía en varios distritos de salud de la comunidad de Andalucía, clasificándolos en áreas de alta y baja exposición ambiental al uso de plaguicidas, según criterios agronómicos. La población de estudio contó con 79.431 individuos diagnosticados de hipotiroidismo, bocio, tirotoxicosis y tiroiditis (según la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión) y 1.484.257 controles, emparejados por edad, sexo y área de residencia. Los datos fueron recogidos de los registros hospitalarios informatizados “CMBD” en el periodo de estudio 1998 y 2015. Las tasas de prevalencia y el riesgo de enfermedades tiroideas fueron significativamente mayores en los distritos con mayor exposición al uso de plaguicidas, con un 49% más de riesgo para el hipotiroidismo, 45% para tirotoxicosis, 20% para tiroiditis y 5% para bocio. En conclusión, los resultados de nuestro estudio sugieren la existencia de una posible asociación entre la exposición a ambiental a plaguicidas y enfermedades de la glándula tiroides.

ABSTRACT

Occupational and environmental exposure to pesticides has been associated with thyroid dysfunction, particularly changes in circulating thyroid hormone levels (T3, T4) and thyroid stimulating hormone (TSH). This study assessed the association between environmental exposure to pesticides and the risk of developing thyroid diseases in people living in areas with high and low exposure to pesticide use. A case-control study was carried out among the population that resided in various health districts of the Andalusian community, classifying them in areas of high and low environmental exposure to the use of pesticides, according to agronomic criteria. The study population consisted of 79.431 individuals diagnosed with hypothyroidism, goiter, thyrotoxicosis and thyroiditis (according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision) and 1.484.257 controls, matched by age, sex and area of residence. Data were collected from the computerized hospital records "CMBD" for the period 1998 to 2015. Prevalence rates and risk having thyroid diseases were significantly higher in areas with higher pesticides use, with a 49% greater risk for hypothyroidism, 45% for thyrotoxicosis, 20% for thyroiditis and 5% for goiter. This study suggest the existence of a possible association between environmental exposure to pesticides and thyroid gland diseases.

ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	11
1. TIROIDES	11
1.1. <i>Evolución histórica de las enfermedades tiroideas</i>	11
1.2. <i>Anatomofisiología de la glándula tiroides</i>	14
1.3. <i>Fisiopatología Tiroidea</i>	20
2. PLAGUICIDAS	45
2.1. <i>Definición de plaguicida.</i>	45
2.2. <i>Clasificación de los plaguicidas.</i>	46
2.3. <i>Evolución del uso de plaguicidas.</i>	60
2.4. <i>Efectos de los plaguicidas sobre el medio ambiente.</i>	63
2.5. <i>Efectos de los plaguicidas sobre la salud humana.</i>	68
2.6. <i>Marco legislativo que regula el uso de plaguicidas.</i>	71
2.7. <i>Mecanismos de acción de los plaguicidas implicados en las alteraciones tiroideas.</i>	78
3. MAGNITUD DEL USO DE PLAGUICIDAS Y CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS DE LAS ZONAS DE ESTUDIO.	84
3.1. <i>Magnitud del uso de plaguicidas</i>	84
3.2. <i>Características geográficas de las zonas de estudio.</i>	92
2. JUSTIFICACIÓN.	99
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	101
4. METODOLOGÍA	102
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	102
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.	102
4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS ÁREAS DE EXPOSICIÓN AL USO DE PLAGUICIDAS.	103
4.4. VARIABLES DE ESTUDIO.	105
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	105
5. RESULTADOS	106
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	106
5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.	110
5.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	113
6. DISCUSIÓN.	114
6.1. EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS Y DETERIORO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA.	114
6.2. MODOS DE ACCIÓN SUBYACENTES A LA TOXICIDAD TIROIDEA INDUCIDA QUÍMICAMENTE.	117
6.3. TASAS DE PREVALENCIA DE ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES.	119
6.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO.	126
7. CONCLUSIONES.	128
8. BIBLIOGRAFÍA	129
9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS.	139

A mi Adri.
A mis padres.
A mi hermana.

DEDICATORIA

Quisiera dedicarle esta página a mis directoras de tesis, compañeras y amigas Mar Requena y Raquel Alarcón, ya que sin ellas no habría llegado a este último grado académico. Muchas gracias por las cantidad de horas dedicadas a la corrección y seguimiento de esta tesis y por la infinita insistencia en que no la dejara atrás. Sin dudarlo sois las mejores tanto en el ámbito académico como fuera de éste.

A mis padres, las personas mas importantes de mi vida, que siempre han dado todo por mi y a los que les debo todo, ya que soy la persona que soy, gracias a ellos.

A mi hermana, por estar ahí apoyándome siempre y por tener la capacidad de reforzarme en momentos de indecisión. Espero servirte de ejemplo por si en un futuro quieres embarcarte en tu tesis doctoral.

A mi Adri, mi compañero de viaje desde hace tantos años y el cual espero que lo siga siendo por muchos más. Por su infinita paciencia de horas y horas pegadas al ordenador sin hacerle caso y sin dedicarle mi tiempo a otros planes juntos. A partir de ahora, tengo todo el tiempo del mundo para ti.

A mis niñas, Tawna y Nala, que son la alegría de mi casa.

En general, a todas las personas que me han ayudado tanto en mi vida personal como en la profesional, mil gracias.

ABREVIATURAS

AChE: Acetilcolinesterasa

AEPLA: Asociación empresarial de fabricantes de productos fitosanitarios en España

Anti-TPO: Anticuerpos antiperoxidasa

BMN: Bocio Multinodular Normofuncionante

CL50: Concentración letal media

COP: Contaminantes Orgánicos Persistentes

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

DTC: Ditiocarbamatos

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DL50: Dosis letal media

EAT: Enfermedad Autoinmune Tiroidea

EDC: Químicos disruptores endocrinos

EFSA: European Food Safety Authority (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria)

EP: Enfermedad de Parkinson

EPI: Equipo de protección individual

ESYRCE: Encuesta sobre superficies y rendimientos de cultivos en España.

ET: Ecografía tiroidea

FAO: Food and Agriculture Organization (Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la Agricultura)

FSH: Hormona foliculoestimulante

Ha: Hectáreas

HCH: Hexaclorociclohexano

HLA: Antígeno Leucocitario Humano.

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal

IQL: Inmunoquimioluminométricos

IRMA: Inmunoconcentrados

Kg: Kilogramos

LMR: Límites máximos de residuos

MAPAMA: Ministerio de Agricultura, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente

MCT: Transportador monocarboxilato

NEOM: No especificado de otra manera

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NIS: Sodium Iodide Symporter (co-transportador sodio/yoduro)

NMC: N-metilcarbamatos

OCs: Organoclorados

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPs: Organofosforados

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PCB: Bifenilos policlorados

PF: Producto fitosanitario

PPFF: Productos fitosanitarios

RD: Real Decreto

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RM: Resonancia Magnética

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TDY: Trastornos por Déficit de Yodo

TEP: Tomografía por Emisión de Positrones

TH: Hormona tiroidea

Tg: Tiroglobulina

TPO: Tiroperoxidasa

Tn: Toneladas

TRAb: Anticuerpos antirreceptor de TSH

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

TSH: Hormona estimulante del tiroides

T3: Triyodotironina

T4: Tetrayodotironina

US EPA: Agencia de protección ambiental de Estados Unidos

1. INTRODUCCIÓN

1. TIROIDES

1.1. Evolución histórica de las enfermedades tiroideas

El término “glándula tiroides” procede de la época clásica del griego “thyreoeidees” (θυροειδης) <<en forma de escudo>>, que se forma de la unión entre las palabras “thyreos”, que significa “escudo” y “eidos”, que significa “forma”.

Durante la época clásica, los antiguos médicos no pusieron su atención sobre la glándula tiroides, solo la atendían o confundían cuando se hipertrofiaba, refiriéndose a ella o a los ensanchamientos del cuello (bocio, parotiditis, adenomegalias o adenitis tuberculosa) como struma o broncocele (Quiroga-Sánchez, 2013).

La primera descripción acerca del tiroides la realizó Galeno (médico griego del siglo II d.C.), derivado de la disección de animales, que observó la semejanza del cartílago de la laringe con un escudo (θυρεος) (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-Sánchez, 2013).

La primera imagen anatómica de la glándula tiroides fue realizada por Leonardo da Vinci en 1511, durante sus estudios anatómicos en Florencia y tras la disección de treinta cadáveres humanos. Da Vinci y anatomistas de la época, realizaron diagramas y dibujos que son considerados la primera representación del tiroides en el hombre, con el nombre de glándulas laríngeas. Estos dibujos permanecieron perdidos durante siglos y fueron revelados a finales del siglo XIX (Francisco Pizarro, 2013; Sarkar Banerjee, Sarkar y Sikder, 2016).

En 1543, Andreas Vesalius en su famoso libro *De Humani Corporis Fabrica*, hace la primera descripción anatómica del tiroides sin atribuirle ninguna función más que la de formar parte del sistema linfático y lubricación de la tráquea. Se interesó por la glándula y la llamó *glandulae laryngis*, «la glándula de la laringe» (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-Sánchez, 2013).

Hacia 1563, el anatomista Bartolomeo Eustachio en su libro *Opuscula anatómica*, fue el primero en dar el nombre actual a la glándula tiroidea, a la que denominó “*glandulam thyroideam*”. Desgraciadamente pocos se enteraron de su propuesta ya que

su obra no se publicó hasta doscientos años después (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-sánchez, 2013).

En el año 1600 Julius Casserius, profesor anatomista italiano, describe por primera vez el istmo del tiroides como el tejido que conecta las dos glándulas laríngeas, ya que no había sido descrito por ninguno de sus predecesores (Francisco Pizarro, 2013).

Finalmente, el médico inglés Thomas Wharton, en su obra *Adenographia* (1656), propone el nombre definitivo y actual de la glándula, en latín, *glandula thyroidea*. El nombre proviene de su parecido con el escudo con forma de mariposa que utilizaban los guerreros griegos (*thyreos*). (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-Sánchez, 2013) La última gran modificación sobre la anatomía del tiroides la introdujo Pierre Lalouette, quien mostró el lóbulo piramidal que lleva su nombre (Francisco Pizarro, 2013).

Desde que la glándula tiroides fue descrita por los autores anteriores, su funcionamiento y rol como glándula endocrina se mantuvo desconocido hasta mediados del siglo XIX. No obstante, se le atribuyeron numerosas funciones como la de lubricación de la tráquea y tracto digestivo o simplemente la de servir de relleno en los vacíos del cuello, dando un rol estético sobre todo en mujeres. (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-Sánchez, 2013)

Únicamente a finales del siglo XVII, se enunció de forma poco precisa la función secretora de la glándula tiroides. Durante el siglo XVIII, no se desveló ninguna función tiroidea, aunque el médico inglés Caleb Hillier Parry planteó que era un reservorio vascular que impedía la congestión del cerebro y describió la enfermedad de Basedow de origen tiroidea (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-Sánchez, VG, 2013).

Aunque los médicos y anatomistas citados han contribuido al conocimiento de la glándula tiroides, los cirujanos de cada época han aportado información mejorando el conocimiento que se tenía del funcionamiento de esta glándula. (Francisco Pizarro, 2013) Una de las referencias más tempranas de la cirugía de tiroides proviene del siglo I. d.C, en los escritos médicos ('*Al Tasrif*') del médico Ali Ibn Abbas o Albucasis, donde se realiza la primera referencia de un intento exitoso de tratamiento quirúrgico del bocio. Su experiencia se registra como la extracción de un bocio grande bajo sedación con opio con el uso de ligaduras simples junto con planchas de cauterización calientes mientras el paciente se sentaba con una bolsa atada al cuello para recoger la sangre de la herida (Sarkar et al., 2016).

La escuela de Salerno fue un importante centro quirúrgico entre el siglo IX y el XIII d.C. En 1170, Roger Frugardii, realizó una tiroidectomía utilizando setons, hierros calientes, ligamentos y polvos cáusticos. Este cirujano escribió 'Practica chirurgiae' que se convirtió en un principio de la cirugía en los siglos XIII y XIV. Tuvo especial importancia en las escuelas de Bolonia y Montpellier, donde la cirugía tuvo un lugar importante debido a Ronaldo de Parma y Wilhelm von Congenis (Sarkar et al., 2016).

Los progresos en cirugía comenzaron a decaer cuando la iglesia comenzó a controlar la legislación universitaria. La iglesia desalentó la actividad médica, especialmente la cirugía, entre las personas educadas y los clérigos. Las bibliotecas rechazaron los libros sobre trabajos quirúrgicos y las facultades dejaron de educar a los cirujanos, como en la escuela de Montpellier en 1230. Los médicos comenzaron a evitar la cirugía por temor a perder su puesto y rango. Así, la cirugía se separó de la medicina y comenzó a ser controlada por personas sin educación, los llamados barberos (Francisco Pizarro, 2013; Sarkar et al., 2016).

Durante el renacimiento, en 1791, Pierre Joseph Desault logró un hito en la cirugía de tiroides al realizar la primera tiroidectomía parcial. Entre 1842 y 1859, se dice que Heusser realizó 35 tiroidectomías con una sola muerte. El cirujano inglés Sir Astley Cooper (1768-1841), observó complicaciones en animales tras la tiroidectomía. Sin embargo, Halsted en su "Historia operatoria del bocio" examinó los procedimientos realizados antes de 1850 y analizó que se asociaban con un 40% de mortalidad. La alta mortalidad se debía principalmente a hemorragia, asfixia por compresión traqueal, gangrena hospitalaria y embolia gaseosa. Estos inconvenientes ponían nerviosos incluso a los más hábiles, y evitaban operar con bocios (Francisco Pizarro, 2013; Sarkar et al., 2016).

La cirugía de tiroides comenzó a salir de su depresión a mediados del siglo XIX. Esto se debió a la mejora concertada en la anestesia, la profilaxis de infecciones y una mejor hemostasia. No fue hasta mediados de este siglo (XIX), cuando se formula alguna función específica de la glándula tiroidea, aunque las propuestas carecían de fundamento, basadas en observaciones superficiales (Quiroga-Sánchez, 2013). Fueron las experiencias y los trabajos de los médicos suizos, encabezados por Emil Kocher los esenciales para conocer las funciones de la glándula tiroidea. Kocher es el verdadero pionero de la cirugía tiroidea, que fue mejorando la técnica y las vías de abordaje y llegó incluso a desarrollar unas pinzas hemostáticas, que llevan su nombre y se utilizan hoy

día. En 1901, Kocher había realizado 2000 tiroidectomías y la mortalidad había caído al 0,18% y, por ello, su trabajo fue recompensado y recibió el premio Nobel en 1909 (Francisco Pizarro, 2013; Quiroga-Sánchez, 2013).

1.2. Anatomofisiología de la glándula tiroides

a. Anatomofisiología y embriología.

La glándula tiroides es una de las glándulas más grandes del organismo humano. Pesa entre 15 y 30 gramos en el adulto y se sitúa en la parte anterior del cuello. Está formada por tres lóbulos: dos a cada lado unidos por un istmo y un tercero, el piramidal, que se extiende desde el istmo en dirección craneal hasta el cartílago tiroides. Posee un rico aporte vascular: dos arterias tiroideas superiores derivadas de la arteria carótida externa, y dos arterias tiroideas inferiores procedentes de los troncos tirocervicales de las arterias subclavias. La inervación la aporta el nervio vago y el plexo simpático, que parecen regular el riego sanguíneo hasta la glándula (Ares Segura, Quero Jiménez y Morreale de Escobar, 2009; González Sánchez-Migallón, 2017). Dispone de una gran vascularización y está formado por folículos cerrados y revestidos de células epiteliales cilíndricas que se encuentran llenas de sustancia coloide que entraña enormes cantidades de tiroglobulina (Tg), el precursor proteínico de las denominadas células C o parafoliculares, secretoras de calcitonina (Brandan, Llanos, Moño y Ruiz Díaz, 2006).

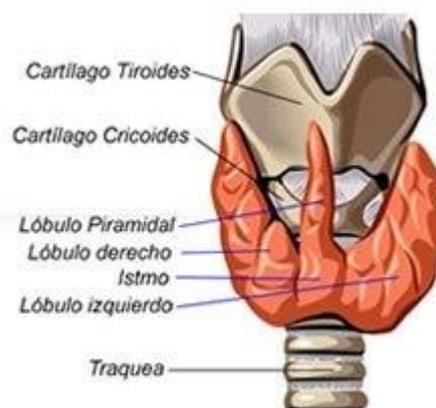


FIGURA 1. ANATOMÍA GLÁNDULA TIROIDES. FUENTE: GARCÍA JIMÉNEZ, OCAÑA ARENAS, TORRES ANTIÑOLO Y FAUS DÁDER. 2007. GUÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO.

El tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario. Entre los días 16-17 de gestación, el divertículo tiroideo se posiciona en el suelo de la faringe; de ahí migra a la zona anterior del cartílago cricoides unido a la base de la lengua por el cartílago tirogloso, que con la edad se transforma en macizo y desaparece. A partir de la semana 7 de gestación, la glándula tiroidea se posiciona en la zona anterior de la tráquea (González Sánchez-Migallón, 2017).

Durante el desarrollo embrionario, las hormonas tiroideas están implicadas en la maduración del sistema nervioso central al mediar en la proliferación, migración y expresión de marcadores fenotípicos específicos de las neuronas y los astrocitos. Igualmente, desarrollan otros procesos involucrados en el desarrollo cerebral, como la formación de sinapsis, el reciclado de receptores y de vesículas simpáticas y la recaptación de neurotransmisores (Maldonado Araque, 2017). Los eventos críticos de la morfogénesis de la glándula tiroides se llevan a cabo durante los 2 primeros meses de la gestación. Por lo tanto, la mayoría de sus alteraciones estructurales (agenesia o disgenesia) dependen de complicaciones ocurridas durante esa etapa. (Ares Segura, 2009) La intervención de las hormonas tiroideas en todos estos procesos explica los déficits intelectuales y motores irreversibles producidos por la deficiencia de estas durante las diversas fases del desarrollo prenatal (Maldonado Araque, 2017).

La glándula tiroides contiene dos sistemas endocrinos distintos: uno para la producción de calcitonina, hormona vinculada con el metabolismo fosfocálcico, responsable de la disminución de la calcemia al inhibir la resorción ósea, sintetizada por las células parafoliculares; y otro para la producción de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4), sintetizadas a partir de las células foliculares o tirocitos. Una vez liberadas a la circulación general, la T3 y T4 circulan como moléculas libres y en parte unidas a proteínas específicas (T4 total), la TBG (thyroxine-binding globulin) es la más importante por ser la de mayor afinidad y llegan hasta los tejidos donde ejercen su acción metabólica (Ares Segura et al., 2009; González Sánchez-Migallón, 2017).

La T4 es una prohormona que debe desyodinarse a T3 para fijarse a los receptores nucleares de las células y ejercer su acción. Se conocen tres desyodinasas, aunque las más importantes son las tipo II y tipo III. La primera transforma la T4 a T3 y se encuentra distribuida entre el sistema nervioso central, hígado, riñón y tejidos periféricos. La concentración de desyodinasa tipo II es inversamente proporcional a la concentración de

T4 y constituye un mecanismo de protección de los tejidos más lábiles ante una situación de hipotiroidismo, como el sistema nervioso. Por otra parte, la desyodinasas tipo III inactiva la T3 y la T4 ya que los convierte en metabolitos inactivos. Esta desyodinasas aumenta cuando existe un exceso de concentración de T4 en los tejidos y constituye un mecanismo de protección ante el hipertiroidismo (Ares Segura et al., 2009).

Las hormonas tiroideas realizan su acción en casi todos los tejidos y sistemas del organismo, participando en el crecimiento y la diferenciación tisular, regularizando diversos procesos metabólicos tales como el consumo de oxígeno, la termogénesis, y la mineralización ósea. Asimismo, controlan procesos tanto anabólicos como catabólicos de carbohidratos, grasas y proteínas (Maldonado Araque, 2017).

b. Regulación de la función tiroidea.

La regulación de la producción de hormonas tiroideas es controlada por complejos mecanismos extrínsecos del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides e intrínsecos o autorreguladores de la propia tiroides. Con respecto al primer mecanismo, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotrópica (TRH), que estimula las células tirotrópicas de la hipófisis anterior, que sintetizan y secretan la hormona estimulante del tiroides (TSH), a su vez, esta hormona actúa sobre el tiroides sintetizando T3 y T4 mediante un sistema de retroalimentación negativa. Por otro lado, el hipotálamo puede influir de forma negativa en la secreción de la hipófisis liberando Dopamina o Somatostatina, inhibiendo así el mecanismo anteriormente descrito (Ares Segura et al., 2009).

También cuenta con un sistema intrínseco de autorregulación tiroidea según la concentración sérica de yodo: en ausencia de yodo se secreta preferentemente T3 y ante un exceso (niveles elevados de yoduro en circulación), ocurre un fenómeno de autorregulación que inhibe la organificación en el tiroides, la formación y la liberación de hormonas tiroideas (efecto Wolff – Chaikoff), manteniendo así el equilibrio (Brandan et al., 2006; González Sánchez-Migallón, 2017). Además, existe una relación inversa entre el nivel de yodo orgánico presente en la glándula y la velocidad de formación de hormona, necesario para la estabilización de la velocidad de síntesis de hormonas, a pesar de las fluctuaciones existentes en la biodisponibilidad de yodo (Ares Segura et al., 2009; Maldonado Araque, 2017).

En parte, esta constancia en la producción de hormonas es debida al gran depósito intraglandular que equilibra los aumentos o remisiones agudas de la síntesis de hormonas. Al mismo tiempo, los mecanismos de autorregulación intraglandulares tienden a mantener constante el depósito de hormonas tiroideas. El mecanismo de retroalimentación hipotálamo-hipofisario, detecta las variaciones relacionadas con la disponibilidad de hormonas tiroideas libres, aunque sean pequeñas, y actúa para corregirlas (Maldonado Araque, 2017).

Hay una estrecha relación entre el hipotálamo, la hipófisis anterior, la glándula tiroidea y los centros nerviosos cerebrales, ya que mediante un clásico control de retroalimentación negativa, la cantidad de hormonas tiroideas presentes en suero es capaz de modificar la función de todo el complejo. No obstante, existen otros neuropéptidos y hormonas capaces de actuar sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En la figura 2 puede observarse el sistema de retroalimentación descrito.

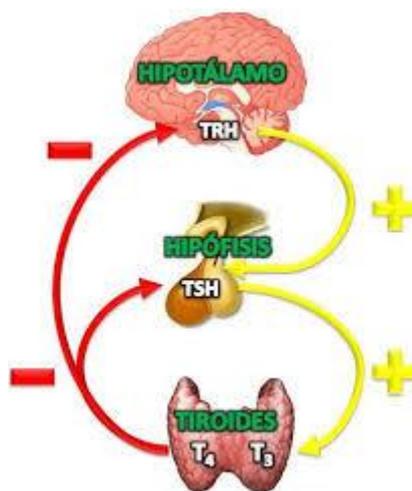


FIGURA 2. SISTEMA DE REGULACIÓN TIROIDEA. FUENTE: BRANDAN, LLANOS, HORAK, ET AL., 2014.

El *yodo* es el elemento fundamental para la síntesis de hormonas tiroideas e ingresa al organismo exclusivamente a través de los alimentos y el agua. Aunque son pequeños los requerimientos de yodo diario, si la ingesta se mantiene en niveles muy bajos durante un largo periodo de tiempo puede ocurrir una disminución de la síntesis hormonal (Ares Segura et al., 2009). El yodo es absorbido en el intestino delgado proximal en forma orgánica e inorgánica (yoduro). La liberación de yodo tras la hidrólisis enzimática se completa posteriormente en hígado y riñón, en forma de yoduro. Este se une a proteínas séricas en la circulación sanguínea, especialmente a la albúmina;

finalmente es captado por el riñón, tiroides, células gástricas, glándulas salivales y glándula mamaria. Por otro lado, la excreción del yodo en el organismo se realiza mayoritariamente por el riñón (en forma de yoduro) y, en menor medida, por las heces (en forma de yodo orgánico) (Brandan et al., 2006).

La **Tiroglobulina (Tg)** es una glucoproteína polipeptídica con un peso molecular de 660 KDa, que acumula más del 80% del yodo del organismo. Esta proteína constituye el sustrato sobre el que se sintetizan las hormonas tiroideas y representa el componente principal del coloide contenido en el lumen folicular tiroideo (Brandan et al., 2006).

La **tiroperoxidasa (TPO)** es la enzima principal de la síntesis de hormonas tiroideas. Se trata de una hemoproteína glicosilada, unida a la membrana apical del lado extracelular de los tirocitos, es decir del lado luminal, en relación con el material coloide. Esta proteína con actividad enzimática cataliza dos tipos de reacciones y en etapas sucesivas: primero la incorporación del yodo a los grupos tirosilos de la TG para la obtención de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Después es la responsable formar yodotironinas (T4 mediante el acoplamiento de dos residuos DIT, y T3 mediante el acoplamiento de un residuo MIT y otro DIT) (Brandan et al., 2006).

El **peróxido de hidrógeno (H₂O₂)** es generado por las enzimas llamadas oxidasas tiroideas 1 y 2 (ThOX1 y ThOX2; también conocidas como DUOX o LNOX). Se trata de dos glicoproteínas localizadas en el citoplasma celular y en la superficie externa de la membrana plasmática apical del tirocito, cercanas a la peroxidasa. El H₂O₂ facilita la oxidación del yoduro para su unión a la tirosina en forma de yodonio y el acoplamiento de los aminoácidos yodados (Brandan et al., 2006)..

La captación de yoduro está mediada por el **importador de Na⁺/I⁻ (NIS)** que se expresa sobretodo en las membranas de las células foliculares del tiroides. A pesar de que durante mucho tiempo se creyera que el NIS era una proteína exclusivamente tiroidea, también lo hace en menor medida en las células gástricas, glándulas salivales, la placenta y la mama durante la lactancia. El NIS es una glucoproteína que cataliza el transporte activo de yoduro mediante el acoplamiento de la translocación de sodio hacia el interior de la célula (a favor de su gradiente electroquímico) con la translocación simultánea de yoduro hacia el interior de la célula (en contra de su gradiente). El NIS también es una fosfoproteína cuyo patrón de secreción es modulado por la TSH. En general, niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación, mientras que niveles

elevados suprimen la expresión del NIS y la captación. Otro transportador del yodo es la pendrina que se localiza en la membrana apical de las células foliculares del tiroides y se encarga de la salida del yodo hacia la luz (coloide) (Brandan et al., 2006).

Para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, las células foliculares realizan varias funciones. En primer lugar, realizan la captación de yoduro mediante la proteína NIS, después es transportado desde la membrana basal a la membrana apical, donde sale al coloide mediante la pendrina. Posteriormente se produce la oxidación del yoduro (a través del peróxido de hidrógeno) mediante la enzima denominada tiroxidasa (thox), en esta oxidación el yoduro se convierte en yodonio y se produce la yodación por la incorporación de yodonio a la tiroglobulina mediante la tiroperoxidasa (TPO), para producir las yodotirosinas (hormonas inactivas): las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). Finalmente la TPO vuelve a participar en el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas (T3 y T4) que, tras la ruptura proteolítica de los enlaces Tg-HT, se liberan a la sangre (Brandan et al., 2006).

Una vez en sangre, las hormonas tiroideas circulan unidas a proteínas específicas. Cerca del 75% de la tiroxina (T4) se une a la globulina transportadora de tiroxina (TBG o thyroxine-binding globulin). Un 15% se une a la transtiretina (TTR), también conocida como prealbúmina o TBPA, y el resto se unen a la albúmina. La triyodotironina (T3) se une principalmente con la TBG (80%) y el restante a la albúmina y la TTR. Estas tres proteínas transportadoras se producen en el hígado y las variaciones que ocurren tanto en su síntesis como en su degradación pueden ocasionar cambios en la concentración plasmática de hormonas tiroideas (Brandan et al., 2006).

Las hormonas tiroideas son fundamentales para el funcionamiento normal del cerebro a lo largo de toda la vida. Sin embargo, las posibles alteraciones del funcionamiento del SNC por defecto o exceso de hormonas tiroideas en un adulto son reversibles y no implican deficiencia mental. En cambio, cuando se producen alteraciones tiroideas durante la vida fetal o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central son irreversibles. Las hormonas tiroideas regulan el consumo de oxígeno de la mayoría de las células del organismo, intervienen en el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, por tanto no existen órganos ni sistemas en los que su presencia no sean necesarias para el funcionamiento normal (Brandan et al., 2006).

1.3. Fisiopatología Tiroidea

1.3.1 Tipos de enfermedades tiroideas

Como se ha expuesto anteriormente, la función de la glándula tiroides consiste en sintetizar, almacenar y segregar hormonas tiroideas a partir de átomos de yodo, los cuales ingresan en el organismo a través del agua y la dieta. La relación entre la ingesta de yodo y la enfermedad tiroidea se demostró en 1852 por Chatin. La deficiencia de yodo se asocia con bocio multinodular, hipotiroidismo y cretinismo, así como con el desarrollo de carcinoma folicular; por ello medidas como la yodación del agua, de la sal y del pan se prescriben en áreas de bocio endémico. En contraposición, el exceso de yodo se asocia a enfermedades tiroideas autoinmunes como la enfermedad de Graves Basedow o la tiroiditis de Hashimoto, así como con el carcinoma papilar (González Sánchez-Migallón, 2017).

La Conferencia Internacional, celebrada en Ginebra a finales de 1975 y convocada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Dentro del capítulo 3 Enfermedades endocrinas, de la nutrición y metabólicas y trastornos de la inmunidad (240-279), encontramos la clasificación de los trastornos de la glándula tiroidea (240-246), excluyendo los trastornos endocrinos y metabólicos específicos de los fetos y de los recién nacidos (775.0-775.9). Estos trastornos pueden observarse en la tabla 1:

Figura 3. Trastornos de la glándula tiroidea (Clasificación Internacional de Enfermedades Novena Edición (CIE-9)). Fuente: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.

TRASTORNOS DE LA GLÁNDULA TIROIDEA (240-246)
240 Bocio simple y no especificado
240.0 Bocio, especificado como simple
Cualquier enfermedad clasificable bajo 240.9, y especificada como simple
240.9 Bocio, no especificado
Agrandamiento de tiroides
Bocio o estruma: No especificado de otra manera (NEOM), coloide difuso, endémico, esporádico, hiperplásico, no tóxico (difuso) y parenquimatoso.
<u>Se excluye</u> bocio congénito (dishormogénico) (246.1)
241 Bocio nodular no tóxico (eutiroideo)

Excluye: adenoma del tiroides (226) cistoadenoma del tiroides (226)

241.0 Bocio uninodular no tóxico (eutiroideo)

Bocio uninodular (no tóxico)

Nódulo tiroideo

241.1 Bocio multinodular no tóxico (eutiroideo)

Bocio multinodular (no tóxico)

241.9 Bocio nodular no tóxico (eutiroideo) y no especificado

Bocio adenomatoso

Bocio nodular (no tóxico) NEOM

Estruma nodoso (simple)

242 Tirototoxicosis con o sin bocio

Excluye: tiroxicosis neonatal (775.3)

La siguiente subclasificación de quinto dígito debe emplearse con la categoría 242:

0 sin mención de crisis o tormenta tirotóxica

1 con mención de crisis o tormenta tirotóxica

242.0 [0-1] Bocio difuso tóxico

Bocio exoftálmico o tóxico NEOM

Enfermedad de Basedow

Enfermedad de Graves

Hiperplasia tiroidea primaria

242.1 Bocio uninodular tóxico

Bocio uninodular tóxico o con hipertiroidismo

Nódulo tiroideo tóxico o con hipertiroidismo

242.2 [0-1] Bocio multinodular tóxico

Hiperplasia tiroidea secundaria

242.3 [0-1] Bocio nodular tóxico, no especificado

Bocio adenomatoso tóxico o con hipertiroidismo

Bocio nodular tóxico o con hipertiroidismo

Estruma nodoso tóxico o con hipertiroidismo

Cualquier enfermedad clasificable bajo 241.9 y especificada como tóxica o con hipertiroidismo.

242.4 [0-1] Tirotoxicosis por nódulo tiroideo ectópico

242.8 [0-1] Tirotoxicosis de otro origen especificado

Superproducción de hormona estimuladora del tiroides (TSH)

Tirotoxicosis: facticia, por ingestión de exceso de material tiroideo, por ingestión o administración de yodo (L)

242.9 [0-1] Tirotoxicosis sin mención de bocio o de otra causa

Hipertiroidismo NEOM

Tirotoxicosis NEOM

243 Hipotiroidismo congénito

Cretinismo (atirótico) (endémico)

Insuficiencia tiroidea congénita

244 Hipotiroidismo adquirido

Incluye: atiroidismo (adquirido), hipotiroidismo (adquirido), insuficiencia tiroidea (glandular) (adquirida), mixedema (adulto) (juvenil)

244.0 Hipotiroidismo tireoprivo posquirúrgico

244.1 Otros hipotiroidismos postablatoivo

Hipotiroidismo a continuación de terapias tales como irradiación

244.2 Hipotiroidismo yódico

Hipotiroidismo como consecuencia de administración o ingestión de yodo

Excluye: hipotiroidismo como resultado de la administración de yodo radioactivo (244.1)

244.3 Otros hipotiroidismos iatrogénicos

Hipotiroidismo como consecuencia de: ácido para-aminosalicílico [PAS], fenilbutazona y resorcinol

Hipotiroidismo iatrogénico NEOM

244.8 Otros hipotiroidismos adquiridos especificados

Hipotiroidismo secundario NCOC

244.9 Hipotiroidismo no especificado

Hipotiroidismo primario o NEOM

Mixedema primario o NEOM

245 Tiroiditis

245.0 Tiroiditis aguda

Absceso de tiroides

Tiroiditis: no supurativa, aguda, piogénica y supurativa

245.1 Tiroiditis subaguda

Tiroiditis: de células gigantes, de Quervain, granulomatosa o vírica

245.2 Tiroiditis linfocítica crónica

Enfermedad de Hashimoto

Estruma linfomatoso

Tiroiditis: autoinmune o linfocítica (crónica)

245.3 Tiroiditis fibrosa crónica

Estruma fibrosa

Tiroiditis: de Riedel, invasiva (fibrosa) o leñosa

245.4 Tiroiditis iatrogénica

Utilice código adicional para identificar causa

245.8 Otras tiroiditis crónicas y tiroiditis crónicas no especificadas

Tiroiditis crónica: NEOM o no específica

245.9 Tiroiditis no especificada

Tiroiditis NEOM

246 Otros trastornos de las tiroides**246.0 Trastornos de la secreción de tirocalcitonina**

Hipersecreción de calcitonina o de tirocalcitonina

246.1 Bocio dishormonogénico

Bocio (dishormonogénico) congénito

Bocio debido a deficiencia de enzimas de la síntesis de hormona tiroidea

Cretinismo bocioso (esporádico)

246.2 Quiste de la glándula tiroides

Excluye: cistadenoma del tiroides (226)

246.3 Hemorragia e infarto de la glándula tiroides**246.8 Otros trastornos especificados de la tiroides**

Anomalía de la globulina fijadora de tiroxina (TBG)

Atrofia de la tiroides

Decremento de TBG

Incremento de TBG

246.9 Trastorno no especificado de la tiroides

El presente trabajo se centra en las patologías:

- **BOCIO** (240.9, 242.0-242.3, 246.1)
- **HIPOTIROIDISMO** (243.0 244.1-244.3, 244,8-244.9)
- **ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES:**
 - **TIROTOXICOSIS** (242.4, 242.8-242.9)
 - **TIROIDITIS** (245.0, 245.1, 245.3,245.4,245.8, 245.9)

1.3.2 Enfermedades tiroideas.

a. Bocio.

El bocio exoftalmático fue descrito por primera vez por Caleb Hiltier Parry de Bath en 1768. Posteriormente, Robert James Graves y Carl Adolf von Basedow, que publicaron sus observaciones de forma independiente en 1835 y 1840, respectivamente, examinaron este tema más a fondo. Sus publicaciones trataron la asociación de bocio con exoftalmos, palpitaciones, irritabilidad, pérdida de peso, exceso de hambre, hiperactividad, calor y sudoración (Sarkar et al., 2016).

La existencia de bocios ha sido descrita hace miles de años, pero sin entender su origen, ya que la glándula tiroidea fue descrita solo en el renacimiento y su función no fue totalmente esclarecida hasta finales del siglo XIX y principios del XX. El bocio fue tratado de distintas formas, sin embargo, es el tratamiento quirúrgico que lleva establecido poco más de 100 años (Francisco Pizarro, 2013).

La causa más frecuente de patología tiroidea es la presencia de bocio difuso simple, cuya prevalencia decae con la edad y siendo máxima en mujeres premenopáusicas con una ratio mujeres/hombres 4:1,7 (Maldonado Araque, 2017).

Se entiende por bocio todo aumento de la glándula tiroides. Pérez et al, definieron en 1961 el bocio como “una glándula tiroides cuyos lóbulos laterales son de mayor tamaño que la falange terminal del pulgar del paciente examinado, siendo esta definición la adoptada por la OMS actualmente (Ares Segura et al., 2009; Millón Ramírez, 2000).

➤ Etiología y Patogenia:

El principal determinante de la aparición de bocio se debe a la deficiencia de yodo en la dieta. Los trastornos por déficit de yodo (TDY) pueden afectar al ser humano en diferentes periodos de la vida. Aunque desde hace más de un siglo se sabe de la importancia del yodo para prevenir el bocio endémico, ha sido en las últimas tres décadas cuando se han descrito la multitud de efectos nocivos por la carencia de yodo. La OMS considera que la carencia de yodo es la causa principal prevenible de lesión cerebral del feto y del lactante y del retraso psicomotor en niños pequeños, asociándose a su vez a este problema el cretinismo, enanismo, sordomudez, abortos, malformaciones congénitas y retraso del crecimiento o mental (Boas, Feldt-Rasmussen, Skakkebæk y Main, 2006).

El criterio utilizado por la OMS para estimar la prevalencia mundial de TDY establece que las poblaciones que tengan más de un 5% de sus niños en edad escolar con bocio y una mediana de sus yodurias $< 100 \mu\text{g/l}$ deben ser consideradas población de riesgo frente a los TDY (SEEN, 2002).

Los factores endógenos también cobran importancia en la aparición de bocio. Existen diferencias entre la edad y el sexo de la población, puesto que mujeres y niños son los más afectados. Además, influyen factores hereditarios ya que la tasa de bocio entre gemelos monocigóticos es mayor que en el resto de la población (Millón Ramírez, 2000). Además, se conoce que algunas sustancias naturales como las isoflavonas y determinados fármacos, como el litio, podrían causar bocio y otras disfunciones tiroideas, aunque también ciertos contaminantes ambientales, entre ellos los plaguicidas, pueden ser potencialmente tirotóxicos (Santini et al., 2008; Wiersinga, 2016).

El bocio puede ser *multinodular o difuso*. Con respecto al segundo, puede estar causado por deficiencia de yodo (bocio endémico), bocio simple (idiopático), tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves-Basedow, adenoma hipofisario secretor de TSH, dishormonogénesis familiar, ingestión de bociógenos o ciertos fármacos como el litio (Ares Segura et al., 2009).

El **Bocio Multinodular Tóxico (BMT)** es la fase final de la evolución temporal de un bocio simple o de un bocio multinodular normofuncionante (BMN). Aunque no está claro cuál es el mecanismo por el que se pasa de un bocio no tóxico a uno que sí lo es, se piensa que podría deberse a mutaciones celulares en los receptores de TSH. El BMT se caracteriza por la presencia de al menos dos nódulos tiroideos que funcionan autónomamente, produciendo un exceso de hormonas tiroideas. Del mismo modo, un paciente con BMN y la administración de dosis altas de yodo, podrían ocasionar una situación de hipertiroidismo (Muñoz Pascual, 2015).

➤ **Epidemiología:**

Las primeras referencias de bocio endémico en España se remontan a finales del siglo XIX. Durante la primera mitad del siglo XX, los doctores Gregorio Marañón y Ortiz de Landázuri estudiaron y manifestaron de forma repetida la importancia y magnitud del

problema del bocio endémico en España. En el año 1993, España tenía bocio endémico de grado I-II debido a una escasa nutrición de yodo (SEEN, 2000.)

Los trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo representan un importante problema de salud pública. En el año 1996 se estimaba que 1572 millones de personas (28,9% de la población mundial) en 110 países, tenían riesgo de presentar trastornos por déficit de yodo. Las estimaciones realizadas por la OMS entre 1990 y 1992 sugerían que alrededor de mil millones de habitantes en el mundo se encontraban en riesgo de padecer trastornos por déficit de yodo, al vivir en áreas cuyo porcentaje de bocio en la población general era del 10%. También se estimaba que unos 200 millones de personas en todo el mundo tenían bocio (SEEN, 2000).

Según estimaciones de la OMS, en Europa en el año 2008 teníamos un 15% de la población con bocio. Otros estudios publicados en 2002 relacionados con los TDY en Europa, expusieron que 18 países tenían una nutrición suficiente de yodo frente a 14 países con yododeficiencia (entre los que se incluía España), representando un 64% los europeos que vivían en países con deficiencia de yodo (SEEN, 2000).

➤ **Diagnóstico y tratamiento:**

Los síntomas a menudo no se presentan y se diagnostica por palpación y de manera más precisa por ecografía. La OMS realiza una clasificación basada en el tamaño que puede observarse en la tabla 2:

Tabla 1. Clasificación del bocio basada en el tamaño según la OMS en 1961 (primera columna) y en 1994 (segunda columna).

1961	1994	Tamaño del tiroides
Grado 0	Grado 0	Sin bocio. No palpable
Grado 1a	Grado 1	Bocio palpable pero no visible con cuello en extensión
Grado 1b		Bocio palpable y visible con cuello en extensión
Grado 2	Grado 2	Bocio visible con el cuello en posición normal
Grado 3		Bocio grande que se ve a distancia

La palpación e inspección del tiroides es el procedimiento tradicional para evaluar la presencia de bocio. La técnica se realiza de la siguiente manera (Millón Ramírez, 2000):

- **Inspección del cuello:** El explorador se sitúa delante de la persona explorada y le examina el cuello, primero en posición neutra y posteriormente en máxima extensión, solicitando simultáneamente que degluta para poder apreciar mejor si el tiroides se hace visible. De esta forma se realiza una primera valoración del tamaño ya sea visible o no.
- **Palpación del cuello:** El explorador realiza la palpación del cuello con las yemas de ambos pulgares si se sitúa frente al sujeto, o con los dedos índice y corazón si se realiza desde detrás. De este modo se pueden delimitar los nódulos tiroideos que se movilizan al deglutir, al mismo tiempo que se puede apreciar la consistencia de la glándula y la existencia o no de nódulos.

Otros métodos diagnósticos incrementados en las últimas décadas son la **Ecografía Tiroidea (ET) y la punción aspiración con aguja fina (PAAF)**, los cuales han aumentado notablemente la detección de nódulos tiroideos, modificando la actitud diagnóstica y terapéutica de estos (López-Vidaur, Carrero, Rozas, Armendariz y García, 2014).

Entre las indicaciones para realizar la ecografía tiroidea, se incluyen todos los pacientes con presencia de nódulo tiroideo o bocio multinodular detectados mediante palpación del cuello y/o aquellos pacientes con nódulo tiroideo encontrados de forma incidental por realización de otras pruebas de imagen para la evaluación de otras patologías no tiroideas como la resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (TEP). Estos nódulos no palpables se denominan “incidentalomas” (López-Vidaur Franco et al., 2014).

La ET proporciona mayor información anatómica de los nódulos tiroideos que otras técnicas de imagen, así como la inspección y palpación del cuello. No obstante, la ET carece de utilidad clínica en el diagnóstico de otras patologías tiroideas como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves, por lo que en estos pacientes salvo que se detecte la presencia de nódulo tiroideo o bocio multinodular durante la palpación, no estaría indicada la realización de ET (López-Vidaur et al., 2014).

Durante la ecografía de los NT se deben valorar aspectos como el número de nódulos, la ecogenicidad, la composición, el halo periférico, el contorno, la forma, la

presencia de calcificaciones, el tamaño, la vascularización y la presencia de adenopatías patológicas. En caso de existir alteraciones, se debe remitir a los pacientes para la realización de gammagrafía y PAAF (Ares Segura et al., 2009; López-Vidaur et al., 2014)

Las indicaciones para realizar la PAAF se establecen de acuerdo a guías clínicas incluyendo factores de riesgo personales, características ecográficas sospechosas con alteración de la TSH sérica e imágenes ecográficas compatibles con riesgo de malignidad (Sánchez-Franco, Corpas, Correa et al., 2021)

➤ **Tratamiento:**

Alrededor del 2700 a. C., el bocio ya se apreciaba en China, y ya en el 1600 a. C., los chinos usaban esponjas quemadas y algas marinas para tratar los bocios. Aunque se sabía desde hacía algún tiempo que las algas marinas reducían el tamaño del bocio, no fue hasta 1811 que Bernard Courtois descubrió el yodo en las algas quemadas, lo que fomentó la idea de que este era el ingrediente activo en los tratamientos que se estaban prescribiendo con éxito para el bocio. Diez años después, Coindet fue el primero en recomendar el yodo en el tratamiento preoperatorio del bocio para disminuir la vascularización y, en consecuencia, disminuir el riesgo operatorio. Esto fue respaldado por Marine en 1907, quien propuso que el yodo era necesario para el funcionamiento normal de la glándula tiroides, y en 1911, se recomendó el yodo como terapia para la enfermedad de Graves, que resultó ser un hito en el tratamiento de los bocios tóxicos (Sarkar et al., 2016).

Actualmente, la mayoría de los pacientes no requieren tratamiento, sino simplemente un seguimiento de la función y el tamaño de la tiroides. No existe consenso sobre el tratamiento ideal del bocio no tóxico, aunque generalmente se trata con L-tiroxina asegurando una adecuada ingesta de yodo y/o con yodo radiactivo. La cirugía también está indicada cuando se trata de bocio compresivo o se sospecha de malignidad (Sánchez-Franco et al., 2021).

b. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes. Usualmente es detectado por médicos clínicos y también, con gran frecuencia, por otros especialistas como ginecólogos y cardiólogos, quienes están más atentos ante sus efectos no deseados (Brenta et al., 2013).

➤ **Etiología y Patogenia:**

Es la afección más frecuente de la glándula tiroidea. Se trata de un síndrome que se caracteriza por una disminución de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos diana. La forma más frecuente es el *hipotiroidismo primario o clínico*, apareciendo una elevación de la concentración de TSH sérica por encima del límite superior establecido con una producción reducida de hormona tiroidea. Algunos investigadores apuntan que el límite superior de la concentración sérica de TSH en suero debe ser de 2.5 mUI/l. Otra forma leve de esta patología es el *hipotiroidismo subclínico*, que se caracteriza por una concentración de TSH sérica elevada junto con la T4 libre dentro de su rango de referencia (Brenta et al., 2013; Muñoz Pascual, 2015).

El *hipotiroidismo central* es menos frecuente, denominándose *secundario* (si el problema está en la hipófisis) o *terciario* (si ocurre en el hipotálamo). En estos casos tanto la TSH como la T4 libre están disminuidas. Resulta imprescindible determinar la T3 libre para evitar errores a la hora de realizar la interpretación de las pruebas diagnósticas (Muñoz Pascual, 2015; Surks et al., 2004).

La causa más frecuente de hipotiroidismo es la *tiroiditis autoinmune*, tanto la atrofia tiroidea primaria como la enfermedad de Hashimoto (Benseñor, Carvalho, Lotufo y Menezes, 2011). Se identifica por la pérdida de tejido tiroideo funcional. Histopatológicamente aparece una infiltración linfocitaria del tiroides y fibrosis de la glándula. En la mayoría de los pacientes también aparecen un elevado título de anticuerpos tiroideos. Los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) son positivos en el 90% de los casos y los antitiroglobulina (anti-TG) en el 60% (Muñoz Pascual, 2015).

La segunda causa más frecuente de hipotiroidismo es la *radiación de la zona cervical*, generalmente tras el tratamiento con yodo radiactivo del hipertiroidismo, instaurándose de forma tardía un hipotiroidismo permanente. La tercera causa de hipotiroidismo es la *ablación quirúrgica* total o parcial del tiroides. La hipofunción tiroidea se produce de forma brusca tras la cirugía total del tiroides o puede aparecer de forma tardía cuando se realiza una cirugía parcial. Algunos *fármacos* como la amiodarona, el litio, los antitiroideos, sulfonilureas, agentes quimioterápicos, etc son otra causa frecuente de hipotiroidismo (Muñoz Pascual, 2015).

El hipotiroidismo central o secundario se debe generalmente a *tumores hipofisarios* o de la región paraselar, ocasionando un descenso de la TSH y T4 séricas. Otro tipo de alteraciones traumáticas, vasculares, infecciosas o inflamatorias también pueden producir hipotiroidismo. Otra posible causa de este tipo de hipotiroidismo, aunque infrecuente, son las *enfermedades infiltrativas* como la amiloidosis, esclerodermia y la hemocromatosis. Además de la pérdida de tejido funcional, el hipotiroidismo central también puede ser causado por alteraciones en la biosíntesis o liberación de TSH debido a mutaciones y drogas como la dopamina y los glucocorticoides (Brenta et al., 2013; Muñoz Pascual, 2015).

➤ **Epidemiología:**

En 2017, Maldonado Araque fijó la prevalencia de disfunción tiroidea en España en un 9,9%, siendo en mujeres la prevalencia total de 14,4% y de 5,3% en hombres. Al descomponerlo por tipos de patología tiroidea, el hipotiroidismo total supone el 9.1% y el hipertiroidismo el 0.8%. El hipotiroidismo tratado representa el 4,2% de la población, el hipotiroidismo subclínico no tratado representa el 4,6% y el hipotiroidismo clínico no tratado representa el 0,3%.

En 2014, se realizó un estudio transversal de la prevalencia de hipotiroidismo en la comunidad de Andalucía con 321.364 pacientes tratados con levotiroxina. Esto colocaba la prevalencia regional de hipotiroidismo tratado en el 4,68% (Escribano-Serrano, J. et al., 2016). La prevalencia de hipotiroidismo distribuido por provincias puede verse en la figura 3, donde se aprecia que Granada es la provincia andaluza que mayor prevalencia de hipotiroidismo presenta con un 5,87%, seguida de la provincia de Almería con una prevalencia de 4,87%. Por el contrario, la provincia que menor prevalencia de hipotiroidismo presenta es Cádiz con un 4,07% (Escribano-Serrano et al., 2016).

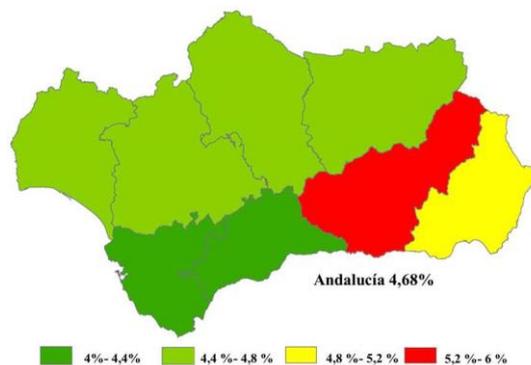


Figura 4. Mapa de prevalencias de hipotiroidismo distribuido por provincias. Fuente: Escribano-Serrano et al., 2016.

La prevalencia del hipotiroidismo manifiesto se ha estimado en un 1,5%, mientras que el hipotiroidismo subclínico es aproximadamente diez veces más frecuente. Su prevalencia difiere según los estudios entre un 6-20%, dependiendo de la edad, sexo, raza y repleción de yodo de la población estudiada (Brenta et al., 2013).

El *hipotiroidismo congénito* afecta a 1 de cada 3500-4000 recién nacidos y es la causa más tratable de retraso mental. En zonas con adecuada ingesta de yodo, el 85% de los casos se deben a alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea durante el embarazo (disgenesia tiroidea), a la migración embrionaria defectuosa del tiroides (tiroides ectópico) o a la ausencia completa del tejido tiroideo (atireosis). El 15% restante se debe a defectos en la dishormonogénesis del tiroides transmitidos a modo de herencia autosómica recesiva (Vanderpump, 2011).

➤ **Diagnóstico y tratamiento:**

La **manifestación clínica** del hipotiroidismo en las personas que lo padecen suele ser atípica e insidiosa. Menos de un tercio de los pacientes presentan signos y síntomas típicos de hipofunción tiroidea (Muñoz Pascual, 2015), además los signos y síntomas del hipotiroidismo son muchos y poco específicos cuya presentación interindividual puede ser variable, apareciendo de forma asintomática, con síntomas leves, moderados o de gravedad (Ramírez Pulgarín et al., 2016). No existe un signo patognomónico para distinguir claramente a un paciente con hipotiroidismo, aunque parece tener asociación la presencia de bradicardia con retardo en el reflejo aquiliano y piel gruesa y seca. Entre los síntomas más comunes destacan pelo seco, intolerancia al frío, fatiga, calambres musculares y estreñimiento. Otros signos y síntomas que pueden ser indicativos de hipotiroidismo son una voz más grave y/o ronca, edema de párpado, constipación, debilidad, letargia, habla lenta, disminución de la sudoración, piel fría y pálida, macroglosia, edema facial, cabello grueso, cardiomegalia (en rayos X), trastornos de memoria, ganancia de peso, pérdida de cabello, disnea, edema periférico, anorexia, nerviosismo, menorragia, sordera, palpitaciones, ruidos cardíacos disminuidos, dolor precordial y mala visión, entre muchos otros (Brenta et al., 2013; Ramírez Pulgarín et al., 2016).

Al realizar el diagnóstico del hipotiroidismo se debe hacer una buena revisión del paciente realizando una buena anamnesis y un examen físico completo. El diagnóstico se inicia tras escuchar al paciente exponer los síntomas que padece y dentro de los hallazgos

comunes del estado físico se suele encontrar hipertensión arterial, bradicardia, bocio, hinchazón periorbital, piel seca y/o fría, entre otros. Ulteriormente a estos hallazgos se debe realizar un examen de laboratorio para la identificación de la patología, siendo ideal la determinación de TSH ante la sospecha de hipotiroidismo primario (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

El hipotiroidismo primario se diagnostica principalmente mediante la determinación de la TSH sérica. El test de TSH es preciso, seguro y relativamente económico. Los tests inmunométricos de TSH de tercera generación (IMA) tienen una sensibilidad y especificidad muy alta. En pacientes ambulatorios, se ha registrado un 89% de sensibilidad y un 95% de especificidad para TSH mediante ensayos inmunoradiométricos (IRMA). Resultados similares se han obtenido con el uso de los ensayos inmunoquimioluminométricos (IQL), con una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 96%, aumentando la precisión diagnóstica con ambas técnicas. En relación con la determinación de la T4 libre aislada en pacientes ambulatorios, la sensibilidad y especificidad se han estimado en 82% a 94%, respectivamente (Brenta et al., 2013).

El rango normal de los valores de TSH en individuos libres de enfermedad tiroidea tradicionalmente aceptado es de 0,45-4,5 mU/L. s. Esta cifra de referencia se considera como “experimental” o tomado de la población basado en estudios epidemiológicos, como el estudio NHANES III, donde el rango de referencia para la concentración de TSH se estimó en 0,45-4,12 mU/L, con un valor de mediana de 1,4 mU/L.

Si se sospecha de hipotiroidismo manifiesto, la determinación de TSH, T4 y/o anticuerpos anti-tiroperoxidasa son esenciales para el diagnóstico de hipotiroidismo tras la evaluación de la clínica. Se incluyen varias posibilidades: evaluación aislada de TSH, (teniendo mayor sensibilidad que la obtención de T4 libre aislada), determinación de TSH y T4 libre (ideal ya que la TSH por sí sola no detecta hipotiroidismo central), o la determinación de TSH y ATPO (Brenta et al., 2013).

Si se confirma un nivel elevado de TSH (bien con o sin T4 libre o con T4 total baja), la medición de los ATPO son muy útiles para diferenciar si la autoinmunidad es la causa del hipotiroidismo. Finalmente, si en un paciente encontramos una TSH elevada, se debe realizar una nueva medición 2-3 meses después de TSH y T4 libre para confirmar

el diagnóstico, así como determinar los ATPO para confirmar o descartar autoinmunidad tiroidea (Brenta et al., 2013).

Entre las condiciones clínicas que se deben considerar para una evaluación del perfil tiroideo en la detección de Hipotiroidismo subclínico encontramos (Brenta et al., 2013):

- Mujeres en edad fértil o mayores de 60 años.
- Mujeres embarazadas
- Tratamiento previo con radiación tiroidea.
- Cirugía tiroidea o historia de disfunción tiroidea.
- Diabetes Mellitus tipo 1.
- Historia de enfermedad autoinmune como vitíligo, lupus eritematoso, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren.
- Síndrome de Down.
- Síndrome de Turner.
- Antecedentes familiares de patología tiroidea o enfermedad autoinmune.
- Presencia de bocio y/o ATPO positivo.
- Síntomas clínicos de hipotiroidismo.
- Uso de drogas como litio, amiodarona, interferón alfa e inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib y sorafenib).
- Hiperprolactinemia.
- Dislipidemia.
- Anemia.
- Insuficiencia cardiaca.

La ecografía del tiroides puede plasmar una ecogenicidad disminuida tanto en hipotiroidismo manifiesto como subclínico, siendo recomendable realizarla en pacientes con hipotiroidismo y palpación tiroidea anormal. No obstante, no se recomienda esta prueba diagnóstica de forma rutinaria en pacientes con hipotiroidismo (Brenta et al., 2013).

La levotiroxina es el fármaco de elección en el tratamiento del hipotiroidismo manifiesto por su seguridad, eficacia en resolver los síntomas, larga vida media, contrastados beneficios y bajo costo. Sin embargo, en el caso del hipotiroidismo subclínico no existe evidencia de que la terapia con levotiroxina sea beneficioso, basándose la decisión en el juicio clínico médico. Si se recomienda con un grado de evidencia A, el tratamiento de todos los pacientes con un nivel de TSH persistentemente de más de 10 mU/l debido a que los pacientes con este nivel de TSH, tienen mayor probabilidad de progresar a hipotiroidismo manifiesto. En pacientes con niveles séricos

levemente aumentados de TSH (4,5-10 mU/l), el tratamiento debe considerarse para aquellos pacientes menores de 65 años con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente cuando los niveles sea persistentemente mayores de 7 mU/l. Respecto a los mayores de 65 años y ancianos (mayores de 80 años) con hipotiroidismo subclínico y niveles de TSH menores de 10 mU/l, no se recomienda tratarlos de forma rutinaria con levotiroxina (Brenta et al., 2013; Ramírez Pulgarín et al., 2016).

El tratamiento con Levotiroxina también se considera beneficioso en un breve periodo de tiempo en pacientes de edad media con síntomas. Además, si se observa un claro beneficio, la terapia con este fármaco debería mantenerse (Brenta et al., 2013). Se recomienda administrar la levotiroxina al menos con 2 horas de ayuno, 30 minutos antes de ingerir alimentos, alternativamente se podría administrar por la noche. La dosis recomendada en el hipotiroidismo manifiesto es de 1,6-1,8 µg/kg de peso corporal. En el caso de enfermedad subclínica, se recomienda una dosis inicial de 1,1-1,2 µg/kg. En cualquier caso, se recomienda monitorizar los niveles de TSH y T4 a las 6-8 semanas del inicio del tratamiento con Levotiroxina o ante cualquier cambio de dosis (Brenta et al., 2013).

c. Enfermedades tiroideas autoinmunes: tirotoxicosis y tiroiditis

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (EAT), como la enfermedad de Graves y la enfermedad de Hashimoto, son enfermedades complejas en las que la autoinmunidad contra los autoantígenos tiroideos se desarrolla en un contexto genético determinado, provocada por la exposición a factores ambientales (Wiersinga, 2016).

➤ Etiología y Patogenia:

La etiología de la EAT es multifactorial. La genética desempeña una función importante ya que con frecuencia es hereditaria y tener un miembro de la familia con esta patología aumenta el riesgo de padecerla (Brenta et al., 2013; Wiersinga, 2016). La combinación de EAT y DM tipo I es la más frecuente y se incluye como parte del síndrome autoinmune poliglandular.

Aunque los factores genéticos contribuyen en torno al 70-80% en la patogénesis de la enfermedad autoinmune tiroidea, el 20-30% restante se corresponde con factores

ambientales como el hábito tabáquico, déficit de minerales y vitaminas, infecciones y estrés. Entre las enfermedades autoinmunes tiroideas se encuentran la tirotoxicosis o Enfermedad de Graves y la Tiroiditis de Hashimoto (Wiersinga, 2016).

En la inmunopatogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune intervienen factores genéticos como los genes principales de histocompatibilidad (antígeno leucocitario humano [HLA]), genes inmunorreguladores (*CTLA4*, *PTPN22*, *FOXP3*, *CD25*, *CD40*, *FRCL3*) y genes específicos de tiroides (TSHR y Tg), que pueden verse influenciados por factores ambientales y potenciados por factores no modificables como el sexo femenino, la paridad y la edad (Wiersinga, 2016).

La enfermedad tiroidea autoinmune causa daño celular y altera la función de la glándula tiroides por mecanismos humorales y celulares. El daño celular ocurre cuando los linfocitos-T sensibilizados o los autoanticuerpos se fijan a las membranas celulares tiroideas provocando lisis celular y reacciones inflamatorias. Las variaciones de la función tiroidea se producen por acción de los autoanticuerpos sobre los receptores de membrana de las células, que pueden estimular o bloquear la función de la glándula (Bergoglio y Mestman, 2006).

En la EAT intervienen tres autoantígenos: tiroperoxidasa (TPO), Tiroglobulina (Tg) y Receptor de TSH. Otro autoantígeno también descrito pero sin rol diagnóstico en la actualidad es el co-transportador Na⁺/I⁻ (NIS) (Bergoglio y Mestman, 2007). Entre el 80 y el 90% de los pacientes que padecen enfermedad de Hashimoto tienen elevados títulos de autoanticuerpos, tales como: antiperoxidasa (TPO-Ab) y los antitiroglobulina (Tg-Ab), y con menor frecuencia, los anticuerpos bloqueadores del receptor de hormonas tiroideas (TRAb) (Yanes Quesada et al., 2008).

Los anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb) son heterogéneos y pueden imitar la acción de la TSH y causar hipertiroidismo (como ocurre en la enfermedad de Graves), o por el contrario, pueden antagonizar la acción de la TSH y ocasionar hipotiroidismo. Este último caso ocurre en el neonato al pasar los anticuerpos de la madre con EAT por vía trasplacentaria. Los TPO-Ab parecen participar en la destrucción tisular asociada al hipotiroidismo, observándose en la tiroiditis de Hashimoto y en la tiroiditis aguda. Además, la aparición de los TPO-Ab habitualmente anteceden al desarrollo de disfunción tiroidea. La patogenia de los Tg-Ab no está del todo clara, aunque se determinan junto a

la Tg sérica en zonas con suficiencia de yodo debido a que la presencia de estos anticuerpos pueden interferir con los métodos de Tg (Bergoglio y Mestman, 2006)

Los anticuerpos antitiroideos son característicos de las EAT y están presentes en casi todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en el 75% de los pacientes con enfermedad de Graves (Bergoglio y Mestman, 2006; Brenta et al., 2013). Los TRAb están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves presente o pasada. Además, este tipo de anticuerpos presentes en el embarazo se relacionan con disfunción tiroidea fetal o neonatal debido a la comunicación trasplacentaria. La prevalencia de TRAb aumenta en pacientes con alguna enfermedad autoinmune no tiroidea como la DM tipo I y la anemia perniciosa (Bergoglio y Mestman, 2006). Los anticuerpos son producidos principalmente por una infiltración linfocítica en el tiroides y en menor medida por nódulos linfáticos regionales o en médula ósea. Los niveles de autoanticuerpos reflejan la gravedad de la infiltración linfocítica, exista o no hipotiroidismo (Brenta et al., 2013).

Respecto a los factores ambientales relacionados con EAT, dejar de fumar disminuye el riesgo de enfermedad de Graves pero aumenta el riesgo de enfermedad de Hashimoto. La ingesta moderada de alcohol proporciona cierta protección contra la enfermedad de Graves y Hashimoto. La ingesta baja de selenio se asocia con una mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea, pero la evidencia de que la suplementación con selenio puede reducir los anticuerpos TPO y prevenir el hipotiroidismo subclínico sigue sin ser concluyente. Los niveles bajos de vitamina D en suero se asocian con una mayor prevalencia de anticuerpos TPO, pero aún no se han realizado estudios de intervención con vitamina D adicional. El estrés puede provocar hipertiroidismo de Graves pero no tiroiditis de Hashimoto. El uso de estrógenos se ha relacionado con una menor prevalencia de la enfermedad de Graves. El período posparto está asociado con un mayor riesgo de EAT (Wiersinga, 2016).

TIROIDITIS:

Existen dos formas de tiroiditis: una bociosa, la **enfermedad de Hashimoto** y otra atrófica, la **tiroiditis autoinmune linfocítica crónica**, la más frecuente en el paciente anciano (Muñoz Pascual, 2015), en honor a Hakaru Hashimoto quien realizó la primera descripción de esta afección, entre otras muchas causas se encuentra la ablación tiroidea con radioyodo, tiroidectomía, medicamentos, tumores, entre otros (Ramírez Pulgarín et

al., 2016). La tiroiditis de Hashimoto representa la causa más frecuente de hipotiroidismo primario.

Entre el 80 y el 90% de los pacientes que padecen enfermedad de Hashimoto tienen elevados títulos de autoanticuerpos, tales como: antiperoxidasa (TPO-Ab) y los antitiroglobulina (Tg Ab), y con menor frecuencia, los anticuerpos bloqueadores del receptor de hormonas tirotropas (TSH-Abs) (Yanes Quesada et al., 2008).

Los pacientes con hipotiroidismo causado por tiroiditis autoinmune bociosa o atrófica suelen tener concentraciones séricas elevadas de estos mismos anticuerpos. El porcentaje de sujetos con concentraciones séricas altas de TPOAb y TGAb aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres, aumentando más en mujeres que en hombres y predominando menos en la raza negra que en otras razas (Vanderpump, 2011).

La tiroiditis, ya sea aguda o subaguda, puede dar lugar a hipertiroidismo por liberación de hormonas durante el proceso de destrucción de los folículos tiroideos, ocurriendo más frecuentemente en población joven que en ancianos (Muñoz Pascual, 2015).

TIROTOXICOSIS:

La **Enfermedad de Graves** representa la principal causa de hipertiroidismo en zonas con elevado consumo de yodo. Es un proceso autoinmune marcado por la presencia de anticuerpos frente al receptor de TSH, los cuales estimulan la síntesis y secreción de hormonas tiroideas y el crecimiento de la glándula. El bocio difuso aparece en el 90% de los enfermos. La presencia de signos y síntomas extratiroideos, como la oftalmopatía de Graves o el mixedema pretibial (dermatopatía infiltrativa localizada), y la presencia de anticuerpos antitiroideos anteriormente mencionados, diferencian esta entidad de otros bocios que cursan con hipertiroidismo (Muñoz Pascual, 2015).

La enfermedad de Graves Basedow (EG) es una patología autoinmune caracterizada por la sobreestimulación del tiroides por parte de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH que imitan la acción de dicha hormona. Asimismo, los anticuerpos circulantes impiden una retroalimentación negativa adecuada, provocando el cuadro clínico que caracteriza dicha enfermedad. Los individuos con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (hipertiroidismo, anemia perniciosa, miastenia

gravis, entre otras) presentan mayor riesgo de desarrollar una enfermedad de Graves Basedow (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

Entre las causas que desencadenan la tirotoxicosis destacan (Ramírez Pulgarín et al., 2016):

- Hipertiroidismo primario o secundario
- Enfermedad de Graves.
- Bocio multinodular tóxico.
- Adenoma tóxico.
- Carcinoma metastásico funcional del tiroides.
- Mutación activadora del receptor de TSH.
- Síndrome de McCune-Albright
- Estroma ovárico.
- Fenómeno de Jod-Basedow
- Tiroiditis subaguda o silente.
- Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas
- Ingestión excesiva de hormonas tiroideas.
- Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de un adenoma.

La amiodarona, puede producir hipertiroidismo iatrógeno por aumento de producción de hormona tiroidea (tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo I) y por destrucción de la glándula (tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo II) (Muñoz Pascual, 2015).

➤ **Epidemiología.**

Las enfermedades de la glándula tiroides se encuentran entre las primeras causas de atención en endocrinología, y el mecanismo patogénico más frecuente es el desarrollo de autoanticuerpos contra la glándula tiroides. Dentro de este grupo, la ***tiroiditis crónica de Hashimoto*** ocupa un papel importante, por ser la más frecuente y la primera causa de hipotiroidismo con bocio en zonas con adecuada ingesta de yodo. Tiene una incidencia estimada por cada 1000 habitantes de 3,5 en mujeres y de 0,8 en hombres. Las edades de mayor incidencia y prevalencia descritas en la literatura se encuentran entre los 30 y 50 años, debido a que el fracaso tiroideo suele ocurrir en la vida adulta, y por ello a medida

que aumenta la edad, aumenta la prevalencia, cuyo pico máximo se sitúa en torno a los 50 años, para luego disminuir de nuevo en la vejez. En cuanto al sexo, la mayoría de los autores coinciden en que esta entidad es de 10 a 15 veces superior en las mujeres que en los hombres (Yanes Quesada et al., 2008).

Palmezano Diaz et al, realizaron una clasificación de enfermedades autoinmunes basadas en la literatura para conocer la disposición de las mismas en Colombia. Dentro de las enfermedades autoinmunes, las concernientes a la glándula tiroides representaban el 24% de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas (Enfermedad de Graves Basedow con un 18% y la tiroiditis de Hashimoto con un 6,1%), ocupando la segunda posición tras las enfermedades de la piel (Palmezano Diaz et al., 2018).

La autoinmunidad tiroidea es la alteración autoinmune más prevalente en mujeres en edad fértil, afectando a un 5-20% de la población. Además, puede permanecer latente durante años, asintomática y por tanto retrasar su diagnóstico (Cho, 2015). El estudio de Galofré, mostró la incidencia de disfunción tiroidea en la región de Vigo mostró una incidencia de tiroiditis autoinmune de 27,15 por cada 100.000 personas al año (Galofré, Fernández-Calvet, Ríos y García-Mayor, 1994).

➤ **Diagnóstico y Tratamiento:**

Existe una triada característica de la Enfermedad de Graves donde aparece dermatopatía, bocio y oftalmopatía. Esta última es el rasgo clínico más común de la enfermedad, estando presente en aproximadamente el 50% de los pacientes. La oftalmopatía se caracteriza por la inflamación de la grasa retroorbitaria y los tejidos circundantes, provocando un aumento del contenido de la cavidad orbitaria con la consecuente proptosis, esto es conocido como exoftalmos tipo I. Cuando el aumento de esta cavidad se debe a una hipertrofia de los músculos adyacentes oculares y causa un alto riesgo de neuropatía óptica compresiva, se denomina exoftalmos tipo II (Ramírez Pulgarín et al., 2016). La oftalmopatía tiroidea se debe a los linfocitos T que luchan contra antígenos en la órbita que son compartidos con la glándula tiroidea, ocasionando una cascada de citoquinas inflamatorias que inducen a la secreción de glucosaminoglucanos por parte de los fibroblastos y la maduración de adipocitos, ocasionando la retención de agua, hipertrofia y el edema mencionado anteriormente (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

El bocio como se describió anteriormente es un aumento difuso del volumen de la glándula tiroides que puede doblar o triplicar el tamaño normal de esta y con una consistencia firme característica de la enfermedad provocando un incremento del flujo sanguíneo que recibe la tiroides y que puede originar la presencia de un soplo o frémito durante la auscultación (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

Finalmente, la dermatopatía tiroidea, conocida como mixedema pretibial, se manifiesta por una placa indurada no inflamatoria con apariencia de piel de naranja y en ocasiones con presencia de pápulas, localizándose especialmente en la cara anterior y lateral de los miembros inferiores entre el tobillo y rodilla. Esta dermatopatía aparece en menos del 5% de los pacientes y generalmente se acompaña de oftalmopatías moderadas o severas (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

La tormenta tiroidea no es una etiología de la tirotoxicosis sino una presentación clínica grave de la misma. Generalmente se desencadena por una infección o sepsis. Esta exacerbación aguda de los signos y síntomas de la tirotoxicosis cursa con otros síntomas como fiebre alta de 38-41°C, hipertensión, diaforesis, taquicardia, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), agitación, delirium y coma. El choque cardiogénico y el fallo cardiaco son los causantes del desenlace fatal de la tormenta tiroidea. Aún con tratamiento, la mortalidad es de un 20 a 50% (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

Algunas manifestaciones psiquiátricas, aunque poco comunes, que pueden presentarse en la tirotoxicosis son: ansiedad, irritabilidad, depresión, manía o hipomanía, psicosis, entre otros (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

El diagnóstico de la hiperfunción tiroidea debe partir de un abordaje clínico completo; comenzando por una anamnesis para la detección de los síntomas antes mencionados que puedan sugerir que el paciente tiene una u otra patología. En pacientes que presentan síntomas de inicio brusco, que indican una hiperactividad simpática e incluso inestabilidad hemodinámica y cuentan con un antecedente infeccioso o traumático nos debe hacer sospechar de la posibilidad de una tormenta tiroidea. Por otra parte, pacientes que presentan un cuadro con síntomas más leves y que durante el examen físico se palpa una glándula aumentada de tamaño y presentan oftalmopatía tiroidea, se debe considerar la EG (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

Aunque la ecografía tiroidea de rutina no es recomendada en pacientes con hipotiroidismo, se debe considerar en caso de sospecha de tiroiditis autoinmune con anticuerpos tiroideos negativos. El patrón de hipoecogenicidad tiroidea es indicativo de tiroiditis autoinmune, así como un patrón micronodular al realizar la ecografía es también altamente diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (Brenta et al., 2013).

A patrón de ultrasonido hipoecoico o un patrón de eco irregular puede preceder a la positividad de TPOAb en la enfermedad tiroidea autoinmune. Es posible que no se detecte en el 20% de las personas con evidencia ecográfica de autoinmunidad tiroidea (Vanderpump, 2011).

El tratamiento consiste en alcanzar niveles seguros de hormonas tiroideas para que el paciente llegue a un estado eutiroideo. El tratamiento de elección son los fármacos antitiroideos como el propiltiuracilo y metimazol; otras terapias incluyen también el yodo radiactivo, betabloqueadores o la tiroidectomía, dependiendo de la etiología y la gravedad del cuadro clínico (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

Si aparece un cuadro clínico atípico caracterizado por manifestaciones psiquiátricas, se recomienda emplear junto con la terapia elegida antidepresivos o estabilizadores del ánimo, que han demostrado mejorar los resultados frente a la terapia (Ramírez Pulgarín et al., 2016).

1.3.3 Morbimortalidad asociada a la patología tiroidea:

Efectos cardiovasculares:

El sistema cardiovascular es un importante lugar de acción de las hormonas tiroideas. La acción se origina de forma directa a nivel cardiaco por la unión a receptores específicos tipo alfa-1 (el más abundante en el corazón), repercutiendo en la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y en el retorno venoso debido a su acción vasodilatadora en los vasos sanguíneos. La T3 es la molécula biológica que actúa en el corazón y vasos sanguíneos, uniéndose de forma indirecta a receptores beta tipo 1 y 2 presentes en la hipófisis e hígado, estimulando la lipogénesis hepática y regulando la captación de colesterol en hígado y tejido adiposo. Por ello, alteraciones de la función tiroidea tienen repercusiones hemodinámicas directas, de forma opuesta entre el hipotiroidismo y el hipertiroidismo (Webar y Novik, 2014).

Las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo del sistema cardiovascular en el feto, y el crecimiento del corazón va a depender de la presencia de niveles apropiados de hormona tiroidea durante la infancia y la edad adulta. El hipotiroidismo causa múltiples alteraciones en la función cardiovascular como la disminución de la frecuencia cardíaca y fracción de eyección (resultando en la disminución del gasto cardíaco), la disminución de la presión sistólica y diastólica y la disminución del volumen y tono vascular. Estos cambios interfieren en el funcionamiento de otros órganos, especialmente el riñón, con alteración de la función renal debido a una hipoperfusión (Webar y Novik, 2014).

La deficiencia de hormona tiroidea repercute en el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares tales como la dislipemia, la hipertensión arterial o la aterosclerosis; incluyendo la cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca, causadas por la disfunción endotelial, aumento de la rigidez arterial, hipertensión arterial, alteraciones metabólicas y la disminución de la eficiencia energética del miocardio. La principal alteración en pacientes con hipotiroidismo subclínico es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, independientemente de los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo o la diabetes mellitus (Maldonado Araque, 2017; Webar y Novik, 2014).

Efectos en el metabolismo óseo:

La patología tiroidea también se relaciona con un factor de riesgo en la predisposición de fractura de cadera en mujeres con hipotiroidismo clínico. Un metaanálisis realizado por Blum et al. en 2015, mostró un alto riesgo de todo tipo de fracturas osteoporóticas en ambos sexos, siendo el aumento de hormonas tiroideas una de las causas relacionadas (Blum et al., 2015). Esto es debido a que las hormonas tiroideas también ejercen su acción sobre los osteoblastos y los osteoclastos, lo que provoca un aumento del recambio óseo y una densidad mineral ósea disminuida, dando lugar a la aparición de fracturas (Blum et al., 2015; Maldonado Araque, 2017).

Alteraciones reproductivas:

Las enfermedades tiroideas son frecuentes en mujeres en edad reproductiva y la ausencia de correcto tratamiento, puede provocar un aumento de la frecuencia de abortos, partos pretérmino e hipertensión gestacional. Se ha relacionado el aumento del riesgo de

preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino y necesidad de inducción del parto o realización de cesárea con el hipotiroidismo. Asimismo, el hipertiroidismo se ha relacionado con aumento del riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, inducción e incluso riesgo de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (Männistö et al., 2013). El correcto tratamiento del hipotiroidismo durante la gestación minimiza los riesgos durante la gestación y el parto. Por ello, es necesaria una estrecha monitorización y un cuidadoso seguimiento ya que los fármacos empleados pueden ser teratogénicos (Maldonado Araque, 2017).

Por otro lado, el hipotiroidismo subclínico, el hipertiroidismo y la autoinmunidad tiroidea se han relacionado con infertilidad femenina ya que las hormonas tiroideas están implicadas en la ovulación. Las mujeres con hipotiroidismo padecen frecuentemente irregularidades menstruales desde la hipomenorrea a la amenorrea y la disfunción ovárica, dando como resultado la infertilidad. El tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo normaliza los ciclos menstruales y en consecuencia, la fertilidad (Krassas et al., 1999; Maldonado Araque, 2017).

La disfunción tiroidea también se relaciona con la hipotiroxinemia, definida como niveles bajos de T4 libre con niveles normales de TSH. Esta alteración es un desorden frecuente en la población y que provoca graves consecuencias en el desarrollo del cerebro fetal y por tanto causa deficiencias neurocognitivas en el futuro recién nacido. El hipotiroidismo congénito es la patología congénita más frecuente en la infancia, afectando a uno de cada 3000-4000 recién nacido vivos y es la causa de retraso madurativo óseo, en el crecimiento además de retrasos intelectuales, del lenguaje o motores graves (Maldonado Araque, 2017).

2. PLAGUICIDAS

2.1. Definición de plaguicida.

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su último Código Internacional de Conducta para la Gestión de Plaguicidas (Roma, 2014), se define *plaguicida* a cualquier sustancia o mezcla de sustancias con ingredientes químicos o biológicos destinados a repeler, destruir o controlar cualquier plaga o a regular el crecimiento de las plantas.

La Real Academia Española de las Letras (R.A.E.), define *plaguicida o pesticida* como una sustancia que se emplea para combatir plagas. El Real Decreto 3349/1983, de 30 de noviembre, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria para fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas, los define como sustancias o ingredientes activos, formulaciones o preparados que se destinen a:

- Combatir o prevenir la acción de agentes nocivos en productos vegetales.
- Regular la producción vegetal.
- La conservación de productos vegetales y maderas.
- Destruir los vegetales indeseables.
- Destruir o controlar el crecimiento de vegetales no deseados.
- Bloquear, destruir o prevenir la acción de otros organismos nocivos.

El término plaguicida suele confundirse con los términos biocidas y productos fitosanitarios. La diferencia reside en que los primeros se utilizan cuando el ámbito de aplicación de las sustancias activas o preparados es diferente al agrícola; mientras que los productos fitosanitarios hacen referencia a su uso agrícola. Ambos tienen una regulación legal diferente tanto a nivel nacional como autonómico (Lozano-Paniagua, 2017).

Así pues, según la Ley 43/2002, de 20 de noviembre, de sanidad vegetal, define como “*Productos fitosanitarios* a las sustancias activas y los preparados que contengan una o más sustancias activas presentados en la forma en que se ofrecen para su distribución a los usuarios, destinados a proteger los vegetales o productos vegetales contra las plagas o evitar la acción de éstas, mejorar la conservación de los productos vegetales, destruir los vegetales indeseables o partes de vegetales, o influir en el proceso vital de los mismos de forma distinta a como actúan los nutrientes”. Según el Ministerio

de agricultura, pesca, alimentación y medio ambiente (MAPAMA), también se consideran como productos fitosanitarios las sustancias que destruyen las malas hierbas, regulan el crecimiento o inhiben la germinación.

El Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre, por el que se regula el proceso de evaluación para el registro, autorización y comercialización de biocidas, define los **biocidas** como “las sustancias activas y preparados que contengan una o más sustancias activas, presentados en la forma en que son suministrados al usuario, destinados a destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control de otro tipo sobre cualquier organismo nocivo por medios químicos o biológicos”.

Por tanto, según las definiciones dadas, los plaguicidas pueden ser considerados tanto productos fitosanitarios como biocidas.

Los plaguicidas están compuestos por la mezcla de uno o más ingredientes activos y por sustancias auxiliares inertes y/o coadyuvantes. Los ingredientes activos son los compuestos químicos que ejercen la acción del plaguicida, es decir, el que destruye la plaga. Las sustancias auxiliares coadyuvantes, son compuestos que ayudan a mejorar la efectividad y estabilidad de los ingredientes activos; mientras que las sustancias auxiliares inertes son compuestos orgánicos o minerales que actúan como solventes de las sustancias activas (Cervantes Morant, 2010).

2.2. Clasificación de los plaguicidas.

Existen alrededor de 1000 principios activos de plaguicidas químicos con los cuales se producen alrededor de 30.000 formulados y 195 principios activos de plaguicidas biológicos, con los que se fabrican hasta 780 productos diferentes (Del Puerto Rodríguez, Suárez Tamayo y Palacio Estrada, 2014). Esta gran cantidad de mezclas, habitualmente asociadas a ingredientes inertes y cuyos efectos nocivos son evidentes, hace que sea difícil su manejo y de ahí, que existan diferentes criterios para catalogar la gran variedad de plaguicidas existentes, encontrando diferentes clasificaciones:

- I. Según su toxicidad**
- II. Según su naturaleza: biológicos y químicos**
- III. Según su mecanismo de acción.**
- IV. Según la acción específica sobre cada plaga/enfermedad**

- V. Según su forma de presentación.
- VI. Según su destino de aplicación.
- VII. Según su vida media.
- VIII. Según otros efectos.

I. Plaguicidas según su toxicidad.

Esta clasificación se basa en la toxicidad aguda de los plaguicidas según la dosis letal 50 (DL50); refiriéndose a la cantidad de producto químico expresada en mg/kg peso (por vía oral o dérmica) que administrada en animales de experimentación produce la muerte del 50% de los mismos. La OMS en 2010 establece la siguiente clasificación (OMS, 2010):

- **Extremadamente peligrosos (Ia):** Aquellos plaguicidas que por ingestión o penetración cutánea en muy poca cantidad pueden provocar efectos extremadamente graves, agudos o crónicos, incluyendo la muerte. Alguno de ellos son el hexaclorobenceno (HCB), Paratión y el Cloruro de Mercurio.
- **Altamente peligrosos (Ib):** Aquellos plaguicidas que por ingestión o penetración cutánea pueden provocar efectos graves, agudos o crónicos, incluyendo la muerte. Alguno de ellos son el Arseniato de calcio, el Óxido de mercurio y la nicotina.
- **Moderadamente peligrosos (II):** Aquellos plaguicidas que por ingestión o penetración cutánea en muy poca cantidad pueden provocar efectos de gravedad limitados. Se incluyen en este grupo pesticidas como el cloromequat, el ácido cloroacético y el endosulfán.
- **Sin riesgo/ poco probable que causen toxicidad aguda (U):** Aquellos que por ingestión o penetración cutánea no provocan, o lo hacen de forma leve, efectos sobre la salud.

Tabla 2. Plaguicidas según nivel de peligrosidad. (OMS, 2009)

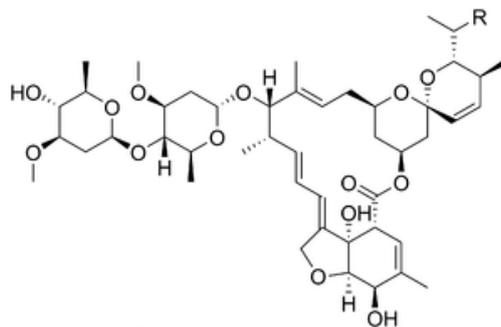
Tipo	Nivel de peligrosidad	DL50 para la rata (mg/kg de peso corporal)	
		Oral	Dérmico
Ia	Extremadamente peligroso	< 5	< 50
Ib	Altamente peligroso	5 – 50	50 – 200
II	Moderadamente peligroso	50- 2000	200 – 2000
U	Poco probable que presente riesgo agudo	5000 o superior	

II. Plaguicidas según su naturaleza.

Los ingredientes activos de la mayoría de los pesticidas son orgánicos, (contienen carbono) o inorgánicos (contienen sulfato de cobre, sulfato ferroso, cobre, cal, azufre, etc.). Los químicos en los pesticidas orgánicos tienden a ser más complejos y menos solubles en agua que los pesticidas inorgánicos. Los pesticidas orgánicos pueden subdividirse adicionalmente en dos grupos: *naturales o biológicos* (producidos a partir de fuentes naturales) y *sintéticos o químicos* (producidos artificialmente por síntesis química) (Ferrer, 2003):

a) **Biológicos:** son seres vivos o sus productos han demostrado ser eficaces para combatir organismos, principalmente insectos. Constituyen un grupo heterogéneo, encontrándose muchos de ellos aún en fase de experimentación (Ferrer, 2003; US EPA, 1999). Los más estudiados hasta la fecha son:

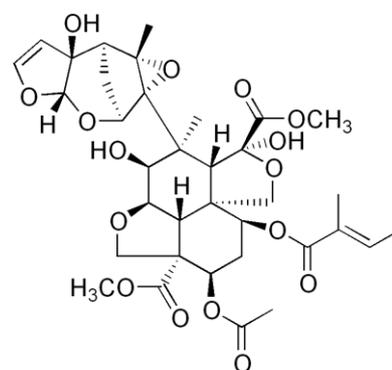
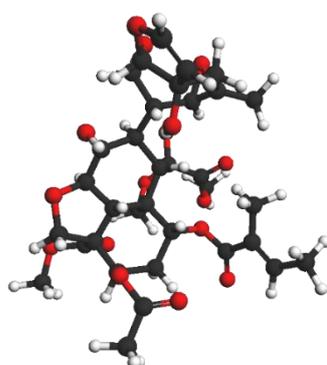
- **Avermectinas:** son una serie de 16 miembros macrocíclicos de la lactona que derivan de la fermentación de *Streptomyces Avermitilis*, una actinobacteria del suelo. Posee propiedades acaricidas, insecticidas y antihelmínticas. Posteriormente se han aislado cinco derivados semisintéticos: ivermectina, emamectina, selamectina, doramectina y abamectina. Su estructura molecular puede verse a continuación:



El mecanismo de acción de las avermectinas consiste en estimular el receptor GABA, bloqueando así la transmisión eléctrica de las células nerviosas y musculares, llegando a paralizar el sistema neuromuscular y posteriormente, causando la muerte. La toxicidad en humanos es poco frecuente según la literatura científica, aunque pueden aparecer manifestaciones clínicas de tipo nervioso, gastrointestinal y respiratorio.

Inicialmente pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea y mareos. Entre la clínica más severa se incluye neumonía por aspiración, hipotensión, insuficiencia respiratoria, rabdomiólisis y coma; con una dosis ingerida en el rango de 67 a 227 mg/kg (Omura y Shiomi, 2007; US EPA, 1999).

- **Azadiractina:** Es un compuesto derivado del árbol de Neem (*Azadirachta indica*). Es un tetranortriterpenoide altamente oxidado que pertenece a los limonoides. Su estructura molecular es tan compleja, que su primera síntesis no fue publicada hasta 22 años después de su descubrimiento. Actúa como insecticida biológico frente a más de 200 especies de insectos en todos sus estados larvarios. Su mecanismo de acción se basa en la interferencia con la hormona mudadora ecdisoma, provocando efectos disruptores en la alimentación y crecimiento de insectos ya que posee una considerable toxicidad frente a estos (DL50 15mcg/g). La intoxicación en humanos causa irritación cutánea y gastrointestinal, estimulación del sistema nervioso central y depresión. Es uno de los pocos insecticidas que se permite usar en agricultura ecológica, aunque mayoritariamente su uso se reduce a la India. Su estructura molecular es la siguiente:



- **Bacillus Thuringiensis:** Las diferentes cepas de esta bacteria se producen naturalmente en los suelos de todo el mundo, produciendo toxinas patógenas para algunos insectos. Las bacterias se cultivan y se cosechan en forma de esporas para ser usadas como insecticida. Las esporas resultantes se presentan como polvos humectables, concentrados suspendibles y gránulos para ser aplicados en cultivos de campo y para controlar moscas y mosquitos.

La principal ventaja de esta bacteria es su alta acción selectiva, aunque para ser efectivo, debe de ser comido por la plaga (Por ejemplo, la cepa Kurstaki mata solo a las orugas que la comen, librándose de los efectos adversos el resto de los insectos). Los insectos susceptibles dejan de comer tras su ingestión ya que destruye el revestimiento de sus intestinos.

Las infecciones en humanos son extremadamente raras, considerándose seguro para éstos, pudiendo la mayoría de los productos utilizarse hasta la cosecha. Se ha informado solamente un caso de ingestión, y ésta fue una ingestión deliberada de *Bacillus thuringiensis galleriae* por voluntarios. La ingestión resultó en fiebre y síntomas gastrointestinales. No se han descrito efectos irritantes ni de sensibilización en los trabajadores que preparan y aplican los productos comerciales (US EPA, 1999).

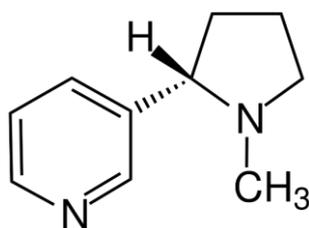
- **Espinosina:** es una lactona macrocíclica derivada de una actinobacteria llamada *Saccharopolyspora spinosa*. Tiene actividad insecticida por ingestión y contacto, y se presenta en forma de suspensión para aplicar en pulverización. Se usa para controlar una variedad de insectos como pulgas, ácaros, hormigas de fuego, orugas, moscas de fruta y larvas de escarabajos. Ha sido aprobado recientemente para tratar piojos en humanos. Su mecanismo de acción se basa en la interrupción de la neurotransmisión de acetilcolina e interrumpe la función GABA en las neuronas del sistema nervioso central. Mata a los insectos por hiperexcitación del sistema nervioso y es relativamente rápido. No se ha descrito toxicidad en humanos en la literatura médica (Omura y Shiomi, 2007; US EPA, 1999).

- **Estreptomycinina:** es un antibiótico aminoglucósido derivado del cultivo del hongo *Streptomyces griseus*. Aunque se usa como antibiótico sistémico en humanos, en la actualidad existen alrededor de 16 productos plaguicidas registrados que contienen este compuesto. Se usa como bactericida para controlar plagas en cultivos agrícolas, como el fuego

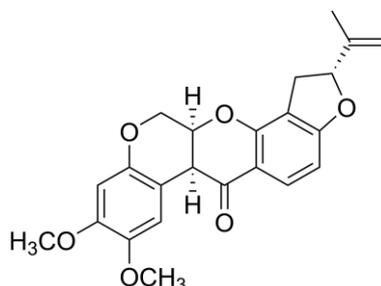
bacteriano, una enfermedad causada por la bacteria *Erwinia amylovora* que afecta a frutales de pepita como el peral. La toxicidad en humanos varía desde síntomas como el rash cutáneo, urticaria, náuseas, vómitos, cefalea e hipotensión hasta nefrotoxicidad, ototoxicidad y parálisis (Omura & Shiomi, 2007; US EPA, 1999).

- **Giberélico, Acido (Gibberelina):** No es como tal un plaguicida, aunque se usa habitualmente en la producción agrícola como agente generador del crecimiento. Es el resultado metabólico de la cultivación de hongos, formulado en tabletas, gránulos y concentrados líquidos para aplicarse a la tierra para el crecimiento de plantas y árboles. Los animales de experimentación toleran grandes dosis orales sin la aparición de efectos adversos. No se han informado envenenamientos en humanos, ni se ha identificado sensibilización, de modo que no resultan significativos los efectos irritantes (US EPA, 1999).
- **Nicotina:** Se encuentra presente en las hojas de gran variedad de plantas, aunque generalmente, se obtiene del tabaco. Existen dos tipos de compuestos comercializados: el alcaloide y el sulfato. El alcaloide es una preparación al 14% que es relativamente volátil con acción tanto por contacto, como fumigante en invernaderos. El sulfato generalmente se comercializa como solución acuosa conteniendo un 40% equivalente de nicotina, que al agregarse a agua alcalina o jabonosa se libera el alcaloide siendo más activo que el sulfato solo. Los insecticidas a base de nicotina usados de forma comercial se conocen como Black Leaf 40.

La acción tóxica es compleja. La nicotina no inhibe la enzima colinesterasa como ocurre con la mayoría de insecticidas. A dosis bajas, estimula los ganglios autónomos. A dosis altas, produce un bloqueo de los ganglios autónomos y de las uniones neuromusculares, causando también efectos directos en el sistema nervioso central. La parálisis y el colapso vascular son rasgos característicos del envenenamiento agudo. Sin embargo, en general, la muerte se produce por parálisis respiratoria. Su estructura molecular es la siguiente:



- **Rotenona:** Es uno de los insecticidas biológicos más antiguos. Se trata de una sustancia natural presente en plantas del género *Lonchocarpus*. Es ampliamente utilizado en EEUU y México como insecticida en el control de plagas en cultivos y jardines, y como piscicida para el control de algunas especies de peces indeseables en mantos acuíferos. Su estructura molecular es la siguiente:



Se comercializa en forma de polvos y aerosoles, cuya composición de ingrediente activo es menor del 5%. Es una sustancia altamente liposoluble, permitiéndole atravesar fácilmente las membranas biológicas. Aunque la rotenona es tóxica para el sistema nervioso de insectos, peces y aves, no se han descrito peligros significativos (fallecimientos ni envenenamientos sistémicos) para el hombre a lo largo de las varias décadas de su comercialización. No obstante, si se ha informado acerca de dermatitis e irritación del tracto respiratorio y entumecimiento de membranas mucosas orales en personas expuestas ocupacionalmente (Gómez-Chavarín, Díaz-Pérez, Morales-Espinosa et al., 2013; US EPA, 1999).

- **Sabadilla:** Es un insecticida que se produce al moler las semillas de la planta *Schoenocaulon officinale*, una especie de lirio sudamericano. Los alcaloides insecticidas son del tipo de la veratrina. Es un insecticida muy prometedor contra varios insectos, orugas que se alimentan de hojas, escarabajos de frijol y trips mexicanos. La EPA permite la utilización de

este plaguicida en verduras como la calabaza, pepinos, frijoles, nabos, melones, col, mostaza y patatas.

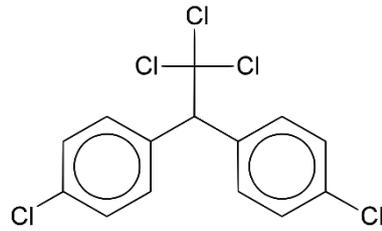
El polvo de la cebadilla es muy irritante para el tracto respiratorio superior y causa estornudos, también irrita la piel y baja la presión arterial. Los alcaloides derivados de la veratrina pueden ser absorbidos por piel, intestino y pulmón. No se han descrito envenenamientos sistémicos derivados de su uso como insecticida, aunque sí de su ingestión como preparación medicinal. Los síntomas de envenenamiento son: náuseas severas, vómitos, hipotensión y bradicardia, pudiendo además ocurrir arritmias o bloqueos AV. (Capítulo 8, Jardín Botánico)

b) **Químicos:** según su naturaleza química, es decir, según su estructura química, los plaguicidas pueden clasificarse en diversos grupos. Los más importantes por su utilidad son:

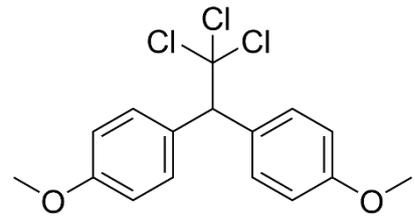
- **Organoclorados (OCs):** Son compuestos orgánicos que tienen cinco o más átomos de cloro en su estructura, de bajo peso molecular y con estructura cíclica. Son liposolubles, muy estables químicamente y tardan muchos años en degradarse en el ambiente, alcanzando la cadena alimentaria y acumulándose en el organismo. Por este motivo, además de por sus posibles efectos cancerígenos y sobre el sistema endocrino, se han prohibido en la mayoría de los países. Estos plaguicidas se absorben por la piel y aparatos respiratorio y digestivo, aunque el mayor riesgo deriva de la absorción cutánea. La intoxicación aguda rara vez se presenta durante la exposición en periodos cortos, pero dada su gran liposolubilidad, se acumulan en tejidos grasos, incluyendo el componente graso de la leche materna.

Este grupo de pesticidas ha sido ampliamente usado en la agricultura, cuyo efecto sobre las plagas consiste en la interrupción del sistema nervioso, conduciendo a convulsiones, parálisis e incluso a veces, la muerte del insecto (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Kim et al., 2017). En función de su estructura molecular, los organoclorados se dividen en cuatro grupos, todos ellos prohibidos actualmente:

- **Derivados clorados del etano:** diclorodifeniltricloroetano o DDT y metoxicloro.

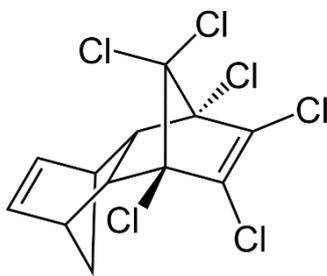


DDT

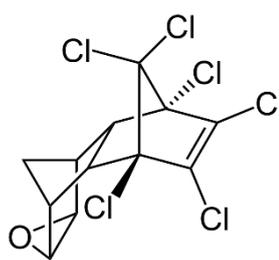


METOXICLORO

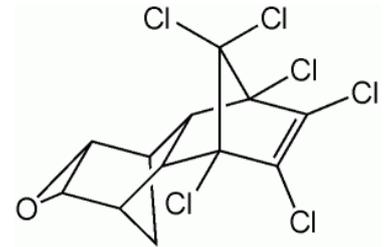
➤ **Ciclodienos:** aldrín, endrín, dieldrín, clordano, endosulfán y heptaclor.



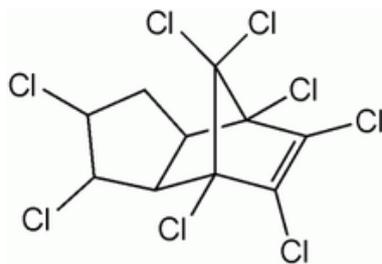
ALDRÍN



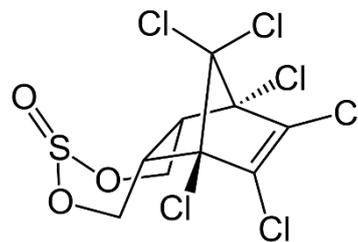
ENDRÍN



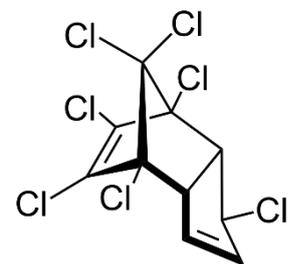
DIELDRÍN



CLORDANO

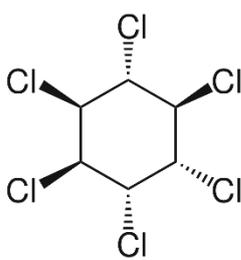


ENDOSULFÁN

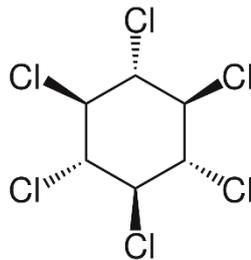


HEPTACLOR

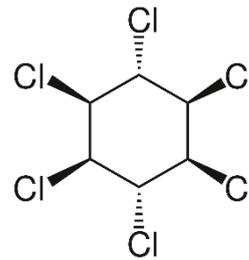
➤ **Derivados clorados del ciclohexano:** hexaclorociclohexano o HCH, presente en el ambiente de forma isomérica, destacando las formas alfa, beta, gamma (lindano) y delta.



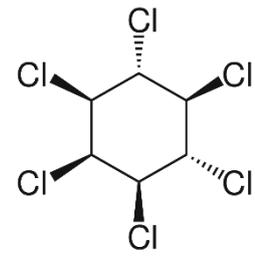
A-



B-



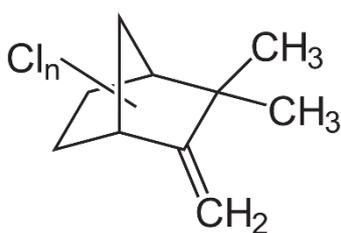
LINDANO / Γ-



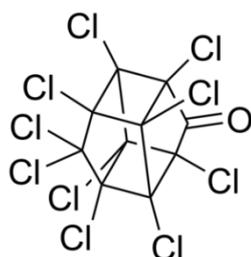
Δ-

HEXACLOROCICLOHEXA HEXACLOROCICLOHEXA HEXACLOROCICLOHEXA HEXACLOROCICLOHEXA

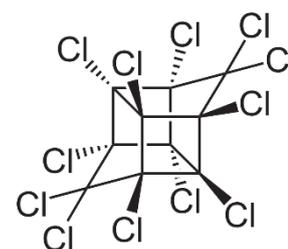
➤ **Canfenos clorados:** toxafeno, clordecona y mirex.



TOXAFENO



CLORDECONA

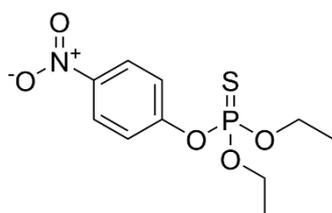


MIREX

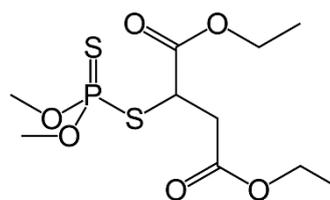
▪ **Organofosforados (OPs):** Debido a la permanencia de los organoclorados, tanto en el ambiente como en el organismo humano, fue necesario desarrollar otros tipos de plaguicidas, siendo los más importantes y utilizados en nuestro país, los organofosforados.

Se trata de ésteres del ácido fosfórico. Son sustancias hidrolizables en condiciones alcalinas con facilidad, cuya vida media es más corta que los OCs (de horas a días), y además no se acumulan en el organismo. Estos compuestos se eliminan rápidamente por orina y son difícil de detectar. No obstante, a pesar de ello, casi todos los organofosforados resultan más tóxicos y por ende, más peligrosos para el trabajador agrícola.

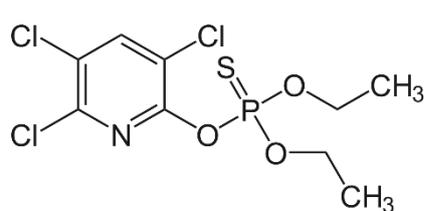
El mecanismo de acción de estas sustancias se atribuye a la inhibición de la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central y periférico y en la unión neuromuscular, causando una contracción rápida de los músculos voluntarios y, por tanto, parálisis y muerte. Entre los OPs más conocidos destacan: Paratión, malatión, diazinon, clorpirifós, metil-clorpirifós, dimetoato, etoptofós, fosmet, fosetil y metil-tolclofós (Blain, 2001; Ferrer, 2003; Karam, Ramírez, Bustamante, Montes y Galván, 2005 et al., 2005).



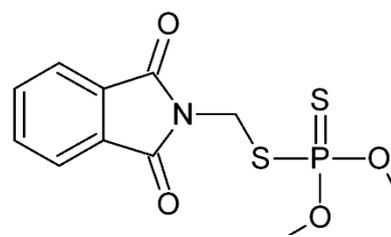
PARATIÓN



MALATIÓN

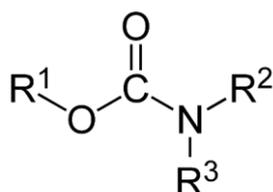


CLORPIRIFÓS



FOSMET

- Carbamatos:** son un grupo de insecticidas muy usados en los jardines y hogares. Son ésteres del ácido carbámico. Son relativamente inestables y no persisten mucho tiempo en el ambiente. Su acción es variable dependiendo de la plaga sobre la que actúan, así se usan como insecticidas porque inhiben las colinesterasas con una acción muy específica, resultando muy tóxicos para algunos insectos y no para otros. Los que carecen de esta acción se emplean como herbicidas o fungicidas. En el ser humano se absorben por todas las vías, pasan rápidamente a sangre y se distribuyen a todos los tejidos, pero no se acumulan. Los metabolitos finales se eliminan por la respiración, leche y orina. Su efecto más conocido es la generación de intolerancia al alcohol. Algunos ejemplos de plaguicidas carbamatos son aldicarb, carbofurano, oxacamil, carbaril o mancozeb (Blain, 2001; Ferrer, 2003).



- Piretrinas y piretroides:** las piretrinas son sustancias naturales de origen vegetal extraídas de la flor del crisantemo que suelen usarse como insecticidas. Actualmente se encuentran en más de 2000 preparaciones comerciales. A su vez, los productos equivalentes sintetizados en laboratorio y que tienen estructura y propiedades similares a las piretrinas se denominan **piretroides**. Estos generalmente resultan más tóxicos y persistentes que las **piretrinas**. Las piretrinas naturales se representan por 6 compuestos: cinerinas I y II, jasmolinas I y II, y piretrinas I y II. Los piretroides se clasifican en dos grupos: los de tipo 1 (permetrina) no contiene grupo ciano y los de tipo 2 (cipermetrina, deltametrina y fenvalerato) que si contienen ese grupo ciano. El fenvalerato

actúa como insecticida de contacto y la cipermetrina y deltametrina como insecticidas de contacto y de ingestión.

Estos plaguicidas se metabolizan y eliminan rápidamente en el organismo, por lo que su determinación en orina tan solo indica exposición reciente. Son los insecticidas más ampliamente usados en el ámbito doméstico donde han sustituido a casi a todos. Tienen una baja absorción cutánea (Ferrer, 2003; Karam et al., 2005).

- **Biperidinas:** son compuestos biperidílicos que pueden producir daño en los pulmones en forma de fibrosis pulmonar. Destacan dentro de este grupo el paraquat y diguat, no obstante, sólo este último está aprobado por la Comisión Europea. Son herbicidas sólidos, insípidos e inodoros y muy solubles en agua. En su forma líquida, el paraquat se utiliza como herbicida de contacto para destruir las partes verdes de las plantas en presencia de la luz solar. El uso más frecuente del diquat es como herbicida acuático. El mecanismo de acción tóxico de estos compuestos consiste en generación de estrés oxidativo y muerte celular en última instancia a través de la peroxidación lipídica de membranas celulares y alteración de macromoléculas importantes para la función celular (ADN, proteínas, enzimas, etc.)
- **Otros:** entre los que podemos encontrar (Lushchak et al., 2018):
 - **Ácidos carboxílicos y derivados:** como el pentanal o butanamida.
 - **Derivados de la urea (fenilureas):** destacan el fenurón, metoxurón, diurón, linurón, monurón. Son sustancias químicas persistentes, por lo general de origen orgánico, usadas como pesticidas para destruir y/o controlar el crecimiento de las hierbas, plantas indeseables y en tratamientos de preemergencia.
 - **Compuestos heterocíclicos:** compuestos químicos cíclicos cuyos átomos pertenecen a dos o más elementos distintos como carbono, azufre, nitrógeno y oxígeno. Por ejemplo tiofeno, bencimidazol y derivados del triazol
 - **Derivados de fenol y nitrofenol:** dinocap, dinoseb
 - **Hidrocarburos, cetonas, aldeídos y derivados:** como el benceno, tolueno y cerenox.
 - **Compuestos que contienen flúor:** criolita, acetoprole o diclofluanida

- **Compuestos que contienen cobre:** como macc 80 (derivado del cobre y permitido en agricultura ecológica siempre y cuando no supere una aplicación total máxima de 28 kg de cobre metálico por hectárea durante un período de 7 años).

III. **Plaguicidas según su mecanismo de acción** (Fait, A y Colosio, 1998):

- **Por contacto:** Actúan al entrar en contacto con el cuerpo de la plaga y le provoca la muerte por asfixia o por parálisis de los centros nerviosos.
- **Por ingestión:** Actúan al ser ingeridos por la plaga.
- **Por ingestión y contacto:** Actúan de ambas formas.
- **Sistémicos:** Actúan inmunizando al vegetal y por tanto aniquilan a las plagas a través de la savia de la planta.
- **Fumigantes:** actúan en forma de gas.

IV. **Plaguicidas según la acción específica sobre cada plaga/enfermedad**

(Bartual, J., y Berenguer, 1983; Kim et al., 2017):

- Insecticidas. Insectos.
- Acaricidas. Ácaros.
- Fungicidas. Hongos.
- Nematicidas. Gusanos.
- Herbicidas. Hierbas.
- Fitorreguladores y productos afines. Crecimiento vegetal-hormonas vegetales.
- Molusquicidas (moluscos), rodenticidas (roedores) y varios.
- Específicos post-cosecha y simientes.
- Protectores de maderas, fibras y derivados.
- Plaguicidas específicos como: Avicidas (aves) y Bactericidas (bacterias).

V. **Plaguicidas según su forma de presentación.**

- Gases o gases licuados.
- Fumigantes y aerosoles.
- Polvos con diámetro de partícula inferior a 50µm.
- Sólidos, excepto los cebos y los preparados en forma de tabletas.
- Líquidos.

- Cebos y tabletas.
- VI. Plaguicidas según su destino de aplicación.** Según Nota Técnica de Prevención 143 del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Bartual, J., & Berenguer, 1983)(Bartual y Berenguer, 1983) pueden considerarse:
- **Plaguicidas de uso fitosanitario o productos fitosanitarios:** los destinados a su utilización en el ámbito de la sanidad vegetal o el control de vegetales.
 - **Plaguicidas de uso ganadero:** los destinados a su utilización en el entorno de los animales o en actividades relacionadas con su explotación.
 - **Plaguicidas de uso en la industria alimentaria:** los destinados a tratamientos de productos o dispositivos relacionados con la industria alimentaria.
 - **Plaguicidas de uso ambiental:** los destinados al saneamiento de locales u otros establecimientos públicos o privados.
 - **Plaguicidas de uso en higiene personal:** aquellos preparados útiles para la aplicación directa sobre el hombre.
 - **Plaguicidas de uso doméstico:** cualquier preparado destinado para aplicación por personas no especialmente cualificadas en viviendas o locales habitados.
- VII. Plaguicidas según su vida media:**
- **Plaguicidas no persistentes:** con una vida media de días hasta 12 semanas. En este grupo destacan el Malatión, Diazinón, Carbarilo y Diametrín.
 - **Plaguicidas moderadamente persistentes:** con una vida media de 1 a 18 meses. Destacan el Paratión y Lannate.
 - **Plaguicidas persistentes:** con una vida media de varios meses a 20 años. Destacan dentro de este grupo el DDT, Aldrín y Dieldrín.
 - **Plaguicidas permanentes:** aquellos que quedan en el ambiente de forma indefinida. Se incluyen dentro de este grupo los productos elaborados a partir de mercurio, arsénico y plomo.

Ramirez y Lacasaña en 2001, expusieron esta clasificación definiendo la persistencia como la capacidad de una sustancia o compuesto de permanecer en un

sustrato del ambiente en particular, después de que haya cumplido el objetivo por el cual se aplicó. También especificaron la vida media como el lapso necesario para que se degrade la mitad del compuesto o mezcla aplicada (Ramírez y Lacasaña, 2001).

VIII. Plaguicidas según otros efectos:

- **Corrosivos:** Aquellos que en contacto con tejidos vivos ejercen una acción destructiva sobre ellos.
- **Irritantes:** aquellos que, sin ser corrosivos, tras contacto directo, prolongado o repetido, prolongado o repetido con piel o mucosas, pueden provocar una reacción inflamatoria.
- **Fácilmente inflamables,** aquellos plaguicidas que:
 - A temperatura normal al aire libre y sin aporte de energía pueden calentarse o incluso inflamarse.
 - En estado sólido, pueden inflamarse fácilmente por la mínima acción de una fuente inflamable y que continúan quemándose o consumiéndose después de retirar la fuente inflamable.
 - En estado líquido, tengan un punto de inflamación inferior a 21°C.
 - Son gaseosos, es decir pueden inflamarse al aire libre a presión normal.
 - En caso de contacto con agua o aire húmedo desprenden gases fácilmente inflamables en cantidades peligrosas.
- **Explosivos:** los que pueden explotar bajo efecto de una llama o que son más sensibles a los choques o a la fricción que el dinitrobenceno.

2.3. Evolución del uso de plaguicidas.

Desde tiempos muy remotos el hombre ha tenido una gran preocupación por aumentar la cantidad y calidad de sus cosechas, evitando que sean dañadas por insectos, hongos, especies de plantas no deseadas, *etc.* Sin embargo, hasta pasada la Segunda Guerra Mundial, no fue cuando los plaguicidas se comienzan a emplear de forma masiva como herramienta elemental para combatir plagas que destruían o mermaban las cosechas (Albert, 2002).

En la llamada “era de los productos naturales” (hasta mediados del siglo XIX), existen documentos escritos por Homero del uso del azufre como sustancia “purificadora” para eliminar los hongos; un rey perso (Jerjes), usó las flores de piretro como insecticida y la cultura china utilizó los arsenitos para el control de roedores y otras plagas (Del Puerto Rodríguez et al., 2014).

Con la Revolución Industrial, se observó una dependencia de las zonas urbanas con las rurales para la obtención de alimentos, lo cual demandaba una mayor producción y almacenamiento de los mismos. Por ende, se incrementó sustancialmente la producción de sustancias químicas para la subsistencia del desarrollo industrial y de la agricultura, por lo que se lanzaron sustancias de toxicidad inespecífica, pero de bajo costo (Del Puerto Rodríguez et al., 2014).

En la segunda etapa llamada “era de los fumigantes y derivados del petróleo” (desde mediados del siglo XIX hasta principios del siglo XX), se descubrió accidentalmente que algunos elementos naturales como el azufre, cobre, arsénico y fósforo poseían acciones plaguicidas; además, se inició el uso de los derivados del petróleo y se usaron otras sustancias relativamente sencillas como el ácido carbónico, el acetoarsenito de cobre (verde de París), el sulfato de cobre con cal (caldo de Burdeos), y diversos fumigantes como el disulfuro de carbono y el bromuro de metilo (Del Puerto Rodríguez et al., 2014).

Los plaguicidas sintéticos surgen entre 1930 y 1940, en la llamada “era de los productos sintéticos”, como resultado de investigaciones enfocadas al desarrollo de armas químicas que originalmente fueron probadas en insectos (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Ramírez y Lacasaña, 2001). Uno de los primeros compuestos, el hexaclorocicloexano (HCH), sintetizado en 1825, se usó como gas de guerra durante la Primera Guerra Mundial y como insecticida en 1942. El dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) fue sintetizado por Zeidler en 1874, y sus propiedades insecticidas fueron descritas por Paul Müller hacia 1939 (Estrada, 1999). El DDT se utilizó por primera vez en 1942, durante la segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados estadounidenses contra enfermedades transmitidas por vectores, como el tifo, y se comercializó en los EE.UU. en 1945 (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Ramírez y Lacasaña, 2001). La investigación de compuestos arsenicales, contribuyó al empleo del arsenito de cobre para combatir un tipo de escarabajo en EE.UU., y la extensión de su empleo promovió la primera legislación conocida sobre pesticidas en el año 1900. En torno a la segunda mitad del

siglo XX, surgieron otros plaguicidas potentes como los organofosforados (Dimefox en 1949, malatión en 1950) y los carbamatos (carbaryl en 1956, aldicarb en 1965) (Ferrer, 2003; Ramírez y Lacasaña, 2001).

La potente industrialización, los intereses económicos de los grandes productores de plaguicidas, así como la necesidad de controlar el crecimiento de plagas, propició la fabricación y consumo de plaguicidas a escala mundial. Se originó, a su vez, una carrera incesante en la búsqueda de compuestos análogos menos tóxicos al ser humano y más efectivos y selectivos con las plagas. Sin embargo, al paso de algunos años se han hecho evidentes los efectos indeseables de los plaguicidas sobre la salud del ser humano y sobre el medio ambiente (Ramírez y Lacasaña, 2001).

En la actualidad, son múltiples los usos atribuidos a los plaguicidas, siendo la agricultura la actividad que mayor uso hace de estos compuestos, ya que alrededor del 90% de la producción mundial y el 75% de las ventas globales se utilizan con esta finalidad. Su uso está destinado para el control de plagas que amenazan los cultivos en cualquiera de sus etapas (US-EPA, 2011).

En segundo lugar, representando un 10% de la población mundial, el uso de plaguicidas se emplea en salud pública para el control de enfermedades por vectores como la enfermedad de Chagas, la malaria, el dengue o la leishmaniasis, así como para el control de plagas por roedores (Ramírez & Lacasaña, 2001).

Otros usos en menor porcentaje están reservados para el control de plagas en grandes espacios (barcos, aviones, trenes, edificios públicos y privados, centros comerciales, bodegas de almacenamiento...) o como herbicidas en autopistas y vías férreas. También se emplean para evitar la proliferación de insectos, hongos y malezas en áreas verdes ornamentales y de recreo como jardines, parques o campos de golf. En reservas naturales o artificiales de agua (presas, embalses, depósitos, piscinas...), los plaguicidas se emplean para controlar el crecimiento de hierbas, algas o bacterias. También son útiles para suprimir o evitar la proliferación de insectos, plagas, bacterias, hongos y algas en equipos eléctricos, refrigeradores, pinturas, alfombras, papel, cartón y materiales de envasado de alimentos (Gilden et al., 2010; Kim et al., 2017). Asimismo, encontramos plaguicidas en los hogares incorporados en productos cosméticos, champús, jabones, productos de limpieza y repelentes o insecticidas. Finalmente, también se emplean en la ganadería, en la desinfección del ganado ovino y en productos para el cuidado de animales

domésticos (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Kim et al., 2017; Ramírez y Lacasaña, 2001).

2.4. Efectos de los plaguicidas sobre el medio ambiente.

Los plaguicidas ocupan una posición única entre las sustancias químicas que se utilizan a diario, dando lugar a su ingreso regular al medio ambiente. Pueden llegar a alterar el equilibrio natural del ecosistema y provocar cambios ecológicos importantes, incluso si se actúa con arreglo a las buenas prácticas agrícolas. (Lushchak et al., 2018). El medio ambiente es una fuente primordial de exposición a plaguicidas, a partir de la actividad agrícola. Aproximadamente el 47% del producto aplicado se deposita en suelos y aguas colindantes o se dispersa en la atmósfera (Ramírez y Lacasaña, 2001).

La contaminación ambiental por plaguicidas se produce principalmente por aplicaciones directas en los cultivos agrícolas, lavado inadecuado de tanques contenedores, filtraciones en los depósitos de almacenamiento, derrames accidentales o por un uso inadecuado de los mismos por parte de la población. La unión de estos factores junto con las condiciones climáticas y las formas de aplicación, provocan su distribución en la naturaleza (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Lushchak et al., 2018).

Los restos de plaguicidas se dispersan en el ambiente y se convierten en contaminantes para los sistemas biótico (animales y plantas) y abiótico (suelo, aire y agua) amenazando su seguridad y representando un peligro de salud pública. Factores como sus propiedades físicas y químicas, el clima, las condiciones geomorfológicas de los suelos y las condiciones hidrogeológicas y meteorológicas de las zonas, definen la ruta que siguen los mismos en el ambiente (Del Puerto Rodríguez et al., 2014). Asimismo, va a estar influenciado por las formas de presentación del producto (polvo, líquido, aerosol...) y la técnica de aplicación (aérea, terrestre o acuática) ya que los fuertes vientos, las altas temperaturas, las aplicaciones aéreas, la volatilización o la lixiviación favorecen la diseminación ambiental (Dubus, Hollis y Brown, 2000; Ramírez y Lacasaña, 2001).

Los residuos derivados de la utilización de plaguicidas pueden contaminar medios acuáticos debido a la escorrentía superficial, la erosión y la lixiviación; asimismo, la deriva continental, la evaporación y la erosión eólica pueden transportar estos residuos a la atmósfera, provocando la contaminación de aguas superficiales, suelos, fauna y flora,

a través de las precipitaciones, acabando a menudo en sitios diferentes a los de su lugar de origen (Dubus et al., 2000; Lushchak et al., 2018). Como consecuencia de las propiedades acumulativas de numerosos plaguicidas, pueden llegar a acumularse en muchos organismos vivos, circular en los ecosistemas y migrar a través de las cadenas alimentarias (Lushchak et al., 2018).

Contaminación terrestre por plaguicidas:

La contaminación del suelo se debe a tratamientos aplicados directamente sobre el suelo o por contaminaciones provenientes de otros tratamientos al caer al suelo el excedente de los plaguicidas. A esto se le suman los fenómenos climatológicos como las precipitaciones o las altas temperaturas y el grado de lixiviación. Además, en la acumulación de residuos de plaguicidas también influye el tipo de suelo; los arcillosos y orgánicos retienen más residuos que los arenosos.

La mayoría de los herbicidas, los derivados fosforados y los carbamatos, sufren degradaciones microbianas y sus residuos desaparecen en tiempo relativamente corto. Otros plaguicidas pueden permanecer en el suelo durante años como el aldrín, que se ha encontrado 4 años después de su aplicación, el heptacloro y el hexaclorobenceno que permanece al menos durante 11 años o el toxafeno que permanece en suelo arenoso 10 años tras su aplicación. Aunque sin duda, los mayores riesgos se dan con la aplicación de organoclorados, como el DDT, cuya eliminación es más difícil, pudiendo persistir hasta 30 años en el suelo (Del Puerto Rodríguez et al., 2014). Además, como estos compuestos tienen la capacidad de bioacumularse y biomagnificarse, pueden bioconcentrarse hasta 70.000 veces con respecto a la concentración inicial. La aplicación repetida de plaguicidas conduce a la pérdida de biodiversidad y aumenta la resistencia a las plagas, mientras que sus efectos sobre otras especies facilitan la aparición de nuevas plagas (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Lozano-Paniagua, 2017) .

La estimación del nivel de contaminación del suelo por plaguicidas es de gran importancia por la transmisión de ellos a los alimentos. En el caso de la ganadería, los residuos de plaguicidas pasan del suelo al pasto y finalmente a los animales, acumulándose progresivamente en la grasa, aumentando de esta forma la concentración de residuos persistentes en la carne y la leche (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; FAO, 2013).

Contaminación aérea por plaguicidas:

Cuando se realizan aplicaciones de plaguicidas por vía aérea, la contaminación del aire cobra gran importancia ya que se trata de partículas de pequeño tamaño en una zona de gran extensión, produciéndose un arrastre de partículas a áreas vecinas, fuera de la región de tratamiento. Esta consecuencia es relevante si se contaminan zonas habitadas o cultivadas, observándose claramente cuando se emplean herbicidas de contacto que llegan a cultivos que son muy sensibles a los mismos (Del Puerto Rodríguez et al., 2014).

En la actualidad, la aplicación de plaguicidas en presentación líquida o polvo para eliminar plagas resulta una práctica aceptada por muchos países. Los insecticidas suelen dispersarse en el aire para combatir los insectos voladores, no obstante, ciertos ingredientes activos presentes en estos productos sólo actúan después de depositarse en objetos fijos, como la vegetación, donde reposan los insectos y, por tanto, producir el efecto deseado. De esta manera, el aire se contamina intencionadamente con uno o varios productos cuyas propiedades nocivas se conocen, resultando a la vez, tóxicos para el hombre (Del Puerto Rodríguez et al., 2014).

En general, los plaguicidas se volatilizan desde el suelo, hecho que depende principalmente de la presión de vapor, la solubilidad del plaguicida en agua, las condiciones ambientales y la naturaleza del sustrato tratado. Además, desde el agua puede contaminarse la atmósfera, como los plaguicidas clorados, poco solubles en agua, por lo que tienden a situarse en la interfase agua-aire. En el caso del DDT, a partir de una hectárea de agua tratada pueden pasar al aire, unos 9 kg de DDT en un año (Del Puerto Rodríguez et al., 2014).

Finalmente, otra forma de distinguir si los plaguicidas se encuentran presentes en la atmósfera, sería analizando la pluviometría, como Dubus et al, en un estudio realizado en el año 2000 para ver los plaguicidas presentes en agua de lluvia en Europa, expusieron los plaguicidas monitoreados con mayor frecuencia, en orden descendente el lindano (γ -HCH; HCH: hexaclorociclohexano) y su isómero principal (α -HCH), atrazina, MCPA (ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético), simazina, diclorprop, isoproturón, mecoprop, DDT, terbutilazina y aldrina (Dubus et al., 2000).

Contaminación acuática por plaguicidas:

Los plaguicidas provocan alteraciones organolépticas al agua potable, ya que transmiten olores y sabores desagradables, incluso a concentraciones bajas. Los plaguicidas contaminan el agua a través de diferentes mecanismos:

- Por aplicación directa: para el control de plantas acuáticas, insectos o peces no deseados.
- Por infiltración en los mantos de agua subterráneos o escorrentía superficial a ríos, lagos y embalses desde las zonas agrícolas colindantes.
- Por aplicación aérea sobre el terreno.
- Por descarga de aguas residuales de industrias productoras de plaguicidas.
- Por descargas provenientes del lavado de equipos empleados en la mezcla y aplicación de dichos productos.

La solubilidad en agua es una característica clave en un plaguicida, pero esta puede alterarse por varios parámetros como la temperatura, pH, salinidad, turbidez y la presencia de otras sustancias químicas en el microambiente. Asimismo, resulta importante la temperatura ambiental ya que puede repercutir en la solubilidad, volatilidad y actividad química de los pesticidas presentes en medios acuáticos (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Lushchak et al., 2018).

Contaminación de las cadenas alimentarias por plaguicidas:

Los plaguicidas contienen impurezas que pueden llegar al hombre directamente a través del agua potable e indirectamente, a través de la cadena biológica de los alimentos. Debido a sus propiedades acumulativas, los residuos o los mismos plaguicidas circulan y se acumulan en muchos organismos vivos, pasando por tanto a las cadenas alimentarias (Lushchak et al., 2018).

La escorrentía y la erosión pueden ser las principales rutas de entrada de los productos químicos a las aguas superficiales. En el caso de los organismos acuáticos, los productos químicos persistentes también pueden acumularse a través de otros mecanismos como la absorción directa del agua por las branquias o la piel (bioconcentración), la absorción de partículas en suspensión (ingestión) y el consumo de alimentos contaminados (biomagnificación). En la misma línea, la “bioacumulación” se refiere al proceso de acumulación de sustancias químicas en organismos vivos, de forma

que estos alcanzan concentraciones más elevadas que las concentraciones de origen en su medio o en alimentos. Entre los plaguicidas que son potencialmente bioacumulables destacan: organoclorados (DDT, aldrín, lindano, toxafeno...), organofosforados (paratión, malatión...), bifenilos policlorados, compuestos de mercurio y los metales pesados (Lushchak et al., 2018).

Los organismos acuáticos generalmente ingieren presas, partículas en sedimento y detritos contaminados por plaguicidas afectando a las tasas de bioacumulación (Katagi, 2010). Por lo tanto, la bioconcentración de plaguicidas a menudo conduce a su bioacumulación, que incluye efectos añadidos en la absorción dietética a través del consumo de alimentos. Finalmente, hablamos de "biomagnificación" cuando los niveles de plaguicidas que persisten en el organismo aumentan dos o más niveles tróficos en la cadena alimentaria (Lushchak et al., 2018).

Por lo tanto, cuando un pesticida ingresa a una fuente de agua, primero se acumula y contamina el plancton. Cuando las especies de peces pequeños comen plancton, luego se contaminan y cuando los peces más grandes comen los más pequeños, también están contaminados. Tales eventos conducen a la acumulación de plaguicidas a través de las cadenas alimentarias y su persistencia en estas. Por tanto, los alimentos son la fuente más importante de sustancias tóxicas que se bioacumulan a lo largo de la red alimentaria (Lushchak et al., 2018).

Según la composición de la dieta total, algunas personas podrían alcanzar niveles de ingesta de residuos de plaguicidas superiores a los deseables. En un estudio realizado en España por Vicente et al., donde se examinó la presencia de plaguicidas en alimentos, detectaron plaguicidas halogenados persistentes en carnes, hortalizas, lácteos y productos de pastelería. En concreto de las hortalizas, se observó que tenían menor presencia de plaguicidas, pero en estas era donde se detectaban mayor presencia de residuos de compuestos persistentes, como el endosulfan. La mayoría de los plaguicidas detectados en alimentos en este estudio, fueron no persistentes y se concentraron entre las frutas, cereales y derivados, condimentos y especias, infusiones, hortalizas y frutos secos. Las frutas fueron las que obtuvieron mayor presencia de plaguicidas, aunque en ningún caso halogenados persistentes. No obstante, aunque la mayoría de los alimentos analizados no contenían compuestos persistentes, la presencia de residuos cobra relevancia en la salud pública por su carácter acumulativo y sus efectos sobre la salud (Vicente et al., 2004).

2.5. Efectos de los plaguicidas sobre la salud humana.

Independientemente de los beneficios de los plaguicidas, tanto en la agricultura como en actividades de salud pública, no dejan de ser sustancias químicas deliberadamente tóxicas, creadas para interferir algún sistema biológico en particular y que carecen de selectividad real. Por tanto, la afectación es simultánea en mayor o menor grado, a todas las categorías de seres vivos, sin eximir al ser humano. La biodisponibilidad del plaguicida y su efecto en el organismo depende de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de este. Estos procesos dependen tanto de factores externos como de factores innatos del ser humano (Ramírez y Lacasaña, 2001).

Los factores externos que pueden afectar a la toxicocinética de los plaguicidas incluyen el tipo de sustancia química, tipo de empleo o aplicación, temperatura y/u otras condiciones ambientales, concentración del tóxico y frecuencia, intensidad y duración de la exposición, entre otras. Respecto a los factores internos del individuo se incluyen: edad, sexo, genética, estado de salud, estado nutricional, estilo de vida, vías de absorción, etc (OMS, 1993). Las dietas que carecen de proteínas o una inadecuada hidratación son factores que pueden influir en la gravedad de los efectos sobre la salud (Ramírez y Lacasaña, 2001).

La exposición medioambiental a plaguicidas de la población general perdura a lo largo del tiempo. Esto se debe a los diferentes tipos de plaguicidas que, desde diversas fuentes, a dosis bajas y durante periodos prolongados consiguen ingresar en el organismo a través de las diversas vías de penetración. Las principales fuentes de exposición en la población son los alimentos (frutas, verduras, cereales, leguminosas, carne, pescado, productos lácteos, etc.) y en un menor grado el agua, el aire, la tierra, la fauna y la flora contaminados. También podemos ingerirlos a través de productos de uso cotidiano que contienen o son plaguicidas en sí mismos y que afectan de manera directa o indirecta al ser humano. Se afirma que no hay segmento alguno de la población general exento de la exposición a estos compuestos y a sus potenciales efectos nocivos sobre la salud (Hernández et al., 2013; Ramírez y Lacasaña, 2001).

Exposiciones a plaguicidas repetidas o prolongadas en el tiempo repercuten sobre el aumento paulatino de su concentración en el organismo hasta llegar a producir manifestaciones clínicas. Esto puede deberse a que la absorción del tóxico es superior a

la capacidad que tiene el organismo para eliminarlo o, por otro lado, que el plaguicida sea capaz de acumularse en los tejidos de nuestro cuerpo (Lozano-Paniagua, 2017). Los plaguicidas pueden penetrar en el organismo a través de cuatro vías (Kavvalakis & Tsatsakis, 2012; Kim et al., 2017):

- **Vía dérmica**: Constituye la principal vía de absorción en el ámbito ocupacional, debido mayoritariamente a la manipulación del plaguicida durante el proceso de mezclado o dilución. A su vez, son frecuentes intoxicaciones agudas accidentales tras el derrame del plaguicida sobre piel y ropa; aunque generalmente las formas sólidas no se absorben tan fácilmente como las formulaciones líquidas. El grado de absorción se ve influido por las propiedades fisicoquímicas y concentración del tóxico, el pH cutáneo, el área cutánea involucrada, la presencia de disolventes o emulsionantes que pueden facilitar la absorción y el tiempo de persistencia (volatilidad del plaguicida, tipo de ropa o cobertura de la piel y el lavado minucioso tras la exposición). Ciertas áreas corporales como las zonas genitales y el canal auditivo son las más susceptibles a la absorción que otras áreas del cuerpo.
- **Vía oral**: esta vía de penetración puede ser accidental o intencionada. Con respecto a la primera, frecuente en niños, ocurre mayoritariamente por la transferencia de plaguicidas de su recipiente original a otro sin etiquetar. En trabajadores que manipulan plaguicidas también pueden consumirlos al comer, beber o fumar sin lavarse antes las manos. La vía de penetración oral en población general puede deberse al consumo de alimentos o agua contaminada, bien por un tratamiento incorrecto antes del consumo (no lavado correcto de alimentos) o por la recolección prematura antes de que los niveles hayan disminuido a niveles aceptables. La ingestión intencionada se relaciona con tentativas de suicidio.

Tras la entrada del plaguicida en el organismo, al igual que ocurre con los fármacos, sufre el efecto de primer paso hepático, donde el hígado metaboliza el tóxico antes de que pase a la circulación sistémica, por tanto, este órgano es el más afectado por esta vía de absorción.

- **Vía pulmonar**: esta vía va a depender de la presentación del plaguicida en forma de aerosol, vapor o polvo. No obstante, para que puedan absorberse los aerosoles, es necesario que tengan un diámetro aerodinámico pequeño (inferior a 2,5

micras), lo cual no suele ocurrir en la práctica, excepto que el compuesto sea volátil o gaseoso. Además, la absorción de gases y vapores va a estar condicionada por factores como la solubilidad del gas en sangre y la ventilación pulmonar. Esta exposición si puede ser significativa cuando el tóxico se aplica en espacios reducidos, sin ventilación y con temperaturas elevadas, como es el caso de los cultivos bajo plástico. Por tanto, según la Agencia de Protección Ambiental de EEUU (US EPA) en 2007, recomienda que no se apliquen plaguicidas a temperaturas superiores a 30°C y que se empleen equipos de protección respiratoria para aplicar plaguicidas con alto riesgo de vaporizarse.

Al penetrar de forma directa en vías respiratorias, los plaguicidas pueden ejercer efectos locales antes de su paso a circulación sistémica, causando graves daños a los tejidos de la nariz, garganta y pulmones. Esta afectación va a depender de la concentración del tóxico, tiempo de exposición y medidas de protección. Lo perjudicial de esta vía de penetración, es que no sufre fenómeno de primer paso hepático, por lo que puede acceder directamente sin disminuir su concentración a diferentes órganos diana.

- **Vía ocular:** la aplicación de plaguicidas principalmente en formas de granulados, vapores o polvo también pueden producir daños potenciales en los tejidos de los ojos. Las formas granuladas, por su tamaño y peso de las partículas, presentan un peligro particular para el ojo, sobretodo si se aplican con equipos eléctricos, ya que los gránulos pueden rebotar en la vegetación o en superficies a gran velocidad y causar daños importantes en los ojos. Por tanto, también es necesaria la protección ocular al manipular o rociar plaguicidas para evitar daños oculares.
- **Vía Parenteral:** a través de heridas, excoriaciones y otras lesiones en la piel, ya que facilitan la entrada de los tóxicos en el cuerpo, debiendo ser protegidas del contacto con plaguicidas.

Debido a su toxicidad intrínseca y selectividad de especies limitada, los plaguicidas exhiben efectos dañinos indeseables en organismos sensibles no objetivo, como los seres humanos y las poblaciones de vida silvestre. Dado que los seres humanos son mucho más grandes que las especies objetivo de los plaguicidas, se espera que no se vean afectados por pequeñas cantidades de estos compuestos. Sin embargo, los plaguicidas son tóxicos para los seres humanos no solo en dosis altas, responsables de

intoxicaciones agudas, sino incluso en dosis bajas, al igual que las mezclas de plaguicidas (Parrón et al., 2011).

Indistintamente de las intoxicaciones agudas, que presentan unos efectos claros y bien definidos, la exposición crónica se ha asociado al desarrollo de numerosas enfermedades de tipo metabólico, inmunológico, respiratorio, así como un aumento en la incidencia de leucemias, enfermedades degenerativas y cáncer. Sin embargo, antes de la manifestación clínica de la enfermedad, los plaguicidas deben acumular una concentración determinada en sus órganos diana, apareciendo en primer lugar alteraciones bioquímicas seguidas de alteraciones funcionales y puntualmente estructurales que desembocan en una patología y, en muchos casos, en un trastorno irreversible (Lozano-Paniagua, 2017).

Existe además una gran preocupación sobre si las modificaciones genéticas pueden estar asociadas con la exposición a plaguicidas a largo plazo. Se ha demostrado que los plaguicidas tienen la capacidad de dañar el ADN, generando mutaciones de éste y dando lugar a un aumento de prevalencia de enfermedades neurológicas, alteraciones del desarrollo y la reproducción y cáncer. (Gómez-Martín et al., 2015).

2.6. Marco legislativo que regula el uso de plaguicidas.

La producción de alimentos cada vez más intensiva a nivel mundial, conlleva un abuso en la utilización de plaguicidas, puesto que origina nuevos brotes o reapariciones de plagas, acentúa las consecuencias para la salud humana y el medio ambiente y generan gran cantidad de residuos. Los países modifican sus políticas para reducir estos problemas y garantizar paralelamente una producción de alimentos intensificada mediante la aplicación de alternativas a los plaguicidas (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Ramírez y Lacasaña, 2001).

Algunos plaguicidas han sido identificados como una amenaza a largo plazo para el medio ambiente, estando prohibidos o rigurosamente restringidos por convenios internacionales, como el *Convenio de Estocolmo sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP)*, que entró en vigor en mayo de 2004 y abarca 12 productos químicos, que incluye ocho plaguicidas y otros contaminantes con dioxina (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; FAO 2013).

La Unión Europea y EE. UU., han establecido legislaciones que regulan la presencia de residuos de plaguicidas en productos alimenticios mediante el establecimiento de niveles máximos de residuos (LMR) de plaguicidas individuales. Siempre que los residuos individuales no superen los LMR, la presencia de múltiples residuos en una muestra como tal no es motivo para considerar que no cumple con la legislación sobre LMR (EFSA, 2011). Aunque las regulaciones internacionales no consideran los efectos nocivos para la salud de las interacciones de los plaguicidas en sus concentraciones bajas (<LMR), en un futuro cercano los efectos toxicológicos combinados de las mezclas de plaguicidas en dosis bajas deberán encontrar formas regulatorias para una protección más integral de la salud humana (Hernández et al., 2013).

La Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea se encarga de la política de la UE en materia de productos fitosanitarios. Toma decisiones sobre la aprobación de sustancias activas utilizadas en productos fitosanitarios y lleva a cabo auditorías para garantizar que los Estados miembros aplican las normativas apropiadas. Los estados miembros autorizan productos fitosanitarios para ser utilizados en sus territorios y se encargan de aplicar las directivas desarrollando planes nacionales de acción en materia de prevención de riesgos e impactos de los productos fitosanitarios. Los operarios deben aplicar los principios de buenas prácticas fitosanitarias siguiendo las instrucciones contenidas en las etiquetas y ser acordes con las directivas y planes integrados (Unión Europea, 2020).

A continuación, se detalla la normativa aplicable en Europa y España a la fabricación, clasificación, envasado, uso y etiquetado de los productos fitosanitarios en las explotaciones agrícolas, a la comercialización de productos fitosanitarios, medidas para asegurar la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores expuestos a contaminantes químicos durante el trabajo y normativas aplicadas a la autorización de productos fitosanitarios:

Legislación Europea:

- ***Reglamento (CE) n° 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de febrero de 2005, que modifica a la Directiva 91/414/CEE del Consejo:*** establece los límites máximos de residuos (LMR) de plaguicidas autorizados que pueden

encontrarse en los productos de origen animal o vegetal destinados al consumo humano o animal. Incluyen los LMR específicos para ciertos alimentos destinados a las personas o los animales, y se establece un límite general aplicable cuando no se haya fijado ningún LMR (un «límite por defecto» de 0,01 mg/kg). Las principales mejoras que incorpora son que no se autorizará ningún plaguicida que no posea un LMR establecido y que a todas las combinaciones de plaguicidas y productos alimenticios básicos que no tengan fijado un LMR les adjudica uno a priori de 0.01 mg/kg. En términos generales, este reglamento considera que la salud pública tiene prioridad sobre los intereses de la protección de cultivos, siendo necesario garantizar que los residuos de plaguicidas no estén presentes a niveles que supongan un riesgo para los seres humanos y los animales.

- ***Directiva 2007/30/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de junio de 2007, modifica la Directiva 89/391/CEE del Consejo, sus directivas específicas y las Directivas 83/477/CEE, 91/383/CEE, 92/29/CEE y 94/33/CE del Consejo, a fin de simplificar y racionalizar los informes sobre su aplicación práctica:*** establece medidas para la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos ocasionados por agentes químicos en su área de trabajo.
- ***Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n° 1907/2006:*** en materia de clasificación, envasado y etiquetado de los preparados peligrosos. Este reglamento identifica y detalla los peligros inherentes a cada producto fitosanitario.
- ***Directiva 2009/128/CE,*** por la que se establece un marco de actuación comunitario para conseguir un uso sostenible de los plaguicidas.
- ***Reglamento (CE) n° 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009 relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo:*** el objetivo de esta norma es garantizar un alto grado de protección de la salud humana, animal y ambiental, así como redimir la competitividad de la agricultura comunitaria. Se garantiza además específicamente a grupos vulnerables de población como son las mujeres embarazadas, los lactantes y los niños. Este reglamento exige a la industria a demostrar que los productos producidos o comercializados en la Unión Europea no tienen efectos perjudiciales sobre la salud humana o animal ni efectos nocivos sobre

el medio ambiente. También establece la normativa relativa a la aprobación de sustancias activas, protectores, sinergistas, adyuvantes y coformulantes de los productos fitosanitarios.

- **Reglamento (UE) n° 546/2011 de la comisión, de 10 de junio de 2011, por el que se aplica el reglamento (CE) n°1107/2009, relativo a los principios uniformes para la evaluación y autorización de los PFFF:** con el objetivo de evaluar el riesgo para la salud humana de la exposición del operario que aplica el producto, así como otras personas (transeúntes, residentes o trabajadores), tanto a la sustancia activa como a los compuestos con relevancia toxicológica presentes en el producto fitosanitario que pueda producirse en las condiciones de uso propuestas (dosis, condiciones climáticas y métodos de aplicación).
- **Reglamento (UE) n° 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012, relativo a la comercialización y el uso de los biocidas Texto pertinente a efectos del EEE:** cuyo objetivo es acordar las normas sobre la comercialización y el uso de los biocidas, garantizando al mismo tiempo la adecuada protección de la salud humana y animal, así como del medio ambiente, con especial atención a la protección de los grupos vulnerables.
- **Reglamento (UE) n°284/2013 de la comisión, de 1 de marzo de 2013, por el que se establecen los requisitos sobre datos aplicables a PFFF:** esta norma señala que la información para la evaluación del producto fitosanitario y de la sustancia activa deberá ser suficiente para permitir efectuar una estimación de la exposición a dichos productos de operarios, trabajadores, transeúntes y residentes.
- **Directiva 2014/27/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 26 de febrero de 2014 por la que se modifican las Directivas 92/58/CEE, 92/85/CEE, 94/33/CE, 98/24/CE del Consejo y la Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo:** sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, con el fin de adaptarlo al **Reglamento (CE) 1272/2008**. Además, contiene normativa reguladora de las directivas modificadas como la *relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores* contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. También incluye un apartado específico *sobre la protección de los trabajadores* contra los riesgos relacionados con la exposición al amianto durante el trabajo.
- **Directiva (UE) 2019/782 de la Comisión, de 15 de mayo de 2019, por la que se modifica la Directiva 2009/128/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que**

respecta al establecimiento de indicadores de riesgo armonizados: establece un marco de actuación comunitaria para conseguir un uso sostenible de los plaguicidas mediante la reducción de los riesgos y los efectos de la utilización de plaguicidas en la salud humana y en el medio ambiente, así como el fomento de la gestión integrada de plagas y de planteamientos o técnicas alternativas no químicas, con la finalidad de reducir la dependencia del uso de plaguicidas.

Legislación Española:

- ***Orden de 8 de marzo de 1994:*** establece la normativa reguladora de la *homologación de cursos de capacitación para realizar tratamientos con plaguicidas*, que tiene por objeto garantizar la exigencia de unos niveles mínimos suficientes de capacitación a las personas que desarrollen actividades relacionadas con la utilización de plaguicidas, en los casos previstos en la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la fabricación, comercialización, y utilización de plaguicidas.
- ***Protocolo de vigilancia de la salud específico para trabajadores expuestos a plaguicidas:*** aprobado por el Consejo Interterritorial de la Salud, en sesión plenaria de octubre de 1999 y publicado por el Ministerio de Salud.
- ***Reales Decretos 162/1991 y 443/1994*** (transposición de la Directiva Europea 78/631/CEE): *Normativa Técnico-Sanitaria para la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas*. Se establecen los aspectos básicos relacionados con la manipulación de estos productos y se define a los plaguicidas como aquellas sustancias o ingredientes activos (así como las formulaciones o preparados que contengan uno o varios de ellos) destinados a la destrucción, control o prevención de plagas.
- ***Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo del 4 de febrero de 1994:*** se prohíbe la importación, comercialización y utilización dentro del territorio nacional, salvo casos excepcionales, de plaguicidas de uso ambiental que contienen determinados activos peligrosos tales como aldrín, clordano, dieldrín, DDT, endrín, hexaclorociclohexano que contenga menos del 99% de isómero gamma, heptacloro, hexaclorobenceno, canfeno clorado (toxafeno), arsénico y sus derivados, estricnina y sus sales y cultivos microbianos de enterobacteriáceas.
- ***Real Decreto 3349/1983, de 30 de noviembre*** (transposición de la Directiva 78/631/CEE de 26 de junio de 1978): se aprueba la *reglamentación técnico-sanitaria*

para la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas. Describe normas de fabricación, almacenamiento, comercialización y utilización de plaguicidas, bases para la fijación de los límites máximos de residuos admitidos en productos alimenticios, , procedimiento para la inscripción de los productos y el funcionamiento de los Registros, describe las condiciones de las instalaciones destinadas a efectuar tratamientos con plaguicidas, así como los aplicadores y el personal de las empresas dedicadas a la realización de tratamientos con plaguicidas detallando las prácticas de seguridad en la utilización de dichos productos. Este Real Decreto modifica el Real Decreto 443/1994, de 11 de marzo, la Orden de 8 de marzo de 1994 y el RD 162/1991, de 8 de febrero.

- ***Real Decreto 374/2001, de 6 de abril:*** establece las directrices para la *protección de la salud y la seguridad de los trabajadores* frente a los riesgos derivados de la exposición a agentes químicos durante el trabajo, desarrollado por la directiva 98/24/CEE.
- ***Real decreto 1416/2001, de 14 de diciembre,*** sobre envases de productos fitosanitarios, establece que dichos productos deben ser puestos en el mercado a través del sistema de depósito, devolución y retorno o, alternativamente, a través de un sistema integrado de gestión de residuos de envases.
- ***La Ley 43/2002, de 20 de noviembre, de sanidad vegetal, cuya última actualización se corresponde con el Real Decreto 971/2014, de 21 de noviembre:*** tanto la ley como el RD establecen el procedimiento de aprobación de sustancias activas, protectores, y sinérgicas, y de autorización de productos fitosanitarios, y adyuvantes, en aplicación del Reglamento Europeo nº 1107/2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios. Este RD establece la aplicación en España del Reglamento Europeo nº 396/2005, relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal. También regula el procedimiento de autorización de organismos independientes que lleven a cabo los trabajos de evaluación científico-técnica de las solicitudes presentadas por las empresas, de acuerdo con los Reglamentos Europeos n.º 1107/2009 y n.º 396/2005.
- ***Real Decreto 1201/2002, de 20 de noviembre:*** reglamenta la *producción integrada de productos agrícolas*. Entre las normas generales de producción integrada se incluye un apartado destinado al control integrado de plagas, que obliga a la preferencia en la utilización de los métodos biológicos, biotecnológicos, culturales, físicos y genéticos a los métodos químicos.

- **Real Decreto 1702/2011, de inspecciones periódicas de los equipos de aplicación de productos fitosanitarios** (transpuesta de la Directiva 2009/128/CE): desarrolla las disposiciones establecidas en la Ley 43/2002 de Sanidad Vegetal relativas a los *controles oficiales* para la verificación de que se cumplen los requisitos sobre el mantenimiento y puesta en marcha de las máquinas de aplicación de productos fitosanitarios y establece la normativa básica en materia de su inspección.
- **Real Decreto 1311/2012, de 14 de septiembre, por el que se establece el marco de actuación para conseguir un uso sostenible de los productos fitosanitarios** (transpuesta de la Directiva 2009/128/CE): este Real Decreto establece las bases y contenidos del Plan de Acción Nacional estableciendo nuevas obligaciones a todos los implicados en la utilización de los productos fitosanitarios, así como importantes novedades que van a afectar a la forma de usar los fitosanitarios. En este sentido se desarrolló la **Orden AAA/2809/2012**, de 13 de diciembre, por la que se aprueba el primer Plan de Acción Nacional (2013 – 2017) para conseguir un uso sostenible de los productos fitosanitarios. Este Plan de Acción Nacional finalizó el 31 de diciembre de 2017 y como consecuencia de su revisión y actualización, se aprobó un Nuevo Plan de Acción, en diciembre de 2017, cuyo período de vigencia está comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2022.

Los objetivos incluidos en el Plan de Acción Nacional incluyen la protección de los trabajadores, la protección del público en general o de grupos vulnerables, la protección del medio ambiente, los residuos, el desarrollo, uso y promoción de técnicas específicas o la utilización en cultivos específicos u otros ámbitos de interés; entre otros.

- **Real Decreto 971/2014, de 21 de noviembre:** regula el procedimiento de evaluación de productos fitosanitarios. Se corresponde con la última actualización de la ley 43/2002, de 20 de noviembre, de sanidad vegetal. Uno de los objetivos de este decreto es regularizar la participación de España en el procedimiento de aprobación de sustancias activas, protectores y sinergistas, y de autorización de productos fitosanitarios y adyuvantes, así como en el proceso de renovación y revisión de los mismos, en aplicación del Reglamento (CE) nº 1107/2009.

En España, la competencia de la autorización de comercialización de los productos fitosanitarios corresponde al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA), previo informe preceptivo del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS). La competencia en esa evaluación previa a la autorización recae en:

- Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria (MAPA).
 - Dirección General de Biodiversidad y Calidad Ambiental (Ministerio para la Transición Ecológica).
 - Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación (MSCBS).
 - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (MSCBS).
- ***Norma armonizada UNE EN ISO 27065: 2017 Performance requirements for protective clothing worn by operators applying pesticides and for re-entry workers:*** esta norma publicada en febrero de 2018 ha supuesto un avance con respecto a las normas de la ropa de protección química, ya que se trata de una norma específica sobre los EPI en materia de mitigación del riesgo ante la exposición a PPF.

Finalmente, la comercialización y utilización de productos fitosanitarios requiere una autorización que conlleva la realización de una estricta evaluación de riesgos, según establece el Reglamento (CE) nº1107/2009, de 21 de octubre, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios. Todos los países de la Unión Europea utilizan los mismos protocolos de evaluación y autorización para comercializar los productos fitosanitarios. Las sustancias activas se aprueban a nivel comunitario tras una exhaustiva evaluación por parte de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) mientras que las formulaciones comerciales, son autorizadas por cada Estado miembro (Lara-Laguna, MA., 2018).

Dicho reglamento condiciona la aprobación de una sustancia y la autorización de un producto fitosanitario para que cumpla con los correspondientes requisitos de eficacia y que, tanto la sustancia como sus residuos, no produzcan efectos nocivos sobre la salud humana, la salud animal ni efectos inaceptables para el medio ambiente (Lara-Laguna, MA., 2018).

2.7. Mecanismos de acción de los plaguicidas implicados en las alteraciones tiroideas.

A lo largo de los últimos años, se han publicado trabajos que estipulan que ciertos insecticidas, herbicidas y fungicidas como disruptores endocrinos y, más específicamente, disruptores tiroideos, que actúan a través de diversos mecanismos como la inhibición de la captación de yodo por el tiroides, interferencia en el receptor de

hormona tiroidea, yodotironinas desyodadas y de la absorción celular de hormonas tiroideas, fijación a proteínas transportadoras, aumento del aclaramiento de las hormonas tiroideas e interferencia con la expresión del gen de la hormona tiroidea (TH) (Rakitsky et al., 2000; Boas et al., 2006; Zoeller, 2007; Campos y Freire, 2016).

Se ha demostrado que varios productos químicos ambientales, incluidos los pesticidas, alteran la función tiroidea y provocan efectos adversos para la salud a través de varios modos de acción. Numerosos estudios señalan a una asociación positiva entre la exposición a plaguicidas y el deterioro de la homeostasis tiroidea. Este hecho resulta preocupante ya que la alteración del equilibrio tiroideo que provoca niveles bajos o altos de TH libre durante el embarazo puede ocasionar efectos negativos sobre el desarrollo neurológico del feto, así como enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y alteraciones hepáticas. (Hernández; Bennekou; Hart; Mohimont & Wolterink, 2020)

Hasta hace poco, la estimación de los efectos antitiroideos de las sustancias químicas ambientales se ha basado principalmente en medidas de los niveles de hormonas circulantes, el tamaño de la tiroides o la histopatología, pero en la última década se han desarrollado unos criterios de valoración adicionales. El contenido de T4 intratiroideo, la actividad de transcripción de genes y el crecimiento celular parecen ser criterios de valoración más sensibles cuando se evalúa la importancia de la alteración endocrina de diversas sustancias químicas. Un ejemplo bien establecido es el perclorato, una sustancia química potencialmente muy reactiva usada principalmente en fuegos artificiales, explosivos y motores de cohetes, que en pequeñas cantidades no altera los niveles hormonales en plasma, pero disminuye la T4 en el interior de la glándula tiroides. Por lo tanto, los químicos que alteran el sistema endocrino presentes en pequeñas cantidades en el medio ambiente pueden no causar cambios evidentes en los niveles hormonales en animales y humanos, pero, no obstante, pueden alterar la homeostasis hormonal. (Boas et al., 2006; Campos & Freire, 2016)

Los plaguicidas pueden actuar a muchos niveles de la glándula tiroides alterando los mecanismos implicados en la homeostasis tiroidea:

Inhibición de la captación de yoduro por la glándula tiroides:

Algunos químicos comprometen la captación de yodo por las células foliculares tiroideas al competir y/o bloquear el simportador de sodio-yoduro (NIS), responsable del

transporte de yoduro desde la sangre hasta las células foliculares donde se concentra. Químicos como el perclorato, el tiocianato, el DDT, el pentacloronitrobenzeno, el bromuro de metilo y el amitrol son inhibidores competitivos del NIS y actúan evitando la captación de yoduro por el tiroides. Como consecuencia, la producción de TH se reduce y disminuyen sus niveles séricos provocando un posterior aumento en la producción de TSH (Ghassabian & Trasande, 2018; Hernández et al., 2020; Rousset et al., 2015).

Inhibición de la enzima tiroperoxidasa:

La tiroperoxidasa (TPO) es una enzima implicada en los primeros pasos de la síntesis de TH. Esta enzima actúa oxidando el yoduro, absorbido por las células parafoliculares gracias al NIS, en yodo, usando peróxido de hidrógeno. Posteriormente, realiza una conjugación del yodo en residuos de tirosilo y posteriormente ejecuta un acoplamiento de dos residuos de tirosilo diyodados para formar T4. Las tionamidas, compuestos aminoheterocíclicos y fenoles como Bisphenol A y clorofenol, productos de degradación de fenoxiácidos clorados y plaguicidas organofosforados pueden inhibir la enzima TPO. Como consecuencia de esa inhibición, la producción de hormonas tiroideas disminuye (Hernández et al., 2020; Rousset et al., 2015).

Interferencia con proteínas transportadoras de hormonas tiroideas en sangre:

En el ser humano, para que las hormonas tiroideas puedan llegar hasta sus tejidos diana, deben de unirse a las proteínas transportadoras: globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtiretina (TTR), albúmina y apolipoproteína B100. La TBG es la principal proteína transportadora en el ser humano, uniéndose a esta mas del 99% de hormonas tiroideas circulantes. Los hidrocarburos aromáticos halogenados, como los PCB, se parecen estructuralmente a las hormonas tiroideas, por tanto, pueden competir con la unión a los receptores de TH y las proteínas de transporte, y logran desplazar competitivamente a la TH del sitio de unión, aumentando así sus niveles circulantes, en especial un aumento de T4 libre. Los metabolitos y derivados de los PCB, varios retardadores de llama bromados y compuestos fenólicos y algunos ftalatos presentan una afinidad de unión más fuerte que sus compuestos originales, lo que indica un papel importante para la hidroxilación y halogenación en la toxicidad tiroidea (Boas et al., 2006; Hernández et al., 2020).

Interferencia con proteínas transportadoras de TH unidos a la membrana:

Tras la llegada de las hormonas tiroideas a su tejidos diana, estas ingresan a las células a través de transportadores de membrana específicos para llegar a sus receptores nucleares y mitocondriales donde ejercen su actividad biológica. Estos transportadores son el transportador monocarboxilato (MCT) 8, MCT 10 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1. Varios químicos como el BPA, genisteína, inhibidores de tirosina quinasa y desipramina inhiben el transportador MCT8, reduciendo la entrada de TH en las células diana. No obstante, no se han conocido plaguicidas que inhiban estos transportadores de membrana (Hernández et al., 2020).

Inhibición de yodotironina desyodinasas en tejidos periféricos:

Las yodotironinas desyodinasas (DIO) son unas enzimas importantes en la activación y desactivación de las hormonas tiroideas. La activación se produce por la conversión de la prohormona tiroxina (T4) en la hormona T3 activa mediante la eliminación de un átomo de yodo en el anillo exterior. La inactivación de las hormonas tiroideas se produce por la eliminación de un átomo de yodo en el anillo interno que transforma la T4 en triyodotironina inversa inactiva (rT3) o la T3 activa en diyodotironina (T2).

Los PCB y muchos compuestos halogenados han demostrado ser potentes inhibidores de las DIO. Al producirse esta inhibición, se reduce la formación de T3 en tejidos periféricos y aumenta la T4 libre, generando un aumento de la secreción de TSH por parte de la adenohipófisis para intentar compensar esa disminución.

Desregulación de genes implicados en la homeostasis del eje hipotálamo-pituitario-tiroideo:

Algunas sustancias químicas tienen el potencial de alterar la expresión de genes involucrados en la homeostasis del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo, incluidos los que codifican los receptores de la hormona liberadora de tirotropina (trhr2) y de la hormona estimulante de la tiroides (tshr), el simportador de yoduro de sodio (NIS), la peroxidasa tiroidea (tpo), la tiroglobulina (tg), genes relacionados con el metabolismo de TH, transportadores y receptores de TH en diferentes tejidos. Algunos estudios han abordado los cambios en la expresión y transcripción del ARN de esos genes tras la exposición a sustancias químicas como ftalatos y pesticidas piretroides, glifosato, pentaclorofenol, acetoclor, etc, interfiriendo con la fisiología tiroidea.

Más de 100 plaguicidas han sido identificados por sus propiedades para alterar el sistema endocrino. Los pesticidas no persistentes como los organofosfatos, los ditiocarbamatos y los piretroides pueden interferir con la función tiroidea como lo sugieren estudios en animales, no obstante, la influencia de la exposición crónica a estos compuestos sobre las funciones tiroideas en humanos aún no se ha determinado con exactitud (Campos & Freire, 2016).

Los estudios en animales han demostrado que la exposición a DDT, amitrole y otros productos de la familia de los tiocarbamatos puede servir como bociógenos y puede ocasionar una reducción total de los niveles de T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre, así como el incremento de los niveles de TSH (Boas et al., 2006)

En el Valle del Río Rojo de Minnesita, se encontró que los aplicadores de herbicidas y fungicidas presentaban una tasa más elevada de hipotiroidismo subclínico (definido como TSH > 4.5 mUI / L), con respecto a la población general (3.4% versus 1%), asociándose cambios significativos en los niveles de TSH con el uso estacional de fungicidas (Garry, 2005).

Otro estudio en trabajadores de invernadero daneses expuestos a plaguicidas evaluó la función tiroidea, mostrando que los trabajadores tuvieron un aumento del 32% en la TSH sérica y una disminución del 5% -9% en los niveles T3 y T4 en la primavera en comparación con el otoño (Toft, Flyvbjerg & Bonde, 2006). Estos trabajadores estuvieron expuestos a alrededor de 60 productos químicos, combinando insecticidas, fungicidas y reguladores del crecimiento; sin embargo, los productos químicos que más se utilizaron fueron primicarb (87% de los trabajadores), benomilo e iprodiona (ambos 53%), cloromequat (77%) y daminozida (57%).

Otros estudios han demostrado que las mujeres mayores de 60 años con exposición ambiental a los organoclorados, PCB y dibenzo-p-dioxinas policloradas (DDPCs) han disminuido los niveles de T4 en comparación con la población general sin enfermedad tiroidea (Turyk, Anderson & Persky, 2007), y también se ha informado de que poblaciones altamente expuestas a bifenilopoliclorados presentan alteraciones tiroideas como la modificación del volumen de la glándula tiroides y la elevación de anticuerpos tiroideos (Bahn et al., 1980; Langer et al., 1998, 2003, 2006).

Los organofosforados (OP), N-metilcarbamatos (NMC), piretroides (PYR), ditiocarbamatos y neonicotinoides son los pesticidas más utilizados habitualmente en los invernaderos, y se encuentran generosamente distribuidos en el sureste de Andalucía para la producción intensiva de hortalizas (Hernández et al., 2003), ocupando Almería el primer puesto en la utilización de la mayoría de los pesticidas, ya que supone cerca del 24% del consumo de plaguicidas del total andaluz. (Parrón et al., 2014).

En la actualidad, la evidencia disponible sugiere que la aplicación de plaguicidas altera el tiroides. Aunque el uso de muchos productos químicos persistentes se han ido prohibiendo en muchos países a lo largo del tiempo, todavía están presentes en el medio ambiente debido a su larga vida y a su uso continuo para el control de plagas, convirtiéndose en un problema importante de salud pública en todo el mundo (Parrón et al., 2011).

3. MAGNITUD DEL USO DE PLAGUICIDAS Y CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS DE LAS ZONAS DE ESTUDIO.

3.1. Magnitud del uso de plaguicidas

3.1.1. Uso de plaguicidas a nivel mundial.

El reparto del sector agrícola a nivel mundial es muy heterogéneo puesto que los países en vías de desarrollo tienen un gran impacto en este sector. En lo referente a la agricultura intensiva bajo plástico, hay especialmente dos áreas geográficas en el mundo donde se encuentran aglutinados la gran mayoría de los invernaderos: en Extremo Oriente (mayoritariamente en China, Japón y Corea del Sur), donde se agrupa el 80% de los invernaderos del mundo y en la cuenca mediterránea, donde encontramos cerca del 15% (España e Italia). Los países donde se está incrementando los cultivos bajo plástico son Marruecos y Turquía, mientras que otros como Francia y Cuba están en recesión. El crecimiento es lento en Europa, pero en África y en Oriente Medio está siendo del 15 al 20% anual (COTEC, 2009).

En el mundo existen miles de formulaciones comerciales de plaguicidas, entre los que se incluyen más de mil ingredientes activos. Según la US-EPA, la cantidad de plaguicidas utilizada a nivel mundial aumentó de 2,20 a 2,64 millones de toneladas entre 2008 y 2012 (US EPA, 2017). Según la FAO, en el año 2014, el consumo mundial de pesticidas superó los 3 millones de toneladas, aunque la cifra real se estima bastante superior, ya que Rusia no aporta este dato a la FAO.

Sin conocer los datos de la Federación rusa, China es el país que más pesticidas consume en el mundo, con un total de 1807 millones de kilos en 2014. En segundo lugar, se encuentra Argentina, ya que usó un total de 207,71 millones kilos en el año 2014, seguida de México con 98,81 millones de kilos. Ucrania ocupa la cuarta posición (78,2 millones de kilos), Francia la quinta posición (75,34 millones de kilos), Colombia la sexta con 73,76 millones de kilos y España ocupa el séptimo lugar con 61,07 millones de kilos en 2014. Les siguen Italia (58,82 millones de kilos), Japón (53,54 millones de kilos) y finalmente, en décimo lugar Malasia (49,2 millones de kilos). Se observa detalladamente en la tabla 3:

Tabla 3: Consumo de pesticidas en el mundo en el año 2014. Fuente: FAO

Consumo de pesticidas en el mundo año 2014			
País	Kilos	Hectáreas	Kg/Ha
China	1.807.000.000	514.553.000	3,51
Argentina	207.706.000	148.700.000	1,40
México	98.814.000	106.705.000	0,93
Ucrania	78.201.000	41.272.000	1,89
Francia	75.339.200	28.766.500	2,62
Colombia	73.765.660	44.913.400	1,64
España	61.067.000	26.578.000	2,30
Italia	58.825.000	13.162.000	4,47
Japón	53.543.700	4.519.000	11,85
Malasia	49.199.430	7.839.000	6,28
Alemania	45.836.290	16.725.000	2,74
Bolivia	40.338.450	37.704.500	1,07
Turquía	39.722.720	38.561.000	1,03
Chile	27.237.000	15.761.200	1,73
Polonia	23.556.670	14.424.000	1,63
Argelia	21.999.000	41.431.000	0,53
Tailandia	21.800.000	22.110.000	0,99
Perú	20.832.400	24.330.600	0,86
Corea del Sur	19.788.000	1.748.300	11,32
Reino Unido	18.392.450	17.232.000	1,07
Bangladesh	15.833.620	9.099.000	1,74
Portugal	12.889.800	3.701.600	3,48
Egipto	11.363.000	3.745.000	3,03
Kazajstán	11.158.770	216.992.000	0,05
Ecuador	11.040.470	5.601.700	1,97
Países Bajos	10.665.550	1.839.100	5,80
Grecia	9.477.240	8.175.000	1,16
Hungría	8.970.900	5.346.000	1,68
Taiwan	8.619.000	799.600	10,78
Rumanía	6.723.800	13.830.000	0,49
Otros	64.214.000	3.463.105.170	0,02
TOTAL	3.013.970.120	4.900.105.170	0,62

Sin embargo, si se tiene en cuenta el consumo por hectárea, de los 30 países que más pesticidas utilizan, Japón es el país que ocupa el primer puesto con 11,85 kilos de pesticidas por hectárea, seguido de Corea del Sur (11,32) y Taiwan (10,78). España en

este ranking ocupa el décimo segundo lugar con un consumo de 2,30 kilos de pesticidas por hectárea (Hortoinfo, 2017).

En EE. UU., la agricultura es la actividad en la que se hace un mayor uso de estos compuestos, pues alrededor del 90% de los mismos se destina al control químico de las plagas que actúan sobre las cosechas de vegetales y de alimentos. El resto se utiliza con fines ambientales como el control de vectores de enfermedades infecciosas o con fines domésticos (US EPA, 2017).

De las más de 70 mil sustancias químicas que se encuentran en el mercado, los plaguicidas sintéticos han ocupado un lugar destacado desde 1940 como la principal estrategia para el control de las plagas. La producción mundial de plaguicidas se duplicó de 1970 a 1985 y las ventas, que en 1970 fueron de 2,700 millones de dólares, alcanzaron al final del siglo los 40 mil millones de dólares anuales en el mundo. Para esta época se vendieron aproximadamente 2.800 millones de kilogramos de 900 ingredientes activos, y más de 50 mil formulaciones comerciales. De ese total, el porcentaje utilizado en países menos industrializados ha ascendido en las últimas tres décadas del 20 a cerca del 40% (Karam et al., 2005).

En los países del istmo centroamericano (Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá) ha existido un aumento constante en el uso de plaguicidas durante las últimas décadas, con un consumo per cápita de 1,3 kg de plaguicidas por persona y año, convirtiéndose en uno de los más altos en el mundo (Del Puerto Rodríguez et al., 2014). Por el contrario, en los últimos años Cuba ha reducido en un 50% el uso de pesticidas químicos mediante la utilización de soluciones biológicas para preservar los cultivos de hortalizas y frutales de los parásitos e insectos. En este país ya había disminuido el consumo de plaguicidas en un 77% de 1990 a 2005. Esto fue posible gracias al desarrollo alcanzado en el país del manejo ecológico de plagas y a la implementación del Programa Nacional de Control Biológico iniciado en 1988 (Del Puerto Rodríguez et al., 2014; Karam et al., 2005).

3.1.2. Uso de plaguicidas en Europa

El Reglamento (CE) nº 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios (PPFF) tiene como objetivo garantizar

un alto grado de protección de la salud humana y en particular de los grupos de población vulnerables. La aplicación del Reglamento ha de garantizar que las sustancias, así como los PPF formulados para su comercialización, no tengan efectos nocivos en la salud humana o animal ni efectos inaceptables sobre el medio ambiente (Ministerio de Sanidad, 2020).

A nivel europeo, en el caso de la exposición de los operarios, los modelos más empleados tradicionalmente han sido los desarrollados por Reino Unido (UK POEM) y Alemania (BBA model), pero estos modelos ofrecen resultados dispares para un mismo escenario y ambos se nutren de datos obtenidos mediante estudios realizados durante los años 80-90, y que podrían considerarse obsoletos (Ministerio de Sanidad, 2020).

Con fecha 17 de octubre de 2014, la European Food Safety Authority (EFSA) aprobó el documento “Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA Journal 2014;12(10):3874“(2) (en adelante, Guía EFSA 2014) que, pese a que no incluye todos los escenarios de exposición posibles, representa el primer paso en la armonización comunitaria del procedimiento. Con la publicación de la guía EFSA se puso de manifiesto el gran esfuerzo realizado a nivel europeo para llegar a una completa armonización en los criterios de la evaluación del riesgo por exposición de operarios, trabajadores, transeúntes y residentes (Ministerio de Sanidad, 2020).

En la UE las ventas de sustancias activas utilizadas en productos fitosanitarios superan las 350.000 toneladas al año. Desde 1991, la UE ha establecido un marco legislativo para autorizar productos fitosanitarios, fomentar su utilización sostenible y reducir el riesgo que plantea su utilización para la salud humana y el medio ambiente. La Comisión aprueba sustancias activas que pueden utilizarse en productos fitosanitarios autorizados en los Estados miembros y comprueba que estos aplican la legislación pertinente de la UE. También promueve la gestión integrada de plagas para fomentar la utilización de métodos preventivos, naturales u otros métodos no químicos de control de plagas antes de recurrir a los productos fitosanitarios (Ministerio de Sanidad, 2020).

3.1.3. Uso de plaguicidas en España.

La distribución del sector agrícola en España no es uniforme. De hecho, encontramos comunidades autónomas en las que el sector agrícola es la base de su

economía. Si examinamos la agricultura intensiva bajo plástico en España, los primeros invernaderos de plástico se instalaron en 1958 en el Archipiélago Canario y no se extendieron a la Península Ibérica hasta pasados 7 años. El crecimiento de la superficie invernada ha ido en aumento desde entonces (Fundación Cotec para la innovación tecnológica, 2009). La distribución de la superficie de invernaderos en la Península presenta una mayor concentración en el Sureste, destacando principalmente la comunidad autónoma de Andalucía.

La Encuesta sobre Superficies y Rendimientos de Cultivos en España (ESYRCE) del año 2020, reflejaba que alrededor del 77% de la superficie de invernaderos en España se encontraba en Andalucía, y cerca del 17% estaban distribuidos entre el Archipiélago Canario (5.491 ha) y en la Región de Murcia (6.491 ha). En conjunto, estas tres comunidades suponen el 93.5% del total del cultivo bajo plástico en España. (Ministerio de medio ambiente y medio rural y marino (MARM), 2020).

En España, la superficie destinada al cultivo de frutas y verduras fructíferas en invernaderos es de 71.783 hectáreas (ha), estando concentrada gran parte de esa superficie en Andalucía (55.249 ha) y más especialmente en la provincia de Almería con 32.554 ha invernadas en el año 2020 según el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

En 1980 el consumo de plaguicidas en nuestro país fue de 2.8 millones de toneladas, y en 1990 de 3.8 millones de toneladas, lo que representó un incremento de 34.5%. Del total consumido, alrededor del 80% se destina a cubrir las demandas del ciclo agrícola primavera-verano y el 20% restante al ciclo otoño-invierno. (Karam MA, 2004) Las ventas de plaguicidas durante el año 2015 alcanzaron una cantidad total de 93.252 toneladas. Un tercio de esta cantidad se utilizó en Andalucía debido a la agricultura intensiva bajo plástico, especialmente en la provincia de Almería, donde se emplearon la mayor parte de ellos, casi el 24% (Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible, 2017).

Por primera vez, y durante el año 2014, el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente realizó la Encuesta de Utilización de Productos Fitosanitarios para dar respuesta al Reglamento (CE) nº 1185/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, y a los reglamentos de la Comisión que lo desarrollan. Se trata de una encuesta por muestreo de periodicidad quinquenal incluida en el Plan Estadístico Nacional 2013-2016 cuya finalidad es conocer las cantidades de sustancias activas contenidas en los productos

fitosanitarios aplicados a una serie de cultivos seleccionados por su importancia, así como la superficie tratada de cada cultivo.

Los datos expuestos en la tabla 5, recogen las últimas cifras publicadas en materia de utilización de plaguicidas a nivel nacional (últimas cifras publicadas). Se refieren al año agrícola 2013, esto es, al periodo comprendido entre el 30 de septiembre de 2012 y el 1 de octubre de 2013. Estos datos muestran todo el territorio nacional con la excepción de las comunidades autónomas de Islas Baleares, Canarias y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla. Los datos recogen los principales cultivos en los que se emplearon productos fitosanitarios destinados a los cultivos de cebada, cítricos, girasol, hortalizas, olivos, trigo y uvas. Puede verse el desglose de utilización de cada grupo de pesticidas en función del cultivo en la tabla 6.

Tabla 4. Consumo de plaguicidas a nivel nacional (en toneladas) por grupos de productos fitosanitarios, año 2013. Fuente: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente

Principales Grupos de Fitosanitarios	Toneladas
Fungicidas y Bactericidas	29.481,907
Herbicidas, Desbrozadores y Musguicidas	6.133,469
Insecticidas y Acaricidas	2.950,819
Molusquicidas	1,723
Reguladores de crecimiento	7,639
Otros fitosanitarios	1.270,425
Total	39.845,971

Tabla 5. cantidades aplicadas (en Kg) de los distintos grupos de productos fitosanitarios según el tipo de cultivo. Fuente: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente

Grupo Fitosanitario / Cultivo	Fungicidas y Bactericidas	Herbicidas, Desbrozadores y Musguicidas	Insecticidas y Acaricidas	Molusquicidas	Reguladores del crecimiento	Otros productos fitosanitarios
Cebada	35.750,5	1.941.594,2	20.318,4			13.775,5
Cítricos	508.281,4	404.910,9	2.015.548,5	1.721,1	1.581,5	58.436,4
Girasol	71,5	445.153,3	11.816,6			282,6
Hortalizas	1.284.613,0	214.117,5	92.270,1	1,5	2.413,1	586.809,0
Olivos	3.939.770,8	1.778.235,3	545.210,2		322,7	14.186,6
Trigo	178.439,6	1.243.404,4	24.433,8			42.475,3
Uvas	23.535.180,4	106.044,2	241.221		3.321,1	554.459,3
Total	29.481.907,2	6.133.459,8	2.950.818,6	1722,6	7.638,4	1.270.424,7

Según la tabla anterior, el grupo de productos fitosanitarios más utilizados en España corresponde con el de Fungicidas y Bactericidas; siendo los cultivos de uvas,

olivos y hortalizas los que más hacen uso de estos productos. Por el contrario, los molusquicidas son el grupo de productos fitosanitarios que menos se utilizan, siendo usado principalmente en el cultivo de cítricos.

Con respecto a las sustancias fitosanitarias que comúnmente se emplean dentro del grupo de los Fungicidas y Bactericidas destacan el Azufre, Azufre micronizado, Oxidocloruro de Cobre, Tebuconazol, Mancozeb y Fosetil-Al. Dentro del grupo de los herbicidas, desbrozadores y musguicidas destaca principalmente el Glifosato ya que es la sustancia más utilizada para todos los tipos de cultivos, otros compuestos dentro de este grupo son el 2,4-D ácido, Isoproturon, Linurón, MCPA y Prosulfocarb. Los clorpirifos y el aceite de parafina son las sustancias fitosanitarias que destacan dentro del grupo de los insecticidas. Finalmente, dentro del grupo de otros productos encontramos el 1,3-Dicloropropeno (fumigante contra plagas antes de la siembra), Caolín (insecticida usado en agricultura ecológica) y ácido N-metilditiocarbámico (con acción fungicida, insecticida y herbicida en cultivos de hortalizas y en viveros).

Por otra parte, la Estadística de Comercialización de Productos Fitosanitarios, es considerada una herramienta fundamental dentro del Plan de Acción Nacional para el uso sostenible de productos Fitosanitarios (PAN) desarrollado de acuerdo al Real Decreto 1311/2012, 4 de Septiembre, que establece el marco político para alcanzar un uso sostenible, y remite la comercialización y utilización de los mismos al ordenamiento jurídico interno y a la Directiva 2009/128/CEE, que establece la actuación comunitaria para un uso sostenible de plaguicidas. Dicha estadística expone las ventas de plaguicidas comercializados en 2018, expresados en toneladas, según el Anexo III del Reglamento (CE) 1185/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo. Se detallan en la tabla 7:

Tabla 6. Comercialización de plaguicidas (en toneladas) en España. Años 2017 y 2018.

Grupo Fitosanitarios	Cantidades (Toneladas)		p.p(%)*
	Año 2017	Año 2018	
Fungicidas y Bactericidas	38.095	37.999	-0.7
Herbicidas	16.592	16.077	+0.3
Insecticidas	6.625	6.663	-0.2
Reguladores de crecimiento	194	157	+0.1
Molusquicidas y otros productos fitosanitarios	11.777	11.222	+0.4
Total	73.286	72.118	+1.6

* Variación del peso en puntos porcentuales de 2018 con respecto al año 2017 sobre el total de sustancias comercializadas por grupos de productos fitosanitarios. Fuente: Ministerio

El grupo de sustancias fitosanitarias que presenta una mayor comercialización es el de los Fungicidas y Bactericidas, con una cantidad de 38.095 toneladas, lo que supone el 52% del total de productos comercializados en España en 2018. Le siguen los herbicidas (16.592) con un 22.6%, del total, los molusquicidas y otros productos fitosanitarios (11.777) con un 16% y los insecticidas con un 9% (6.625).

El mismo informe nos informa acerca de las cantidades comercializadas en 2018 (en toneladas) de sustancias activas por categorías. Se recogen en la tabla 8:

Tabla 7. Cantidades de sustancias activas comercializadas por categorías en 2018 (expresadas en toneladas).

Fungicidas y Bactericidas	38.095
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inorgánicos ▪ Carbamatos y ditiocarbamatos ▪ Imidazoles y Triazoles ▪ Bencimazoles ▪ Morfolinas ▪ Microbiológicos o Botánicos ▪ Otros fungicidas 	<p>32.622</p> <p>2.343</p> <p>405</p> <p>139</p> <p>48</p> <p>28</p> <p>2.510</p>
Herbicidas	16.592
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urea, uracilo o sulfonilure ▪ Triazinas y triazinonas ▪ Carbamatos y Biocarbamatos ▪ Otros herbicidas 	<p>550</p> <p>253</p> <p>28</p> <p>15.761</p>
Insecticidas y Acaricidas	6.625
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microbiológicos/Origen botánico ▪ Piretroides ▪ Otros insecticidas 	<p>138</p> <p>106</p> <p>6.381</p>
Reguladores de crecimiento, Molusquicidas y otros	11.971
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reguladores de crecimiento ▪ Molusquicidas y otros 	<p>194</p> <p>11.777</p>

3.1.4. Uso de plaguicidas en Andalucía.

En Andalucía existen en la actualidad 1.331 establecimientos comercializadores de productos fitosanitarios. Jaén es la provincia que tiene el mayor número de puntos de venta con 254 establecimientos, seguida de Sevilla y Córdoba con 220 y 216 establecimientos, respectivamente. Dado el tipo de agricultura que se desarrolla en esta

comunidad, los productos fitosanitarios que más se utilizan se corresponden con el grupo de los insecticidas, acaricidas y nematocidas, seguidos de los herbicidas.

La comunidad andaluza representa el 30% del total nacional de las ventas de productos fitosanitarios, comercializándose en 2011 más de 29.000 toneladas y alrededor de 200 millones de euros, según datos de la Asociación Empresarial para la Protección de las Plantas (AEPLA).

Las ventas al extranjero de productos agrícolas supusieron el 97,3% del total de las exportaciones del sector en Andalucía, y registraron un aumento del 5,4% respecto al año anterior (2016), alcanzando la cifra de 5.442,6 millones de euros. Un crecimiento en gran medida impulsado por el incremento de las exportaciones de cereales, del 31,4%, en un contexto, como se ha visto anteriormente, de notable aumento de la producción de los mismos. Junto a ello, también crecieron de manera significativa las exportaciones de frutas (9,3%) y, con tasas menos elevadas, las de hortalizas (1,7%), a pesar del ligero descenso de la producción (-0,6%). Además del crecimiento económico, según los datos de la Encuesta de población Activa (EPA), en 2017 se incrementó el mercado de trabajo en el sector primario un 7% (Consejería de Economía, Hacienda y Administración Pública, 2017).

3.2. Características geográficas de las zonas de estudio.

Andalucía se localiza en el sur de la península ibérica. Es una de las comunidades autónomas más grandes de España, con una superficie de 87.599 km² y se caracteriza por su gran heterogeneidad desde el punto de vista geográfico y sociodemográfico. Su altitud oscila entre los 0 metros del nivel del mar y los 3.500m de Sierra Nevada y su latitud entre 04°30'0" y 37°36"N. Andalucía es la comunidad más poblada de España, con un total de 8.414.240 habitantes en el año 2019.

Tabla 8. Población andaluza en el año 2019. Fuente: Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía.

Población Andaluza año 2019			
	Total	Hombres	Mujeres
Andalucía	8.414.240	4.147.167	4.267.073
Almería	716.820	365.701	351.119
Cádiz	1.240.155	611.791	628.264
Córdoba	782.979	383.790	399.189
Granada	914.678	450.555	464.123

Huelva	521.870	258.413	263.457
Jaén	633.564	313.356	320.208
Málaga	1.661.785	814.349	847.436
Sevilla	1.942.389	949.212	993.177

Según el Departamento de Estudios de Rabobank, China, con 82.000 hectáreas (ha) y España con más de 70.000, son los dos primeros países del mundo en cuanto a superficie agrícola dedicada a la producción hortofrutícola en invernadero permanente. De estas más de 70.000 ha que contabiliza el conjunto de España, más de la mitad del total nacional se ubican en la comunidad autónoma de Andalucía.

Andalucía constituye el 17,3% del territorio nacional y cuenta con el 22% de las explotaciones agrarias de España. En la actualidad, según La Encuesta sobre Superficies y Rendimientos de Cultivos en España (ESYRCE) del año 2020, elaborado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Andalucía cuenta con una superficie invernada de 55.138 hectáreas (Ha) lo que equivale alrededor del 77% de la superficie total invernada en España. Del total de hectáreas invernadas en Andalucía, Almería concentra el 60%, seguida de Huelva con un 31% y Granada con un 6% (MAPA, 2020).

Tabla 9. Superficie total invernada en España y Andalucía en hectáreas, años 2019 y 2020. Fuentes: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible de la Junta de Andalucía.

	Superficie invernada (Ha) Año 2020	Superficie invernada (Ha) Año 2019
España	71.783	70.744
Andalucía	55.249	51.771
Almería	32.554	32.048
Huelva	15.237	14.616
Granada	3.381	3.122
Cádiz	927	893
Málaga	777	776
Sevilla	294	316
Jaén	-	-
Córdoba	-	-

Almería:

La provincia de Almería representa alrededor del 50% de la superficie total invernada a nivel nacional y seguramente sea la zona con mayor concentración de invernaderos a nivel mundial. Debido al gran desarrollo de invernaderos destinados a la producción de hortalizas principalmente, flor cortada y plantas ornamentales, pasando a ocupar el primer puesto nacional en producción hortofrutícola. Los factores que influyen en el despliegue de invernaderos se deben al buen clima, especialmente a sus buenas temperaturas y a la gran cantidad de horas de sol en invierno, ausencia casi total de heladas y presencia de acuíferos, permitiendo obtener buenas cosechas de hortalizas fuera de la época y sin necesidad de climatizar los invernaderos.

Así pues, la provincia de Almería concentra el 60% de la superficie total invernada de la comunidad andaluza con 32.554 Ha. Con este dato, monopoliza la cartografía invernada de toda la franja mediterránea con las comarcas de Campo de Dalías (22.054 hectáreas) y Campo de Níjar y Bajo Andarax (9.103 hectáreas) como principales bastiones. La primera, con El Ejido (13.051 hectáreas), Roquetas de Mar (1.968 ha), Vícar (1.890 ha), Berja y Balanegra (1.823 ha), La Mojonera (1.457 ha), Adra (1.423 ha) y Dalías (442 ha) a la cabeza; y la segunda, con Níjar (5.979 ha) y Almería (2.639 ha) como municipios preponderantes. Completan el mapa de los cultivos bajo plásticos almerienses las comarcas Bajo Almanzora (699 hectáreas), Campo de Tabernas (352 hectáreas), Río Nacimiento (270 hectáreas) y Alto Andarax (76 hectáreas).

La cartografía de invernaderos en Almería se lleva realizando desde 2001 para las comarcas Bajo Almanzora, Campo de Dalías y Campo de Níjar y bajo Andarax; mientras que las demás comarcas se estudiaron por primera vez en 2017. No obstante, la evolución de las hectáreas invernadas refleja como las principales comarcas almerienses (Campo de Dalías y Campo de Níjar y bajo Andarax) representan más del 95% de la superficie total invernada en la provincia de Almería.

Tabla 10. Superficie invernada (en hectáreas) de los términos municipales de las comarcas almerienses de los años 2019 y 2020. Fuente: Cartografía Andalucía.

Comarca	Año 2020	Año 2014	Año 2009	Año 2001
Alto Andarax	76	-	-	-
Bajo Almanzora	699	571	506	600
Campo de Dalías	22.054	20.733	20.367	20.112
Campo de Níjar y Bajo Andarax	9.103	7.736	7.617	5.384
Campo de Tabernas	352	-	-	-
Río Nacimiento	270	-	-	-
TOTAL	32.554	29.040*	28.490*	26.096*

*No se disponen de datos anteriores a 2017 de las comarcas Alto Andarax, Campo de Tabernas y Río Nacimiento.

Granada:

Granada, por su parte, contabiliza una superficie invernada total de 3.381 hectáreas, un total de 259 hectáreas más de suelo protegido, respecto a 2019. El peso de los invernaderos se sitúa en la comarca de la Costa, con 2.863 hectáreas. Motril y Albuñol constituyen los principales núcleos agrícolas de la zona, con 1.154 y 614 hectáreas, respectivamente. Esta extensión bajo plástico se ve reforzada por las 154 ha de la zona de Baza, las 115 de Las Alpujarras y las 213 de Alhama. Si bien, la superficie de la comarca de Alhama tiene una superficie invernada superior con respecto al año 2019, esta no se debe a un aumento real de la superficie invernada si no a la inclusión de invernaderos con cubierta de malla (predominantes en esta comarca).

Tabla 11. Superficie invernada en la provincia de Granada por comarcas en los años 2019 y 2020.

Comarca	Año 2020	Año 2019	Año 2014	Año 2008	Año 2001
La Costa	2.899	2.863	2.822	2.813	2.509
Alhama	213	26	-	-	-
Baza	154	126	-	-	-
Las Alpujarras	115	107	-	-	-
Total	3.381	3.122	2.822*	2.813*	2.509*

*No se disponen de datos anteriores a 2017 de las comarcas Alhama, Baza y Las alpujarras.

Málaga:

En el caso de Málaga la variación es inapreciable respecto al año anterior. La cartografía de invernaderos estima un total de 777 hectáreas protegidas (con el aumento de una hectárea respecto al año anterior) concentradas especialmente en la comarca de Vélez-Málaga, que aporta 716 hectáreas. Más de la mitad de estas se encuentra en el

municipio de Vélez Málaga (356 ha), seguida por Torrox (174 ha) y Algarrobo (107 ha). La zona del Centro-Sur o Guadalhorce, por su parte, acapara otras 61 hectáreas de cultivo bajo plástico. Al igual que ocurre con las provincias anteriores, solo la comarca de Vélez-Málaga ha sido estudiada desde 2001.

Tabla 12. Superficie invernada en la provincia de Málaga por comarcas en los años 2019 y 2020.

Comarca	Año 2020	Año 2019	Año 2014	Año 2008	Año 2001
Centro Sur o Guadalhorce	61	53	-	-	-
Vélez-Málaga	716	723	748	652	848
Total	777	776	748*	652*	848*

*No se disponen de datos para la comarca de Centro Sur anteriores a 2017.

Huelva:

La superficie ocupada por cultivos bajo plástico en la provincia de Huelva se corresponde la gran mayoría con el cultivo de pequeños frutos, aunque también encontramos cultivos de frutales. En el año 2020, la superficie cartografiada como cultivo bajo plástico aumentó un 4% respecto a 2019, lo que supone un total de 621 ha invernadas. Desde 2004, la superficie bajo plástico en Huelva ha aumentado en un 112% como puede observarse en la figura 5:

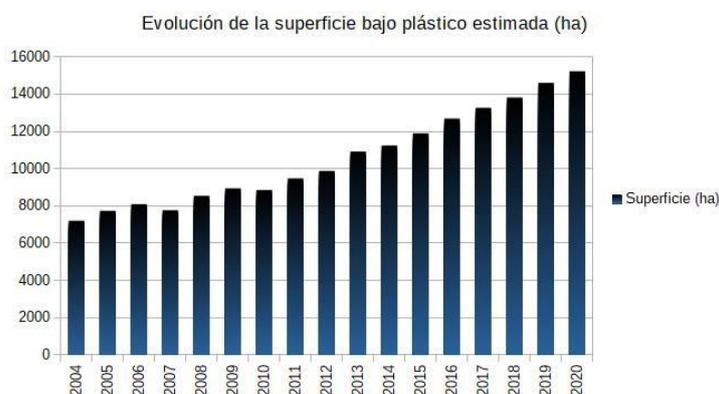


Figura 5. Evolución de la superficie bajo plástico estimada (en hectáreas) desde 2004 hasta 2020 de la provincia de Huelva. Fuente: Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible de la Junta de Andalucía.

En la tabla 13, se recoge la evolución del total de Ha invernadas estimadas de la provincia de Huelva desde 2004 hasta el año 2020 por municipios, observándose claramente como se ha duplicado en menos de dos décadas la superficie invernada de la provincia de Huelva. Almonte y Moguer representan casi la mitad de la superficie bajo plástico de la provincia. Les siguen Lepe, Lucena del Puerto, Cartaya y Gibraleón,

superando las 1000 ha. En contraposición, los municipios de Punta Umbría y San Juan del Puerto apenas alcanzan las 10 ha.

Tabla 13. Superficie total invernada en la provincia de Huelva, años 2019 y 2020. Fuente: Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible de la Junta de Andalucía

Municipio	Año 2020	Año 2019	Año 2014	Año 2008	Año 2004
Aljaraque	49	36	4	2	7
Almonte	3.010	2.953	2.801	1.779	1.162
Ayamonte	52	55	18	0	34
Bollullos Par del Condado	40	41	22	12	17
Bonares	615	612	591	575	371
Cartaya	1.139	1.078	615	380	485
Gibraleón	1.008	777	149	124	94
Hinojos	73	74	6	0	8
Huelva	20	19	14	14	18
Isla Cristina	510	485	324	227	241
La Palma del Condado	16	23	7	3	10
Lepe	1.378	1.298	837	486	524
Lucena del Puerto	1.201	1.214	1.213	1.035	670
Moguer	3.385	3.264	2.911	2.610	2.357
Niebla	187	174	76	54	48
Palos de la Frontera	977	979	875	782	741
Punta Umbría	1	1	0	0	0
Rociana del Condado	316	303	204	139	101
San Bartolomé de la Torre	325	319	142	117	102
San Juan del Puerto	6	6	7	4	0
Trigueros	23	21	0	1	1
Villablanca	263	247	165	72	48
Villanueva de los Castillejos	630	623	271	123	159
Villarrasa	13	14	4	0	2
TOTAL	15.237	14.616	11.256	8.539	7.797

Cádiz:

En la tabla 15 se recogen los datos relativos a las superficies invernadas en la provincia de Cádiz en los años 2019 y 2020. Se estima un aumento de 34 Ha respecto al año 2019, suponiendo un total total de 927 ha invernadas, concentrando los municipios de Chipiona y Sanlúcar de Barrameda el 79% de los invernaderos de la provincia de Cádiz.

Tabla 14. Superficie total invernada en la provincia de Cádiz, años 2019 y 2020. Fuente: Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible de la Junta de Andalucía.

Municipio	Año 2020	Año 2019	Año 2014	Año 2008
Arcos de la Frontera	9	4	31	-
Chipiona	372	352	345	403
Conil de la Frontera	87	84	77	-
Jerez de la Frontera	50	49	46	-
Medina-Sidonia	23	23	22	-
Rota	25	24	27	-
Sanlúcar de Barrameda	361	357	371	383
Total	927	893	919	786*

*No se disponen de datos anteriores a 2013 de los municipios Arcos, Conil y Jerez de la Frontera, Rota y Medina-Sidonia.

Sevilla:

En la tabla 15 se recogen las superficies invernadas en la provincia de Sevilla de los años 2009, 2014, 2019 y 2020, estimando un descenso de 22 ha invernadas en el último año. Los municipios de Lebrija y Los Palacios y Villafranca, representan el 73% de la superficie total invernada de la provincia de Sevilla.

Tabla 15. Superficie total invernada en la provincia de Sevilla, años 2019 y 2020. Fuente: Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible de la Junta de Andalucía.

Municipio	Año 2020	Año 2019	Año 2014	Año 2009
Alcalá de Guadaira	9	8	7	6
Aznalcázar	9	19	4	0
El Cuervo de Sevilla	19	19	23	26
Las cabezas de San Juan	8	9	10	9
Lebrija	75	81	76	74
Los Palacios y Villafranca	141	141	112	110
Utrera	33	39	29	20
Total	294	316	261	245

No se disponen de datos para las provincias de Jaén y Córdoba.

2. JUSTIFICACIÓN.

El uso de plaguicidas en agricultura, especialmente en el cultivo intensivo bajo plástico, ha supuesto un cambio sustancial en la producción agrícola española ya que su uso ha permitido incrementar el rendimiento de las tierras cultivadas, triplicando en algunos casos el mismo, sin necesidad de destinar nuevas tierras al cultivo. En España, las ventas de plaguicidas se han incrementado durante los últimos años alcanzando durante el año 2017 una cantidad total de 72118 toneladas (Ministerio de agricultura, pesca y alimentación, 2017). Un tercio de esa cantidad se utilizó exclusivamente en Andalucía, más concretamente en la provincia de Almería se utilizaron casi 10000 toneladas de plaguicidas.

En las últimas décadas, el aumento de las superficies dedicada a invernaderos agrícolas se ha percibido en varias localizaciones geográficas a nivel mundial y con el mismo objetivo, obtener un mayor rendimiento agrícola, lo que convierte el uso de plaguicidas en un problema global. La comunidad de Andalucía, sobretodo la zona del sureste, es uno de los lugares más importantes para el cultivo bajo plástico gracias a que sus beneficiosas características geográficas y climatológicas le han permitido construir grandes extensiones de invernaderos para cultivo y esto ha llevado a un mayor uso de productos fitosanitarios. En consecuencia, la población general presenta una exposición basal, de fondo, debido fundamentalmente a la dieta. En el caso de los trabajadores de agricultura intensiva de invernadero, su exposición es mucho más acusada debido al uso habitual que hacen de estos productos a lo largo de su vida laboral.

Los pesticidas del tipo organoclorados, organofosforados, ditiocarbamatos y piretroides, han demostrado interferir con el sistema tiroideo a través de múltiples mecanismos de acción en humanos y animales de experimentación. Aunque el uso de ciertos productos químicos persistentes ha estado prohibido en muchos países durante mucho tiempo, todavía están presentes en el medio ambiente debido a su larga vida media y su uso continuo para el control de plagas, lo que los lleva a convertirse en un problema importante de salud pública (Blanco-Muñoz et al., 2016; Campos y Freire, 2016; Crofton, 2008; Goldner et al., 2013; Piccolli et al., 2016).

Las enfermedades de la tiroides se encuentran entre las condiciones médicas más prevalentes, especialmente en las mujeres, pero los síntomas pueden ser relativamente sutiles e inespecíficos (Garg y Vanderpump, 2013). Los trastornos de la tiroides afectan al metabolismo y a la síntesis de proteínas y son causas de morbilidad y discapacidad en personas de todo el mundo. Los factores de riesgo comunes para los trastornos de la tiroides incluyen el sexo femenino, el envejecimiento, la autoinmunidad, los nódulos o bocio benignos previos de la tiroides, la exposición de la cabeza y el cuello a la radiación ionizante externa, la deficiencia de yodo y el uso de ciertos medicamentos o la exposición a sustancias químicas ambientales que afectan la biosíntesis de hormonas tiroideas (Baskin et al., 2002; Taylor et al., 2018).

Recientemente, se han publicado estudios que señalan a ciertos insecticidas, fungicidas y herbicidas como disruptores endocrinos, y más específicamente disruptores tiroideos, pudiendo llegar a alterar la glándula tiroides por diversos mecanismos como la interferencia en el receptor de TSH o en la absorción de yodo, la inhibición de la enzima TPO o del NIS (alterando como consecuencia la captación y conjugación del yoduro), interferencia con proteínas transportadoras lo que conlleva al aumento de hormonas tiroideas libres en sangre o alteración de los genes implicados en la homeostasis del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (Boas et al., 2006; Campos y Freire, 2016; Rakitsky et al., 2000; Zoeller, 2007). Un ejemplo de ello es que la exposición al diclorodifeniltricloroetano (DDT), amitrol y productos químicos de la familia del tiocarbamato pueden servir como goitrógenos y pueden causar una disminución total en los niveles de T4 y T4 libre, T3 y T3 libre y niveles de TSH (Boas et al., 2006).

Por todo lo anteriormente expuesto, se planteó realizar un estudio del efecto de la exposición medioambiental a plaguicidas sobre las alteraciones tiroideas, con especial énfasis en las patologías bocio, tirotoxicos, hipotiroidismo y tiroiditis en individuos que residen en áreas geográficas con diferentes niveles de uso de plaguicidas.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Las personas que viven en zonas geográficas con elevado uso de plaguicidas tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones tiroideas como hipotiroidismo, bocio, tiroiditis y tirotoxicosis, respecto a las personas que residen en áreas geográficas con bajo uso de plaguicidas.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo general

El objetivo de este estudio fue evaluar si la exposición ambiental a productos fitosanitarios se asocia con una mayor tasa de prevalencia y un mayor riesgo de tener enfermedades de la glándula tiroides.

3.2.2. Objetivos Específicos

- a) Caracterizar a la población de estudio según las variables sociodemográficas tanto en la población expuesta a un uso elevado de plaguicidas como en la población expuesta a un bajo uso de plaguicidas.
- b) Analizar las tasas de prevalencia de hipotiroidismo, bocio, tirotoxicosis y tiroiditis entre las dos áreas geográficas de estudio (alto uso de plaguicidas versus bajo uso de plaguicidas).
- c) Evaluar si la exposición medioambiental a pesticidas se asocian con un mayor riesgo de desarrollar alteraciones de la glándula tiroides.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles en áreas seleccionadas del Sur de España (Andalucía), con diferente exposición ambiental a plaguicidas como resultado de diferentes patrones de uso de plaguicidas, para comprobar si existían asociaciones entre la exposición a estas sustancias químicas y el desarrollo de enfermedades tiroideas. Cada área de estudio corresponde a una división territorial administrativa con un Hospital de referencia, conocidos como distritos sanitarios.

4.2. Población de estudio.

La población de estudio estaba constituida por 1.563.688 personas, residentes en las áreas de estudio, de los cuales 79.431 se correspondían con casos diagnosticados de patología de la glándula tiroides entre enero de 1998 y diciembre de 2015. De ellos, 39.110 vivían en áreas de alto uso de plaguicidas y 40.321 en áreas de bajo uso de plaguicidas. La población control fue seleccionada de la población general que vivía en las mismas áreas de estudio que los casos, emparejados por edad y sexo, y estuvo conformado por 1.484.257 individuos sin diagnóstico de patología tiroidea (645.202 residían en áreas de alto uso de plaguicidas y 839.055 en áreas de bajo uso de plaguicidas). Los sujetos de este grupo control fueron recopilados del censo de 2006, correspondiente a la mitad del periodo de estudio.

Los casos fueron recolectados del registro computarizado del Servicio Sanitario público de Andalucía, definido como Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), durante el periodo de estudio de 18 años. El CMBD recoge la información del alta hospitalaria pública, incluidos los datos clínicos codificados de los pacientes hospitalizados. Cuando un paciente es dado de alta del hospital después de pasar ingresado al menos una noche o más se registra en el CMBD. También se registran de forma rutinaria la principal causa de ingreso (diagnóstico principal) y otros diagnósticos médicos secundarios, así como la edad, el sexo y el lugar de residencia. La validez de los datos recopilados en el CMBD está determinada por la calidad del informe de alta con

respecto a su diagnóstico de inclusión, procedimientos principales y secundarios y por la exhaustividad en la codificación de las altas hospitalarias.

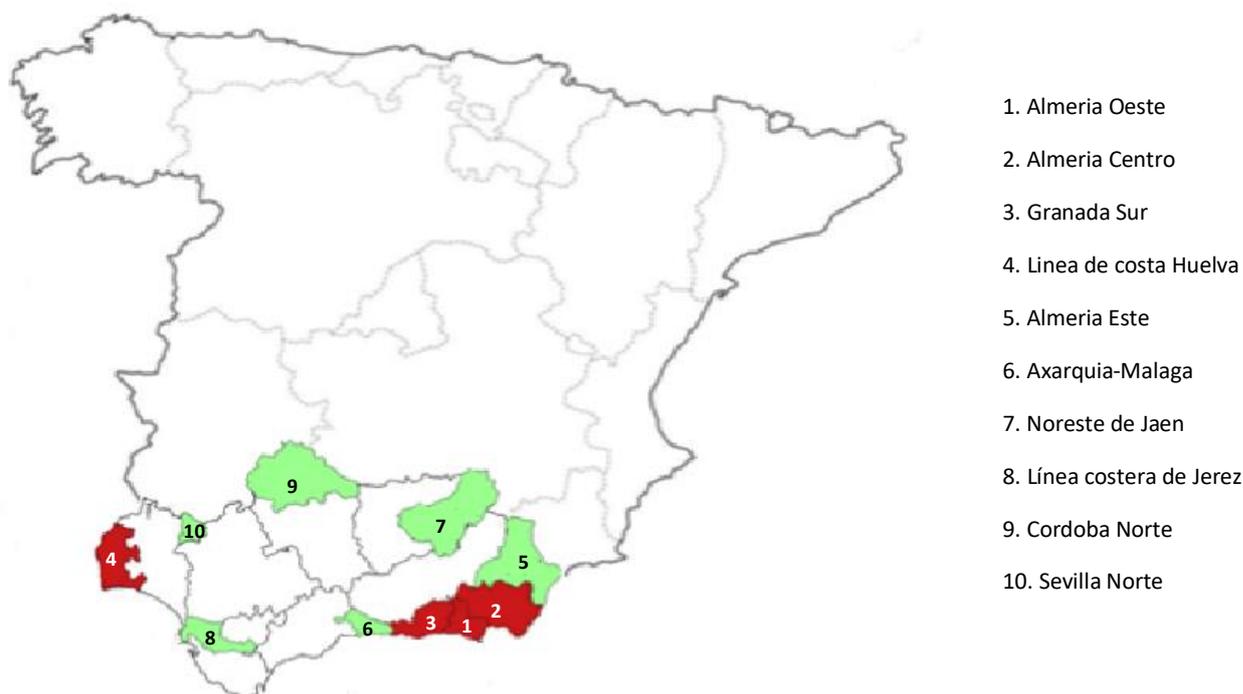
El diagnóstico de enfermedades tiroideas fue definido de acuerdo a la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) de la Organización Mundial de la Salud (Trastornos de la Glándula Tiroidea (CIE 240.0-246): BOCIO (240.0, como bocio simple, 240.9 como bocio no especificado y CIE 241 como bocio nodular no tóxico); TIROTOXICOSIS (242.0-242.4, 242.8-242.9); HIPOTIROIDISMO (congénito 243.0; o adquirido 244.8-244.9); TIROIDITIS (245.0 para tiroiditis aguda, 245.1 para tiroiditis subaguda, 245.3 para tiroiditis fibrosa crónica, 245.8-245.9 para otras tiroiditis, no especificadas).

4.3. Criterios de selección de las áreas de exposición al uso de plaguicidas.

Las áreas estudiadas se correspondían con distritos sanitarios de Andalucía, que se clasificaron en dos grupos (alto versus bajo uso de plaguicidas) de acuerdo a los criterios agronómicos proporcionados por la Consejería de Agricultura de Andalucía, en particular en toneladas de plaguicidas utilizados para la temporada de cosecha 2016-2017 y superficie invernada. Las áreas de alto uso de plaguicidas, con un gasto de 14.002 toneladas (91.4%) de plaguicidas y ocupando el 93.2% de la superficie total de invernaderos en Andalucía. Por el contrario, las áreas que consumieron 1.306 toneladas (8.6%) de plaguicidas, se clasificaron como áreas baja exposición, ocupando tan solo el 6.8% de la superficie total de invernaderos en Andalucía. (Agencia de Gestión Agraria y Pesquera de Andalucía, 2015).

Las áreas de alta exposición incluyeron 4 distritos de salud: Oeste almeriense (Distrito Poniente), centro de Almería (Distrito Almería Centro), Granada Sur y la línea de costa de Huelva. Las áreas de baja exposición comprendía los distritos sanitarios de la Axarquía (Málaga), la línea costera de Jerez (Cádiz), el Este de Almería (Distrito Levante), Noreste de Jaén, Córdoba Norte y Sevilla Norte. Pueden verse detalladamente en la figura 6.

Figura 6. Distribución geográfica de las áreas de estudio (distritos sanitarios de Andalucía): alta exposición a plaguicidas (en rojo) y baja exposición a plaguicidas (en verde).



Las principales clases químicas de insecticidas utilizadas durante el periodo de estudio fueron lactonas macrocíclicas (abamectina, spinosad), neonicotinoides (imidacloprid, acetamiprid), piretroides (cipermetrina, deltametrina) y otros (indoxacarb, azadirachtina, spiromesifen y *Bacillus thuringiensis*). Los fungicidas más frecuentemente utilizados para los cultivos bajo plástico fueron: triazoles (tebuconazol, triadimenol, miclobutanil), tiobarbamatos (zineb, mancozeb, maneb, tiram), dicarboximida (procimidona, iprodiona, vinclozolina), anilino-pirimidinas (ciprodinil, mepanipirim, pirimetanil), sales de cobre (oxicloruro de cobre) y otros (fenilpirrol, tiofanato de metilo), fluopicolide, chlorthalonil, propamocarb, dimethomorph, azoxystrobin). En cuanto a los herbicidas más utilizados en las zonas de estudio se incluyeron bipyridilos (paraquat, diquat), organofosfonatos (glifosato, glufosinato), clorotriazina (atrazina, simazina, terbutilazina, cianazina), fenilurea (isoproturon, linurón, diurón, monurón) (Lozano-Paniagua, 2017).

4.4. Variables de estudio.

- **Edad:** Variable cuantitativa discreta que muestra los años que tiene el sujeto en el momento del diagnóstico para los casos de patología tiroidea y los años que tienen los controles en el momento de la recogida de la información.
- **Sexo:** Variable cualitativa nominal con dos categorías: hombre/mujer.
- **Áreas de exposición:** Variable cualitativa nominal expresada en dos categorías que indica si el individuo reside en una zona de alta exposición a plaguicidas o en una zona de baja exposición, de acuerdo a los criterios de selección de las áreas geográficas de estudio.
- **Patología tiroidea:** variable cualitativa nominal que indica si el individuo padece alguna patología tiroidea entre bocio, hipotiroidismo, tiroiditis y tirotoxicosis.

4.5. Análisis estadístico.

Se calcularon frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y medias y desviaciones típicas para variables cuantitativas. Además, se midieron las tasas de prevalencia y el riesgo de padecer enfermedad tiroidea, en áreas de alta y baja exposición ambiental a los plaguicidas (se calcularon las razones de probabilidad -OR- y el intervalo de confianza (CI) del 95%). En el análisis bivalente, se utilizó U the Mann Whitney para comparar las diferencias de edad de la población entre las dos áreas de estudio, previa prueba de normalidad mediante el test de Kolmogrov-Smirnov, y la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística binaria, que se llevó a cabo para evaluar la probabilidad de riesgo de enfermedad tiroidea ajustada por edad, sexo y exposición a pesticidas. El nivel de significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con los programas estadísticos SPSS 23.0 y EPIINFO 7.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis Descriptivo

5.1.1. Variables sociodemográficas.

a. Edad.

La media de edad de la población de estudio fue de 44.52 (19.05) años. En los individuos diagnosticados de patología tiroidea, la edad media fue de 58.96 (18.34) años, con una edad mínima de 1 año y máxima de 109 años. La edad promedio de la población control fue de 43.75 (18.78) años, con una edad mínima de 16 años y máxima de 92. Puede verse en la tabla 2.

Tabla 1: Edad media (en años) de los sujetos de estudio en el grupo de los casos y en el grupo control.

	N	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Grupo Casos	79431	58.96	1	109	18.34
Grupo Control	1484257	43.75	16	92	18.78

b. Sexo.

Como puede observarse en la tabla 2, el 82.38% de los casos (pacientes con diagnóstico de patología tiroidea) eran mujeres frente al 17.62% que eran hombres. En el grupo control, el 50.68% de los sujetos eran mujeres y el 49.32% hombres.

Tabla 2: Sexo de los sujetos de estudio en el grupo de los casos (patología tiroidea) y en el de los controles.

		Frecuencia	Porcentaje
Grupo alteraciones tiroideas	Hombre	13996	17.62
	Mujer	65435	82.38
Grupo control	Hombre	732063	49.32
	Mujer	752194	50.68

5.1.2. Variables de exposición.

a. Área de exposición al uso de plaguicidas.

El porcentaje de individuos diagnosticados de patologías tiroideas residentes en zonas de alta exposición al uso de plaguicidas fue del 46.90% frente al 53.10% de los individuos con patologías tiroideas, que residían en zonas de baja exposición. Con respecto al grupo control, el 43.47% de los individuos residían en zonas de alta exposición al uso de plaguicidas frente al 56.53% de las zonas de baja exposición.

Tabla 3: Distribución de los sujetos en función de la zona de residencia (con alta o baja exposición a plaguicidas) del grupo de los casos y del grupo control.

Grupo	Exposición	Frecuencia	Porcentaje
Casos	Alta	37257	46.90
	Baja	42174	53.10
Controles	Alta	645202	43.47
	Baja	839055	56.53

b. Distribución de los sujetos diagnosticados de alteraciones tiroideas por años en el periodo de estudio en función de las áreas de exposición al uso de plaguicidas.

La tabla 4 muestra el número total de casos de alteraciones tiroideas diagnosticadas en cada uno de los años que conforman el periodo de estudio (1998-2015) distribuidos en zonas geográficas de residencia clasificadas como de alta o baja exposición a plaguicidas.

Desde 2007 se aprecia que el mayor número de casos de alteraciones tiroideas diagnosticadas en los individuos que residen en las áreas de alta exposición al uso de plaguicidas es mayor que los casos en las áreas de baja exposición.

El mayor número de casos en el periodo de estudio se observó en el año 2004 (n=5524), seguidos de los años 2005, 2003 y 2006. En las zonas geográfica de alta exposición a plaguicidas, el mayor número de casos se observó en el año 2008 (n=2640) y en el área de baja exposición en el año 2003 (n=3124).

Tabla 4: Distribución de los casos de alteraciones tiroideas en función de la geográfica de exposición por años (1998-2015).

Año		Alta Exposición	Baja Exposición	Total
1998	Frecuencia	932	1556	2488
	Porcentaje	37.5%	62.5%	100%
1999	Frecuencia	1292	1998	3290
	Porcentaje	39.3%	60.7%	100%
2000	Frecuencia	1471	2482	3953
	Porcentaje	37.2%	62.8%	100%
2001	Frecuencia	1747	2741	4488
	Porcentaje	38.9%	61.1%	100%
2002	Frecuencia	1971	3020	4991
	Porcentaje	39.5%	60.5%	100%
2003	Frecuencia	2215	3124	5339
	Porcentaje	41.5%	58.5%	100%
2004	Frecuencia	2449	3075	5524
	Porcentaje	44.3%	55.7%	100%
2005	Frecuencia	2383	3122	5505
	Porcentaje	43.3%	56.7%	100%
2006	Frecuencia	2634	2647	5281
	Porcentaje	49.9%	50.1%	100%
2007	Frecuencia	2341	2024	4365
	Porcentaje	53.6%	46.4%	100%
2008	Frecuencia	2640	2042	4682
	Porcentaje	56.4%	43.6%	100%
2009	Frecuencia	2226	1804	4030
	Porcentaje	55.2%	44.8%	100%
2010	Frecuencia	2328	2123	4451
	Porcentaje	52.3%	47.7%	100%
2011	Frecuencia	2076	2045	4121
	Porcentaje	50.4%	49.6%	100%
2012	Frecuencia	2207	1964	4171
	Porcentaje	52.9%	47.1%	100%
2013	Frecuencia	2014	2223	4237
	Porcentaje	47.5%	52.5%	100%
2014	Frecuencia	2221	2182	4403
	Porcentaje	50.4%	49.6%	100%
2015	Frecuencia	2110	2002	4112
	Porcentaje	51.3%	48.7%	100%
Total	Frecuencia	37257	42174	79431
	Porcentaje	46.9%	53.1%	100%

c. Tasas de prevalencia de patologías tiroideas por 1000 habitantes para ambos sexos y estratificados por áreas de estudio.

La figura 1 y la tabla 5 muestra la tendencia de las tasas de prevalencia ajustadas por 1000 habitantes por separado para cada patología tiroidea, estratificadas por zonas de alto y bajo uso de plaguicidas durante el período de estudio (1998-2015). El patrón temporo-espacial para los cuatro trastornos tiroideos estudiados, muestra una tendencia paralela para el bocio, tirotoxicosis y tiroiditis, pero no para el hipotiroidismo. Las tasas

de prevalencia del hipotiroidismo mostraron una tendencia a la disminución en la zona de baja exposición al uso de plaguicidas desde el año 2005 en adelante. La prevalencia en las zonas de alta exposición al uso de plaguicidas se mantuvo bastante estable en el tiempo.

Tabla 5: Tasas de alteraciones tiroideas de la población de estudio (prevalencia por 1000 habitantes) estratificadas por áreas geográficas (alta y baja exposición al uso de plaguicidas).

Alteraciones Tiroideas		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bocio	Alta Exposición	0.39	0.57	0.59	0.60	0.57	0.44	0.48	0.50	0.45	0.56	0.61	0.50	0.50	0.47	0.49	0.45	0.51	0.62
	Baja Exposición	0.47	0.58	0.64	0.59	0.59	0.45	0.50	0.47	0.43	0.56	0.58	0.52	0.51	0.46	0.48	0.42	0.49	0.58
Tirotoxicosis	Alta Exposición	0.23	0.29	0.33	0.42	0.42	0.53	0.48	0.45	0.52	0.38	0.37	0.35	0.41	0.38	0.39	0.39	0.45	0.41
	Baja Exposición	0.11	0.27	0.29	0.39	0.32	0.44	0.40	0.42	0.39	0.27	0.36	0.26	0.29	0.32	0.24	0.34	0.37	0.25
Hipotiroidismo	Alta Exposición	0.89	1.16	1.47	1.77	2.14	2.40	2.33	2.24	2.55	2.18	2.55	2.13	2.23	1.94	2.09	1.86	2.01	1.79
	Baja Exposición	0.81	1.11	1.50	1.61	2.03	2.24	2.43	2.46	2.15	1.32	1.21	1.21	1.45	1.39	1.45	1.73	1.50	1.42
Tiroiditis	Alta Exposición	0.018	0.034	0.024	0.031	0.032	0.038	0.029	0.026	0.027	0.034	0.042	0.032	0.024	0.029	0.025	0.022	0.032	0.026
	Baja Exposición	0.016	0.021	0.022	0.028	0.29	0.026	0.028	0.027	0.022	0.031	0.035	0.020	0.021	0.020	0.024	0.019	0.022	0.019
Total	Alta Exposición	1.54	2.07	2.41	2.82	3.18	3.41	3.33	3.22	3.54	3.15	3.58	3.02	3.17	2.83	3.27	2.71	3.0	2.85
	Baja Exposición	1.53	1.99	2.49	2.72	3.0	3.19	3.48	3.55	3.02	2.30	2.30	2.02	2.38	2.29	2.21	2.53	2.47	2.27

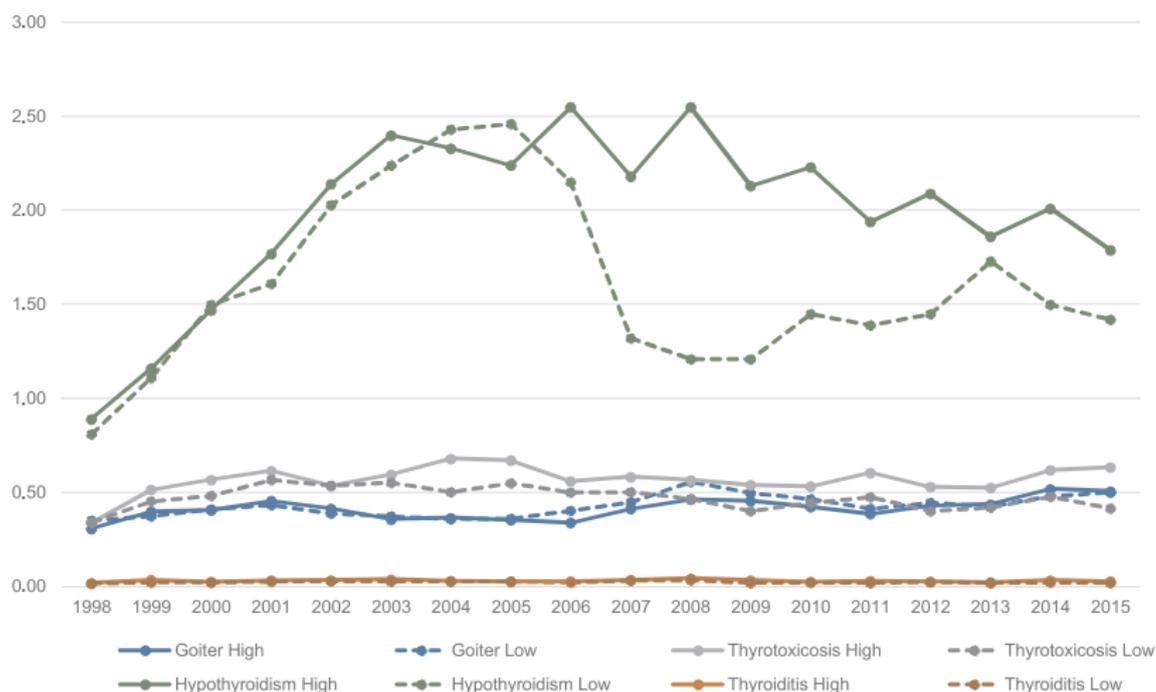


Figura 1: Evolución de las tasas de alteraciones tiroideas en la población de estudio (prevalencia por 1000 habitantes) estratificadas por áreas geográficas (alta y baja exposición al uso de plaguicidas).

5.2. Análisis Bivariante.

Previo test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se observó que todas las variables cuantitativas seguían una distribución no normal, por lo que se aplicaron test no paramétricos para su tratamiento estadístico.

5.2.1. Comparación de la media de edad en el grupo de los casos (alteraciones tiroideas) y los controles.

La media de edad de los individuos residentes en áreas de alta exposición al uso de plaguicidas fue de 58.74 (17.90) años, frente a los 58.85 (17.94) años en zonas de baja exposición, no observándose diferencias estadísticamente significativas. Al desglosarlo por patologías tiroideas, la edad media de los pacientes diagnosticados de bocio en las zonas de alta exposición fue de 56.15 (18.37) años frente a los 56.34 (17.86) años en las zonas de baja exposición. Con respecto a la tirotoxicosis, la edad media de los pacientes diagnosticados en las zonas de alta exposición fue de 60.05 (17.94) años frente a los 59.48 (18.45). En la misma línea, la edad media en los pacientes diagnosticados de

hipotiroidismo residentes en zonas de alta exposición fue de 59.24 (17.70) años frente a los 59.73 (17.79) años en zonas de baja exposición. Finalmente, en pacientes con diagnóstico de tirotoxicosis en las zonas de alta exposición al uso de plaguicidas, la edad media fue de 52.24 (16.93) años frente a los 52.16 (15.81) años en las zonas de baja exposición; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para ninguna patología.

Tabla 6. Edad media (en años) de los sujetos en zonas de alta y baja exposición al uso de pesticidas.

Alteraciones Tiroideas	Exposición	Edad (Media (SD))	p-valor*
Bocio	Alta Exposición	56.15 (18.37)	0.16
	Baja Exposición	56.34 (17.86)	
Tirotoxicosis	Alta Exposición	60.05 (17.94)	0.44
	Baja Exposición	59.48 (18.45)	
Hipotiroidismo	Alta Exposición	59.24 (17.70)	0.21
	Baja Exposición	59.73 (17.79)	
Tiroiditis	Alta Exposición	52.24 (16.93)	0.60
	Baja Exposición	52.16 (15.81)	
Total	Alta Exposición	58.74 (17.90)	0.43
	Baja Exposición	58.85 (17.94)	

* p-valor obtenido a partir de U the Mann Whitney

5.2.2. Tasas de prevalencia para las alteraciones tiroideas en la población residente en zonas de alta y baja exposición al uso de plaguicidas.

Las tasas de prevalencia por 1000 habitantes para el hipotiroidismo, tirotoxicosis y tiroiditis fueron significativamente mayores en áreas (distritos de salud) con mayor exposición a plaguicidas en comparación con aquellas con baja exposición (Tabla 7). Aunque la prevalencia del bocio fue ligeramente mayor en las áreas de alta exposición, estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Cuando los datos se estratifican por sexo, se encontraron diferencias similares para todas las patologías tiroideas en áreas de alto uso de plaguicidas con la excepción del bocio y la tiroiditis en el caso de los hombres.

Las mujeres mostraron una prevalencia significativamente mayor de hipotiroidismo, tirotoxicosis, tiroiditis y bocio. La Tabla 7 también muestra los diferentes riesgos de tener alteraciones tiroideas expresados como odds ratio (OR) para áreas de alta exposición en relación con aquellas de baja exposición. Se encontró un aumento significativo del riesgo de hipotiroidismo, tirotoxicosis y tiroiditis en las áreas de alta exposición a pesticidas relacionadas con las de baja exposición. El mayor riesgo se observó para hipotiroidismo y tirotoxicosis, con OR de 1.36 y 1.35, respectivamente. Para el bocio, los valores de OR fueron próximos a 1 (OR: 1.02).

Tabla 7: Prevalencia (tasa por 1000 habitantes), odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% para alteraciones tiroideas en la población residente en áreas de alta exposición a pesticidas en comparación con áreas de baja exposición.

Alteraciones tiroideas	Alta Exposición			Baja Exposición			ORc (IC 95%)			p-valor*		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Bocio	2.82	12.30	7.69	3.11	10.01	7.42	1.01 (0.93-1.09)	1.07 (1.02-1.03)	1.06 (1.02-1.09)	0.770	0.001	0.001
Tirotoxicosis	3.89	16.76	10.21	2.98	13.92	8.50	1.45 (1.34-1.56)	1.30 (1.25-1.35)	1.32 (1.28-1.36)	0.001	0.001	0.001
Hipotiroidismo	12.57	59.87	35.79	9.27	48.60	29.08	1.52 (1.46-1.59)	1.37 (1.31-1.43)	1.36 (1.34-1.39)	0.001	0.001	0.001
Tiroiditis	0.12	0.89	0.51	0.21	0.73	0.47	0.66 (0.46-0.94)	1.31 (1.13-1.53)	1.16 (1.01-1.34)	0.020	0.001	0.030

Cuando los datos fueron estratificados por sexo, el riesgo de tirotoxicosis fue similar entre hombres y mujeres (OR: 1.33 y 1.35, respectivamente), siendo estos resultados estadísticamente significativos para ambos. En las mujeres, los hallazgos más relevantes fueron un aumento significativo del riesgo de hipotiroidismo y de tiroiditis (OR: 1.37 y 1.31, respectivamente) en las que viven en áreas de alto uso de pesticidas en comparación con áreas de bajo uso de pesticidas. Los hombres también mostraron un mayor riesgo significativo de hipotiroidismo (OR: 1.52), aunque los valores para la OR en el caso de la tiroiditis fueron de 0.66.

5.3. Análisis Multivariante

La Tabla 8 muestra el análisis de regresión logística múltiple de las diferentes alteraciones tiroideas estudiadas ajustados por edad, sexo y exposición ambiental a plaguicidas. Las personas que viven en áreas con alto uso de pesticidas mostraron un mayor riesgo de las patologías estudiadas, con la excepción del bocio, donde se encontró un riesgo próximo a 1, con asociación significativa en todos los casos. En las áreas de elevado uso de plaguicidas (alta exposición), se obtuvo un mayor riesgo de tirotoxicosis, hipotiroidismo y tiroiditis (OR: 1.45, OR: 1.49 y OR: 1.20, respectivamente), siendo el riesgo en las mujeres mayor que en los hombres en todos los casos, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Tabla 8: Análisis de regresión logística múltiple por pasos para las alteraciones tiroideas ajustadas por exposición a pesticidas, sexo y edad.

Alteraciones tiroideas	Factor de Riesgo	OR*	95% IC	p-valor
Bocio	Exposición	1.11	1.07-1.15	<0.001
	Sexo	3.39	3.24-3.55	<0.001
	Edad	1.02	1.02-1.03	<0.001
Tirotoxicosis	Exposición	1.45	1.36-1.45	<0.001
	Sexo	2.57	3.46-3.76	<0.001
	Edad	1.03	1.02-1.04	<0.001
Hipotiroidismo	Exposición	1.49	1.46-1.51	<0.001
	Sexo	4.19	4.10-4.29	<0.001
	Edad	1.04	1.03-1.04	<0.001
Tiroiditis	Exposición	1.20	1.04-1.38	<0.001
	Sexo	4.00	3.33-4.80	<0.001
	Edad	1.01	1.01-1.02	<0.001

* Los modelos fueron ajustados para las siguientes variables: edad, sexo (1:mujer; 0: hombre), exposición a plaguicidas (1: áreas de alto uso; 0: áreas de bajo uso).

6. DISCUSIÓN.

El presente estudio se llevó a cabo para analizar el efecto de la exposición medioambiental a plaguicidas en individuos que residen en áreas con distintos niveles de utilización de estas sustancias químicas y el riesgo de desarrollar alteraciones de la glándula tiroides.

Las condiciones climáticas favorables en Andalucía permiten cultivar durante todo el año, especialmente en sistemas de producción intensiva en invernadero, con el consiguiente uso continuado de plaguicidas para la prevención y control de plagas, así como para mejorar la productividad de los cultivos. En consecuencia, además de los aplicadores y los trabajadores agrícolas, la población que vive cerca de áreas de agricultura intensiva, podría tener un mayor riesgo de exposición a estos compuestos.

Hasta donde sabemos, la influencia de la exposición crónica a estos compuestos sobre las funciones tiroideas en humanos aún no se ha determinado con precisión, esto se debe al escenario de exposición (laboral y/o medioambiental), a la gran variedad de productos químicos en dosis bajas y la gran variación fisiológica en los niveles de hormona tiroidea entre individuos (Ferrari, Fallahi, Antonelli y Benvenga, 2017). No obstante, son varios los trabajos realizados en animales de experimentación, que asocian la exposición a ciertos pesticidas como los bifenilos policlorados (PCB), organofosforados, carbamatos y piretroides con alteraciones tiroideas (Boas et al., 2012; Crofton, 2008; Ferrari et al., 2017; Piccoli et al., 2016).

6.1. Exposición a plaguicidas y deterioro de la función tiroidea.

Si bien la deficiencia de yodo sigue siendo la causa subyacente más común de insuficiencia de hormonas tiroideas, recientemente otros factores, como la exposición a contaminantes ambientales, han atraído cada vez más atención, en particular cuando interactúan con la deficiencia de yodo (Ghassabian y Trasande, 2018). Durante las dos últimas décadas, una serie de estudios han demostrado que una amplia gama de productos químicos, incluidos los plaguicidas, son potenciales disruptores endocrinos (DE) debido a su capacidad para interferir, temporal o permanentemente, con la actividad hormonal en el sistema endocrino por diferentes mecanismos (Boas et al., 2009; Ghassabian &

Trasande, 2018; Zhang et al., 2000). Entre los DE, los plaguicidas son especialmente preocupantes debido a la amplia utilización a nivel mundial (EFSA, 2013), dando lugar a una exposición generalizada a través del entorno de trabajo, residuos presentes en alimentos y vivienda cercana a áreas agrícolas. Se trata de productos industriales vertidos en grandes cantidades al medio ambiente desde la segunda mitad del siglo XX, cuya lista es larga y se actualiza cada año (Boas et al., 2006; Ghassabian y Trasande, 2018).

La evidencia toxicológica ha demostrado la interrupción a largo plazo de la función tiroidea por estos productos químicos y estudios en humanos han demostrado su asociación, ya que actúan sobre la histología de la glándula tiroidea y sobre la transmisión de hormona tiroidea (De Angelis et al., 2009). La mayoría de los estudios en humanos publicados hasta ahora informaron de la disminución de los niveles de hormona tiroidea (T3 y T4) y aumento de los niveles de TSH en suero de trabajadores expuestos ocupacionalmente a plaguicidas (Tabla 9), apoyando la hipótesis de que los plaguicidas pueden causar hipotiroidismo en trabajadores agrícolas. Sin embargo, los datos son escasos para otras enfermedades de la tiroidea, como tirotoxicosis, tiroiditis y bocio, que son alteraciones menos frecuentes que el hipotiroidismo.

Los resultados de este estudio indican que la prevalencia y el riesgo de enfermedad de la glándula tiroidea son mayores en poblaciones que viven en áreas de alto uso de pesticidas en comparación con los de bajo uso de plaguicidas (Tabla 7). Los análisis de regresión logística múltiple mostrados en la tabla 8, confirman los resultados obtenidos en el análisis bivariado.

En el presente estudio, se encontró un riesgo del 49% mayor de hipotiroidismo en áreas con mayor uso de pesticidas después de ajustar por edad y género (tabla 8). Aunque los plaguicidas no persistentes como los organofosforados, ditiocarbamatos y piretroides han demostrado que pueden alterar la función tiroidea en estudios con animales (como por ejemplo aumentando el riesgo de hipotiroidismo), la contribución de la exposición crónica a estos compuestos sobre el desarrollo de hipotiroidismo y otros tipos de tiroidea en humanos es menos convincente (Campos y Freire, 2016). Sin embargo, gran cantidad de evidencia epidemiológica (revisada en la tabla 9) indica una asociación entre la exposición a organoclorados pesticidas y disminución de las hormonas tiroideas en suero (T4 y T3) y/o aumento de los niveles de TSH, sugerente pero no concluyente de

hipotiroidismo. Una revisión completa de la literatura sobre estudios en humanos expuestos medioambiental y ocupacionalmente a plaguicidas y trastornos de la glándula tiroidea se presentan en la tabla 9. No obstante, existen controversias en algunos resultados que pueden deberse en parte a la heterogeneidad metodológica entre estudios sobre el diseño de estudio, poblaciones objetivo, evaluación de la exposición y control de factores de confusión.

Shrestha et al., llegaron a la conclusión de que el riesgo de hipotiroidismo aumentó significativamente con el uso de los insecticidas organoclorados aldrina, heptacloro y lindano en pacientes mayores de 62 o más años, asimismo el uso de clordano, organofosforados como el diazinón y el malatión y los herbicidas dicamba, glifosato y 2,4-D aumentó el riesgo de hipotiroidismo en todos los participantes (Shrestha et al., 2018). Se encontraron asociaciones negativas significativas para la triyodotironina (T3), la tiroxina (T4), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la testosterona unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales con PCB. Estos datos sugieren que la exposición a PCB, organoclorados similares a las dioxinas y DDE, solos y potencialmente en combinación, puede estar asociada con efectos sobre el sistema endocrino en hombres adultos (Turyk et al., 2006). Un año después, Turyk et al., expusieron que las mujeres mayores de 60 años con exposición ambiental a organoclorados, bifenilos policlorados (PCB) y dibenzo-p-dioxinas policloradas, tuvieron niveles disminuidos de T4 en comparación con la población general sin enfermedad tiroidea (Turyk et al., 2007).

Los resultados de Chevrier et al., 2008 sugieren que la exposición ambiental a PCB y/o hexaclorobenceno puede afectar la función tiroidea durante el embarazo. Estos hallazgos son de particular importancia, ya que las hormonas tiroideas de origen materno pueden desempeñar un papel esencial en el desarrollo neurológico fetal. (Chevrier et al., 2008). Además más del 60% de los niños del estudio llevado a cabo por Freire et al., tenían niveles detectables de la mayoría de los plaguicidas organoclorados. Con la excepción del heptacloro y el metoxicloro, los niveles totales de T3 mostraron una tendencia lineal creciente significativa independientemente del tipo de pesticida al que estuvieron expuestos los niños. Los niveles de T4 libre se asociaron positiva y significativamente solo con la exposición al endosulfán y dieldrina, no encontrándose diferencias significativas para los niveles de TSH (Freire et al., 2012).

La exposición crónica acumulada a pesticidas debido al trabajo agrícola también se ha asociado con trastornos de la tiroides. Piccoli et al., encontraron que aquellos que habían trabajado de 1 a 10 años en la agricultura tenían niveles de TSH un 90% más altos que aquellos que solo habían trabajado menos de un año (Piccoli et al., 2016). Blanco-Muñoz et al. observaron que los niveles de TSH y T4 eran significativamente más altos en los trabajadores de la floricultura expuestos al DDT que en aquellos sin exposición, y este hallazgo se asoció positivamente con el número de años trabajados (Blanco-Muñoz et al., 2016).

La exposición a largo plazo a aldrin, pendimethalin y metilbromuro puede alterar la función tiroidea entre los hombres aplicadores de plaguicidas. Una mayor exposición al insecticida aldrin se asoció positivamente con hipotiroidismo subclínico. Una mayor exposición al herbicida pendimetalina se asoció con hipotiroidismo subclínico, mayores niveles de TSH y positividad de anticuerpos anti-TPO. El bromuro de metilo fumigante se asoció inversamente con los niveles de TSH y se asoció positivamente con los de T4 (Lerro et al., 2018).

El presente estudio encontró un leve aumento en el riesgo de bocio (11%) en la población que vive en áreas con mayor uso de plaguicidas (tabla 8). Como se ha mencionado anteriormente, entre las causas comunes de bocio se encuentran la deficiencia dietética de yodo o el consumo de ciertas sustancias naturales como las isoflavonas; pero también puede deberse a la exposición a sustancias químicas (Baskin et al., 2002; Wiersinga, 2016). Panganiban et al., mostraron como entre los agricultores con nódulos tiroideos expuestos a etilenbisditiocarbamatos (EBDC), un posible carcinógeno humano y un compuesto antitiroideo usado en plantaciones bananeras en Filipinas, encontraron una correlación directa entre el tamaño de los nódulos tiroideos y el nivel de etilentiourea (metabolito de los EBDC) en sangre, además los niveles de TSH fueron significativamente más altos en personas expuestas frente al grupo control (Panganiban et al., 2004).

6.2. Modos de acción subyacentes a la toxicidad tiroidea inducida químicamente.

En general, la evidencia disponible sugiere que la exposición a plaguicidas plantea un efecto perjudicial sobre la función tiroidea al interferir sobre diferentes mecanismos:

- 1) inhibición de tiroperoxidasa, la enzima de la célula folicular involucrada en la

incorporación de yoduro en tiroglobulina, disminuyendo así la producción de hormonas (T4 y T3) por la glándula tiroides; 2) interferencia con las proteínas de unión a hormonas tiroideas (globulina de unión a tiroxina y transtiretina); 3) unión al receptor de la hormona tiroidea que da como resultado una transcripción de genes alterada; 4) alteración de la metabolización hepática y excreción biliar de hormonas tiroideas; y 5) inhibición de las desyodasas en los tejidos periféricos, reduciendo así la conversión de T4 en T3, que es la tiroidea más activa metabólicamente hormona (Crofton, 2008; Lerro et al., 2018; Mughal, Fini y Demeneix, 2018). Por otro lado, restos fenólicos sustituidos con halógeno en pesticidas y otras sustancias químicas pueden imitar las hormonas tiroideas naturales y, por lo tanto, pueden interactuar con múltiples objetivos como enzimas, receptores, etc (Mughal et al., 2018).

Los éteres de difenilo polibromados (PBDE), compuestos que se utilizan como retardantes de llama en material de construcción, electrónica, muebles y textiles, tienen una estructura similar a las hormonas tiroideas (Ghassabian y Trasande, 2018). Estudios realizados en humanos confirman alteración tiroidea demostrando que los PBDE a dosis altas se unen a los receptores y suprimen la acción de la T3 (Kitamura et al., 2005), y asociación inversa entre exposición a PBDE y hormonas tiroideas (Martinson et al., 2017; Zhou et al., 2001).

El perclorato, el tiocianato y el nitrato, inhiben de forma competitiva los NIS, responsables de la absorción de yodo en el tiroides, interceptando la captación de yodo y alterando la producción y biodisponibilidad de hormonas tiroideas (Leung, Pearce y Braverman, 2014).

Los bisfenoles, como el bisfenol A (BPA), se usan en la fabricación de plásticos, latas de aluminio, envases de alimentos y recibos de papel térmico, detectándose en más del 90% de las muestras de orina (Calafat et al., 2005). Aunque es una sustancia estrogénica débil, interfiere con la función tiroidea causando desregulación en la expresión de los genes en los receptores pituitarios y en la glándula tiroidea (Calafat et al., 2005; Huang et al., 2017; Zoeller, 2007). Estudios transversales han confirmado que altos niveles de BPA en orina se asocian con una disminución de TSH y T4 séricas (Aung et al., 2017; Meeker y Ferguson, 2011).

Los productos químicos ambientales también pueden desencadenar enfermedades autoinmunes del tiroides en individuos genéticamente susceptibles a través de la activación de la respuesta inmune o alterando la estructura de la tiroglobulina por postransducción modificaciones, aumentando así su inmunogenicidad e inducir la síntesis de autoanticuerpos (Benvenga, Antonelli y Vita, 2015). Sin embargo, ya que la mayoría de los animales utilizados en estudios de toxicología regulatoria no tienen una predisposición genética para enfermedad autoinmune, este tipo de enfermedad puede haberse pasado por alto (Burek y Talor, 2009).

Los datos actuales sugieren que la exposición laboral a productos fitosanitarios (tanto crónica como reciente), pueden afectar la función tiroidea, ocasionando una disminución de hormonas tiroideas circulantes y como consecuencia, un aumento en la TSH (Piccoli et al., 2016). Los efectos de la exposición crónica a plaguicidas sobre el tiroides han sido mostrados en varios estudios, destacando la exposición ocupacional a insecticidas, herbicidas y fumigantes con hipotiroidismo subclínico (Lerro et al., 2018; Piccoli et al., 2016). A pesar de ello, las consecuencias de la intoxicación aguda por plaguicidas sobre la tiroides son poco conocidos, aunque algunos estudios han señalado alteraciones tiroideas por envenenamiento agudo con organofosforados y carbamatos (Huang et al., 2017), fungicidas de ditiocarbamato y herbicidas (Piccoli et al., 2016).

Todavía no se con exactitud si los efectos químicos que alteran la glándula tiroidea son transitorios o mantenidos en el tiempo, pero los hallazgos actuales sugieren que los cambios en la hormona tiroidea inducidos por los pesticidas pueden ser permanentes o reversibles (Piccoli et al., 2016).

Los agricultores generalmente usan más de un producto químico, por tanto, resulta complicado determinar qué sustancias químicas son realmente las responsables del efecto disruptor endocrino, tampoco podemos descartar la posibilidad de que ciertas interacciones entre pesticidas, puedan actuar como agonista o antagonista en la función tiroidea.

6.3. Tasas de prevalencia de enfermedades de la glándula tiroides.

La prevalencia global de alteraciones tiroideas observado en nuestro estudio fue del 4,9%. Esta cifra se encuentra dentro del rango de tasas de prevalencia reportadas hasta

ahora para la población mundial, que oscila entre 4% y 10% en la población general, y entre un 4% y un 26% en ancianos. En niños y adolescentes, la prevalencia oscila entre 1,7% y 2,4% (Crofton, 2008; Piccoli et al., 2016; Rapa et al., 2009).

La prevalencia media de enfermedades tiroideas en la población europea es del 11% (Madariaga et al., 2014). En los EE. UU., La prevalencia de disfunción tiroidea es aproximadamente del 5% en la población adulta, aunque las estimaciones pueden variar según las características de la población y los criterios diagnósticos (Lerro et al., 2018).

Con respecto al hipotiroidismo manifiesto, la prevalencia poblacional oscila entre el 0,2 y el 5,3% en Europa y entre 0,3-3,7% en EE.UU. Sin embargo, la prevalencia del hipertiroidismo manifiesto es aproximadamente similar en Europa y Estados Unidos (0,7% frente a 0,5%, respectivamente) (Taylor et al., 2018). Estas tasas de prevalencia son aproximadamente comparables a los del estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), realizado por Hollowell et al. con una muestra representativa de 17.353 norteamericanos, donde un 4,6% de la población estaba diagnosticado de hipotiroidismo (0,3% manifestado clínicamente y 4,3% subclínico) y el 1,3% padecía hipertiroidismo (0,5% clínicamente manifestada y 0,7% subclínica (Hollowell et al., 2002). En el año 2007 Aoki et al. anunciaban los resultados de la encuesta NHANES 1999-2002, ampliando y actualizando así los resultados presentados previamente por Hollowell et al. En este estudio se suministraba información más detallada sobre la patología tiroidea causada por medicación y datos más precisos sobre la prevalencia de patología tiroidea entre mujeres en edad fértil y embarazadas. A diferencia de en la encuesta NHANES III, no se determinaron los anticuerpos antitiroideos. Los datos publicados en 2007 revelaron una prevalencia de hipotiroidismo en la población general de 3,7% (0,3% clínico y 3,4% subclínico) y de 0,5% (0,2 clínico y 0,3 subclínico) para el hipertiroidismo. La prevalencia de ambas patologías fue superior para las mujeres y aumentaba con la edad.

En la población española se informó que la prevalencia del hipotiroidismo general era del 9,1% de los individuos mayores de 18 años, mientras que la prevalencia de la población para el hipertiroidismo general fue del 0,8% (Valdés et al., 2017). Esta última cifra es comparable a las dadas anteriormente para Europa y EE. UU. Y también al 0,72% de prevalencia de tirotoxicosis encontrada en nuestro estudio. A Se informó de una

prevalencia ligeramente mayor para el Departamento de Salud Agrícola Estudio (1% en los aplicadores masculinos y 2% entre sus cónyuges) (Shrestha et al., 2018), que se puede atribuir a una mayor exposición a plaguicidas en entornos ocupacionales.

En la misma línea, en 2014 se realizó un estudio descriptivo de la prevalencia de hipotiroidismo en Andalucía según 321.364 pacientes que consumieron levotiroxina. Según este estudio, la prevalencia de hipotiroidismo tratado en la comunidad andaluza era del 7,59% (IC95%: 7,57-7,61). Para la mujer entre 15 y 45 años se situó en el 4,67% (IC95%: 4,65-4,69) mientras que en las mayores de 45 alcanzó el 10,16% (IC95%: 10,14-10,18) (Escribano-Serrano et al., 2016). Al estratificarse por provincias, Granada fue la provincia donde mayor prevalencia de hipotiroidismo había, tanto en la población general (4,97% (IC95%:4,95-4,99), como en mujeres 9,55% (IC95%: 9,54-9,56), mientras el resto se situó entre el 6 y el 7% (Escribano-Serrano et al., 2016).

Otros estudios como el de Martínez (2008), halló una prevalencia del 1,89% de disfunciones tiroideas en la población general de Paraguay (Martínez, 2008). Kim et al presentaron una prevalencia de enfermedades tiroideas del 2.6%, incluyendo hipotiroidismo manifiesto de 0,73% y subclínico del 3,10% así como un 0,54% y un 2,98% de hipertiroidismo clínico y subclínico, respectivamente (Kim et al., 2017). Seo et al., anunciaron una prevalencia del 1,43% de personas con hipotiroidismo y un 0,34% de hipertiroidismo (Seo et al., 2013; Seo y Chung, 2015). Finalmente, la prevalencia en Japón de disfunciones tiroideas en adultos fue de casi el 10%, siendo más alta que en Europa y teniendo como principal alteración el hipotiroidismo subclínico con un 5.8%, seguido de tirotoxicosis subclínica con un 2.1% (Kasagi et al., 2009).

En cuanto al sexo y la edad, es más frecuente en mujeres, especialmente en torno a los 60 años de edad (Boas et al., 2012; Crofton, 2008; Rapa et al., 2009). En contraposición, Piccoli et al (2016), revelaron que la exposición ocupacional durante toda la vida a fungicidas y herbicidas se asoció con mayor TSH y menor T4 en hombres, no observándose alteraciones hormonales en mujeres (Piccoli et al., 2016). También existen estudios que han determinado parámetros tiroideos en agricultores en diferentes temporadas de uso de pesticidas (Blanco-Muñoz et al., 2016; Garry, Holland, Erickson y Burroughs, 2005; Piccoli et al., 2016), coincidiendo en que en la temporada de alto uso de pesticidas los niveles de TSH se encuentran significativamente superiores que en

temporada de bajo uso (hasta 2.4 veces más altos) y en trabajadores de edades entre 26-50 años (Garry, 2005; Piccoli et al., 2016). También se asocian los años de dedicación a la agricultura sobre alteración tiroidea causada por plaguicidas, Piccoli et al, encontraron que individuos que se habían dedicado a la agricultura entre 1 y 10 años tenían niveles de TSH un 90% más altos que los que trabajadores con una antigüedad inferior a un año. Sin embargo, aunque la exposición crónica a herbicidas y fungicidas se relacionó con un aumento de TSH y una FT4 reducida, los agricultores tenían niveles de TSH más bajos que los no agricultores y el uso de pesticidas durante toda la vida se asoció con un aumento de FT4 y TSH reducida (Piccoli et al., 2016). Blanco-Muñoz et al, observaron que los niveles de TSH y T4 fueron significativamente mayores en trabajadores de la floricultura expuestos a DDT, asociándose positivamente y de forma dependiente al número de años trabajados (Blanco-Muñoz et al., 2016).

La edad promedio de nuestra población de estudio con trastornos de la tiroides fue 58.8 años, similar a lo reportado por otros estudios (Boas et al., 2012; Piccoli et al., 2016), y también a la edad en la que se presenta la mayor prevalencia de trastornos tiroideos observado (alrededor de 59 años) (Escribano-Serrano et al., 2016). Monárrez Treviño et al, mostraron que las disfunciones tiroideas en la ciudad de Chihuahua eran más prevalentes a partir de los 55 años de edad. En Andalucía, la mediana de edad era de 56 años, donde el 70% de la población tenía más de 45 años, en ambos sexos. La prevalencia aumentaba con la edad en varones, mientras que en la mujer el valor máximo se alcanzó en el grupo de edad de 61 a 75 años (Escribano-Serrano et al., 2016). Según este estudio, la prevalencia de hipotiroidismo tratado es del 7,59% (IC95%: 7,57-7,61). Para la mujer entre 15 y 45 años se situó en el 4,67% (IC95%: 4,65-4,69) mientras que en las mayores de 45 alcanzó el 10,16% (IC95%: 10,14-10,18).

En cuanto al sexo, nuestro trabajo concluye en que las enfermedades tiroideas son más frecuentes en mujeres, con una prevalencia del 82.4%. Estos datos son superiores a los descritos por otros autores (AECAT, 2012; Kim et al., 2017; Martínez, 2008; Seo et al., 2013) donde muestran que el porcentaje de afecciones tiroideas en mujeres supone valores superiores al 56%. Según un metaanálisis sobre disfunción tiroidea en Europa, la prevalencia de hipotiroidismo total, clínico y subclínico no diagnosticado en mujeres fue 6,40%, 0,80% y 5,86%, respectivamente, mientras que para los hombres fue de 3,37%, 0,30% y 3,45%, respectivamente. La incidencia de disfunción tiroidea total fue 259,12

por 100.000 habitantes y año (IC del 95%, 254,4–263,9), con un claro predominio en el sexo femenino. La tasa de incidencia de hipotiroidismo fue 226,2 por 100.000 habitantes: 369,96 por 100.000 y 72,48 por 100.000 para mujeres y hombres, respectivamente. La tasa de incidencia de hipertiroidismo fue de 51,04 por 100.000 habitantes: 82,47 por 100.000 y 16,24 por 100.000 para mujeres y hombres, respectivamente (Madariaga et al., 2014). En Andalucía, como se ha mencionado anteriormente, el hipotiroidismo tratado era 4,5 veces más común en las mujeres que en los hombres, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Escribano-Serrano et al., 2016).

Goldner et al., evaluaron el riesgo de enfermedad tiroidea en esposas de aplicadores de herbicidas, insecticidas, fungicidas y fumigantes. La prevalencia de enfermedad tiroidea clínicamente diagnosticada fue del 12,5%, y la prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo fue del 6,9% y 2,1%, respectivamente. Hubo un aumento de las probabilidades de hipotiroidismo con el uso de insecticidas organoclorados (ORa=1,2; IC 95%: 1,0-1,6) y fungicidas (ORa=1,4; IC 95%: 1,1-1,8) pero sin asociación con el uso de herbicidas, fumigantes, organofosforados, piretroides o carbamatos. Específicamente, el uso del organoclorado clordano (ORa=1,3; IC 95%: 0,99-1,7), los fungicidas benomyl (ORa= 3,1; IC 95%: 1,9-5,1) y maneb/mancozeb (ORa= 2,2; IC 95%: 1,5-3,3), y el herbicida paraquat (ORa=1,8; 95% IC: 1,1-2,8) se asoció significativamente con hipotiroidismo. Además los ditiocarbamatos maneb/mancozeb se asociaron también con el hipertiroidismo (ORa=2,3; IC 95%: 1,2-4,4). Estos datos apoyan el papel de los organoclorados, además de los fungicidas, en la etiología de la enfermedad de la tiroides (Goldner et al., 2010).

Tabla 9. Resumen de estudios epidemiológicos que evalúan la asociación entre la exposición a plaguicidas y alteraciones tiroideas (Requena et al., 2019).

Reference	Study population	N	Pesticides	Results
Goldner et al. (2010)	Spouses of pesticide applicators (AHS)	16.520	OCs (chlordanes) Fungicides (paraquat, benomyl) Fungicides (maneb/mancozeb)	Hypothyroidism (self-reported) Hypothyroidism (self-reported) Hypo- and Hyperthyroidism (self-reported) Self-reported hypothyroidism (exposure-response)
Goldner et al. (2013)	AHS male pesticide applicators	22.246	Insecticides (aldrin, chlordane, DDT, lindane, parathion) Herbicides (2,4-D, alachlor)	
Li et al. (2014)	Mother-infant pairs from China	247	11 OCs pesticides	↓ TSH with HCB exposure
Freire et al. (2011)	Spanish male birth cohort (placentas)	220	17 OCs	↑ TSH > 5 mU/L: OR 2.05 for endrin and OR 0.36 for endosulfan sulfate
Freire et al. (2013)	Brazilian adults from a polluted area (303 ♂ and 305 ♀)	608	19 OCs	↑ T3 with exposure to endosulfan II in ♂ ↑ T3 with α-chordane, DDT, endosulfan II, methoxychlor in ♀ ↓ T4 with β-HCH and <i>p,p'</i> -DDT in ♂ ↑ T4 with HCB, heptachlor, DDT in ♀ ↑ TSH and ↓ FT4 with exposure to 4,4'-DDE ↑ T4 and ↓ FT4 with exposure to HCB ↓ T4 ↓ T4 ↓ T4
Lopez-Espinosa et al. (2009)	Spanish pregnant women	157	OCs	
Chevrier et al. (2008)	CHAMACOS birth cohort (pregnant ♀)	334	<i>p,p'</i> -DDT, <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> -DDE, HCB	
Bloom et al. (2003)	New York State Angler Cohort Study	66	HCB	
Sala et al. (2001)	Rural population > 14 years living near a HCB factory	192	HCB	
Schell et al. (2008)	Youth from the Akwesasne Mohawk Nation residing near several industries	232	HCB	
Rylander et al. (2006)	Swedish fishermen from the Baltic sea	196	<i>p,p'</i> -DDE	↑ TSH
Hernández-Mariano et al. (2017)	Mexican pregnant women from a floriculture area	430	<i>p,p'</i> -DDE	↑ T3 Subclinical hypothyroidism (3.5%) Overt hypothyroidism (5.8%) ↑ T4 in ♀ < 60 years (for 1999-2000) ↑ T4 and ↑ TSH in ♀ > 60 years (for 1999-2000) and ↑ T4 (for 2000-2001) No associations found for ♂ ↓ T4
Turyk et al. (2007)	1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey: 1999-2000 cycle (n = 995) and 2001-2002 cycle (n = 1450)	995 + 1450	DDE	
Turyk et al. (2006)	Charter boat captains on Lakes Michigan, Huron, and Erie (♂)	56	DDE	
Meeker et al. (2007)	Adult ♂ recruited from an infertility clinic in Boston from 2000 to 2003	341	<i>p,p'</i> -DDE	↑ FT4 and T3 ↓ TSH ↓ T4 and ↑ TSH
Rathore et al. (2002)	♀ from India visiting a Thyroid clinic	123	Dieldrin	↓ T3
Pelletier et al. (2002)	Obese ♂ after weight loss	16	<i>p,p'</i> -DDT, HCB	↓ T3
Takser et al. (2005)	Pregnant ♀ from Southwest Québec	149	<i>p,p'</i> -DDE, HCB cis-nanochlor	↓ T3 ↓ T4 ↓ FT4 ↓ FT4 ↓ FT3
Maervoet et al. (2007)	Cord blood of neonates	198	β-BHC <i>p,p'</i> -DDE, HCB HCB	↑ T3 (except heptachlor and methoxychlor) ↑ T4 Subclinical hypothyroidism, ↑ TSH, ↓ T4 antibodies ↑ T4 and ↓ TSH
Langer et al. (2006)	Adult population (237 ♂ and 227 ♀)	454	Σ (PCBs + DDE + HCB)	
Schell et al. (2009)	Young adults of the Akwesasne Mohawk Nation, between New York State, Ontario and Quebec	115	<i>p,p'</i> -DDE, HCB, mirex	↑ thyroperoxidase (TPO) antibodies (only those who were breast fed) ↓ T3
Alvarez-Pedrerol et al. (2008)	Children from a general population birth cohort in Menorca, Spain	259	<i>p,p'</i> -DDT, β-HCH	
Freire et al. (2012)	Children < 15 years old from Rio de Janeiro, Brazil	193	19 OC pesticides ¹ <i>p,p'</i> -DDD, dieldrin and endosulfan ¹ Aldrin Pendimethalin	
Lerro et al. (2017)	♂ enrolled in a substudy of the AHS	679	Methyl bromide Captan, EPTC	
Shrestha et al. (2018)	♀ Spouses of farmers in the AHS	24.092	Fungicides (benomyl, maneb/mancozeb, metalaxyl), herbicides (pendimethalin), insecticides (parathion, permethrin) Insecticides (diazinon), fungicides (maneb, mancozeb), herbicides (metolachlor)	Hypothyroidism (HR 1.56-2.44) Hyperthyroidism (HR: 1.35-2.01)

Tabla 9 (continuación)

Reference	Study population	N	Pesticides	Results
Steenland et al. (1997)	Mexican heavily exposed workers (49 sprayers) and landowners lightly exposed (n = 14)	63	EBDC fungicides	↑ TSH (but not ↓T4)
Smith (1984)	Pesticides mixers (n = 22) and process workers (n = 23) of factory manufacturing ETU	45	ETU	↓ T4 in mixers (but not in process workers)
Panganiban et al. (2004)	Workers from Philippines directly and indirectly exposed to ETU (57 and 31, respectively)	88	EBDC and other fungicides	↑ size of solitary thyroid nodules
Lacasaña et al. (2010a)	Mexican floriculture workers (♂)	136	DAPs (urine)	↑ TSH, ↑ T4, ↓ T3
Lacasaña et al. (2010b)	Mexican floriculture workers (♀)	84	DAPs (urine)	↑ TSH (23% in carriers <i>PONI 192QR</i>) ↑ TSH (59% in carriers <i>PONI 192RR</i>) ↑ TSH and near-significant ↓ ft4 with TCPy
Meeker et al. (2006)	Adult ♂ recruited from an infertility clinic in Boston from 2000 to 2003	322	TCPy and 1-naphthol (metabolite of carbaryl and naphthalene)	↑ T4, ↓ TSH in ♂ ↑ TSH in ♀
Fortenberry et al. (2012)	USA NHANES survey from 1999 to 2002 (≥12 years)	3249	TCPy (urine)	↑ TSH, ↓ ft4
Simescu et al. (2014)	Romanian Greenhouse workers	108	OPs, CB, PYR	Hypothyroidism (12.4%) Thyroiditis (16.5%) ↑ TPO antibodies (20.4%) No significant differences in ft4 and TSH relative to controls
Miranda-Contreras et al. (2013)	Venezuelan ♂ agricultural workers	64	OPs, CBs	↓ T3 with cis-DCCA (non-monotonic dose response gradient)
Meeker et al. (2009)	Adult ♂ recruited from an infertility clinic in Boston from 2000 to 2003	161	3-PBA and cis-DCCA and trans-DCCA (urine)	No significant associations with maternal ft4, TSH and thyroid binding globulin (TBG)
Zhang et al. (2013)	Pregnant ♀ (10-12 gestational weeks) from Tokyo recruited during 2009-2011	231	3-PBA (urine)	No significant associations with neonatal ft4 and TSH
Zhang et al. (2014)	Mother-neonate pairs in Tokyo	147	3-PBA (1 st trimester of gestation)	↑ TSH with fipronil sulfone
Herin et al. (2011)	Workers of a factory manufacturing fipronil-containing veterinary drugs	159	Fipronil	(no significant increase in T4 or ft4)
Zaidi et al. (2000)	♂ pesticide formulators from India	30	Endosulfan, quinalphos, chlorpyrifos, monocrotophos, lindane, parathion, phorate, fenvalerate	↓ T3, ↓ T4 (marginal decrease) and ↑ TSH (non-significant)
Al-Shanti and Yassin (2017)	Gaza strip farmworkers	96	Pesticides	↑ TSH, ↓ T3, ↓ T4
Garry et al. (2003)	Pesticide applicators from the Red River Valley of Minnesota	144	Pesticide applicators	↑ TSH and ↑ T4 (herbicide and fungicide applicators in the high vs. low exposure season) ↑ TSH in aerial fungicide applicators in the high vs. low exposure season
Toft et al. (2006)	Danish greenhouse workers spraying pesticides	122	> 60 Pesticides	↓ ft4 ↑ TSH, ↑ T3, ↑ ft3, ↑ ft4 in the higher versus the lower exposure period
Piccoli et al. (2016)	Male and female farm residents in Farroupilha, South of Brazil	275	Lifetime use of fungicides, herbicides and dithiocarbamates	↑ TSH and ↓ ft4 (in men)
Khan et al. (2013)	Cotton farmers (42 spray applicators and 46 cotton pickers)	88	Farm work Lifetime use of all pesticides Dieldrin Pesticides	↓ TSH ↑ ft4, ↑ T3 ↓ ft4 ↓ ft4 in cotton pickers
Manfo et al. (2012)	Cameroon farmers	47	56 pesticides containing 25 active substances	No significant differences in T3 and T4 relative to controls
Wohlfahrt-Veje et al. (2011)	Children born by women working in greenhouses in Denmark	177	Prenatal exposure to pesticides	↓ TSH Z-score ² in exposed vs. unexposed children

AHS: agricultural health study. HR: hazard ratio; OPs: organophosphate pesticides; OCS: organochlorine pesticides; DAP: dialkyl phosphates (non-specific metabolites of OP pesticides); CBs: methylcarbamate insecticides. PYR: pyrethroids; DDT: dichloro-diphenyl-trichloroethane; DDE: dichloro-diphenyl-dichloroethane; β-BHC: β-benzene hexachloride; HCB: hexachlorobenzene; PCBs: polychlorinated biphenyls; 2,4-D: 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; 3-PBA: 3-phenoxybenzoic acid (a common pyrethroid metabolite); cis-DCCA and trans-DCCA: cis- and trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid; TCPy: 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl); EPTC: S-ethyl dipropylthiocarbamate; EBDG: ethylene bis-dithiocarbamate; ETU: Ethylene thiourea; TSH: thyroid-stimulating hormone; ft4: free tetraiodothyronine; ft3: free triiodothyronine.

¹HCH (α, β and γ isomers), HCB, chlordane (α and γ isomers), transnonachlor, heptachlor, DDT metabolites (o,p'-DDT, p,p'-DDE, and p,p'-DDD), endosulfan 1 and 2, aldrin, endrin, dieldrin, methoxychlor and mirex.

²TSH Z-score: child value of TSH minus mean value for gender and age group divided by standard deviation for gender and age group.

6.4. Limitaciones y fortalezas de este estudio.

Este estudio presenta ciertas limitaciones, como las debidas al tipo de diseño de caso y control, encontrando cierta dificultad en la medida de la exposición a plaguicidas, que, por lo general, se basan en medidas indirectas. En nuestro trabajo, los datos específicos de exposición a plaguicidas de la población no estaban disponibles, basándonos en este caso en comparaciones externas entre las personas que vivían en zonas clasificadas de alta y baja utilización de plaguicidas, en función de los criterios agronómicos cuantitativos descritos, que posibilitó un acercamiento a la probabilidad de riesgo mediante el estimador de riesgo OR. Otra limitación es la dificultad para determinar qué pesticidas son los responsables de alterar la función de la glándula tiroides.

Los pesticidas se aplican a los cultivos en invernaderos durante el transcurso de distintas temporadas. Además, no podemos excluir la potencial contribución de la coexposición a otras sustancias ambientales. Aunque no tenemos evidencia que apoye esta posibilidad, existe una creciente preocupación sobre el riesgo potencial de la exposición combinada de distintos químicos, incluso a dosis bajas, que pueden implicar trastornos endocrinos en humanos a largo plazo (Hernández y Tsatsakis, 2017; Kostoff y col., 2018; Tsatsakis et al., 2018).

La mayor fortaleza de este estudio es el gran número de casos, que ascendió a 79.431 individuos diagnosticados con disfunciones tiroideas (bocio, hipotiroidismo, tirotoxicosis y tiroiditis). Por el contrario, la mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta ahora han utilizado un menor tamaño de muestra y se han centrado principalmente en el hipotiroidismo. Este estudio también proporciona un enfoque a un escenario de exposición real a plaguicidas en una gran zona de agricultura intensiva durante 18 años. Además, también permite examinar la tendencia temporal de los trastornos de la glándula tiroides estudiados durante un período de 18 años.

Futuras líneas de investigación.

Las limitaciones inherentes al diseño del estudio justifican la necesidad de más estudios para evaluar si las asociaciones encontradas en este y otros estudios son causales

o no. Por tanto, pensamos que este estudio puede ser el inicio de investigaciones futuras sobre esta posible asociación. Se podría proponer un nuevo estudio donde se realicen mediciones en suero de biomarcadores en sangre y orina en individuos expuestos laboralmente al uso de plaguicidas y compararlos con individuos no expuestos en la zona de la costa oriental de Andalucía. Además respecto a la exposición laboral se podrían hacer mediciones en periodos diferentes de una misma campaña de fumigación, donde se incluya el periodo de máxima exposición y otro basal (o, en su defecto, de mínima exposición). Se podrían determinar mediciones de metabolitos de plaguicidas en orina o la medición sérica de biomarcadores de toxicidad tiroidea, además de realizar una anamnesis clínico-laboral de los participantes. Todo ello nos aportarían una mayor información acerca de las cantidades de plaguicidas medibles captadas por el cuerpo humano tras la exposición a estos tóxicos además de poder evaluar las alteraciones bioquímicas.

7. CONCLUSIONES.

- I. Las personas que viven en áreas de alta exposición al uso de pesticidas presentan un mayor riesgo de presentar disfunciones tiroideas, con la excepción del bocio.
- II. El sexo femenino presenta una mayor prevalencia de disfunciones tiroideas en comparación con el sexo masculino, incrementándose con la edad.
- III. Las patologías tiroideas que denotan mayor prevalencia fueron el hipotiroidismo y la tirotoxicosis. No obstante, aunque la prevalencia de bocio en esta población fue más baja, igualmente resultó significativo.
- IV. Este estudio apoya hallazgos previos que indican un mayor riesgo de hipotiroidismo en la población general asociada a la exposición a plaguicidas y un mayor riesgo de padecer otras enfermedades tiroideas como la tiroiditis y la tirotoxicosis que han sido menos estudiadas, siendo el riesgo mayor en el sexo femenino en todos los casos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Albert, L. (2002). *Plaguicidas, Curso Basico de Toxixología Ambiental*.
- Ares Segura, S., Quero Jiménez, J., y Morreale de Escobar, G. (2009). Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Pediatría Atención Primaria*, *11*, 173–204. <https://doi.org/10.4321/s1139-76322009000600005>
- Aung, M. T., Johns, L. E., Ferguson, K. K., Mukherjee, B., Mcelrath, T. F., y Meeker, J. D. (2017). Thyroid hormone parameters during pregnancy in relation to urinary bisphenol A concentrations: a repeated measures study HHS Public Access Author manuscript. *Environ Int*, *104*, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.001>
- Bahn, A. K., Mills, J. L., Snyder, P. J., Gann, P. H., Houten, L., Bialik, O., Hollmann, L., y Utiger, R. D. (1980). Hypothyroidism in Workers Exposed to Polybrominated Biphenyls. *New England Journal of Medicine*, *302*(1), 31–33. <https://doi.org/10.1056/NEJM198001033020105>
- Bartual, J., y Berenguer, J. (1983). NTP 143 : Pesticidas : clasificación y riesgos principales. *Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España*, *4*.
- Baskin, H. J., Cobin, R. H., Gharib, H., Kaplan, M. M., Guttler, B., Kukora, J. S., Palumbo, P. J., Rettinger, H. I., y Rodbard, E. (2002, November 1). American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice*, *8*(6), 457–469. <https://doi.org/10.4158/1934-2403-8.6.457>
- Benseñor, Carvalho, Lotufo, Menezes, S. (2011). *Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study*. *27*(1), 155–161. <https://doi.org/doi.org/10.1590/S0102-311X2011000100016>
- Benvenga, S., Antonelli, A., y Vita, R. (2015, December 1). Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *16*(4), 319–340. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9327-6>
- Bergoglio, L. M., y Mestman, J. H. (2006). Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea: Parte II. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, *40*(4), 525–551.
- Blain, P. G. (2001). Adverse health effects after low level exposure to organophosphates. *Occupational and Environmental Medicine*, *58*(11), 689–690. <https://doi.org/10.1136/oem.58.11.689>
- Blanco-Muñoz, J., Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., González-Alzaga, B., Bassol, S., Cebrian, M. E., López-Carrillo, L., y Aguilar-Garduño, C. (2016). Association between organochlorine pesticide exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Environmental Research*, *150*, 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.054>
- Blum, M. R., Bauer, D. C., Collet, T.-H., Fink, H. A., Cappola, A. R., da Costa, B. R., et al. (2015). Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk A Meta-analysis Original Investigation. *JAMA*, *313*, 2055–2065. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5161>

- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., y Main, K. M. (2012). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355(2), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.005>
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N. E., y Main, K. M. (2006). Environmental chemicals and thyroid function. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 154, Issue 5, pp. 599–611). European Society of Endocrinology. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02128>
- Boas, M., Main, K. M., y Feldt-Rasmussen, U. (2009). Environmental chemicals and thyroid function: An update. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (Vol. 16, Issue 5, pp. 385–391). <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283305af7>
- Brandan, Llanos, Miño, y Ruiz Diaz. (2006). *Hormonas Tiroideas*. <https://www.med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014>
- Brenta, G., Vaisman, M., Augusto, S. J., Bergoglio, L. M., Andrada, N. C., de, Bravo, P. P., Orlandi, M. A., y Graf, H. (2013). Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo Clinical. *Arg Bras Endocrinol Metab.*, 57(4).
- Burek, C. L., y Talor, M. V. (2009). Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *Journal of Autoimmunity*, 33(3–4), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.001>
- Calafat, A., Kuklennyik, Z., Reidy, J., Caudill, S., Ekong, J., y Needham, L. L. (2005). Urinary Concentrations of Bisphenol A and 4-Nonylphenol in a Human Reference Population | Enhanced Reader. *Environmental Health Perspectives*, 113(4), 391–395.
- Campos, É., y Freire, C. (2016). Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. In *International Journal of Hygiene and Environmental Health* (Vol. 219, Issue 6, pp. 481–497). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.006>
- Cervantes Morant, R. (2010). Coordinador de Salud Fundación Plaguicidas Bolivia (PLAGBOL). *Revista Virtual REDESMA*, 4(1). www.bvsde.paho.org/sde/ops-sde/
- Chevrier, J., Eskenazi, B., Holland, N., Bradman, A., y Barr, D. B. (2008). Original Contribution Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 168(3), 298–310. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn136>
- Cho, M. K. (2015). Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med*, 42(4), 131–135. <https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.131>
- Crofton, K. M. (2008). Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *International Journal of Andrology*, 31, 209–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00857.x>
- De Angelis, S., Tassinari, R., Maranghi, F., Eusepi, A., Di Virgilio, A., Chiarotti, F., et al. (2009). Developmental Exposure to Chlorpyrifos Induces Alterations in Thyroid and Thyroid Hormone Levels Without Other Toxicity Signs in Cd1 Mice. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 108(2), 311–319.

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp017>

- Del Puerto Rodríguez, A. M., Suárez Tamayo, S., y Palacio Estrada, D. E. (2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 52(3), 372–387.
- Dubus, I. G., Hollis, J. M., y Brown, C. D. (2000). Pesticides in rainfall in Europe. *Environmental Pollution*, 110(2), 331–344. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(99\)00295-X](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(99)00295-X)
- EFSA (European Food Safety Authority). (2013). *Prevención y eliminación de Plaguicidas Obsoletos* [Internet]. Roma, Italia. Disponible en: <http://www.fao.org/agriculture/crops/obsoletepesticides/why-problem/pesticide-bans/es>
- EFSA (European Food Safety Authority). (2013). The 2013 European Union report on pesticide residues in food; The 2013 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, 13(3), 4038. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4038>
- Escribano-Serrano, J., Mancera-Romero, J., Santos-Sánchez, V., Payá-Giner, C., Méndez-Esteban, I., García-Bonilla, A., Márquez-Ferrando, M., Hormigo-Pozo, A., y Michán-Doña, A. (2016). PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN ANDALUCÍA SEGÚN EL CONSUMO DE HORMONA TIROIDEA EN 2014. *Rev Esp Salud Pública*, 90. www.msc.es/resp
- Fait, A y Colosio, C. (1998). *Recent advances and current concepts in pesticide hazards. The year book of occupational and environmental medicine*.
- FAO. (2013). *Prevención y eliminación de Plaguicidas Obsoletos*. [Internet]. Disponible en: <http://www.fao.org/agriculture/crops/obsoletepesticides/why-problem/pesticide-bans/es>
- Ferrari, S. M., Fallahi, P., Antonelli, A., y Benvenga, S. (2017). Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Environmental Issues in Thyroid Diseases. Front. Endocrinol*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050>
- Ferrer, A. (2003). Intoxicación por plaguicidas. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 26(SUPPL. 1), 155–171. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000200009>
- Francisco Pizarro, I. (2013). Tiroides y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes... default, kocher. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 882–885. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70239-6](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70239-6)
- Freire, C., Koifman, R. J., Sarcinelli, P., Rosa, A. C., Clapauch, R., y Koifman, S. (2012). Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*, 117, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.06.009>
- Fundación Cotec para la innovación tecnológica. (2009, Julio 21). La agricultura bajo plástico en España. Interempresas.net Agricultura. [Internet] Disponible en: <http://www.interempresas.net/Agricola/Articulos/32915-La-agricultura-bajo-plastico-en-Espana.html>

- Galofré, J. C., Fernández-Calvet, L., Ríos, M., y García-Mayor, R. V. G. (1994). Increased incidence of thyrotoxicosis after iodine supplementation in an iodine sufficient area. *Journal of Endocrinological Investigation*, 17(1), 23–27. <https://doi.org/10.1007/BF03344958>
- Garry, V. F. (2005). Biomarkers of thyroid function, genotoxicity and agricultural fungicide use. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 19(3), 175. <https://doi.org/10.1002/jbt.20073>
- Ghassabian, A., y Trasande, L. (2018). *Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the effect of endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment*. 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00204>
- Gilden, R. C., Huffling, K., y Sattler, B. (2010). Pesticides and health risks. *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 39(1), 103–110. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2009.01092.x>
- Goldner, W.S., Sandler, D.P., Yu, F., Shostrom, V., Hoppin, J.A., Kamel, F., y LeVan, T.D., (2013). *Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study*. *J. Occup. Environ. Med.* 55(10), 1171–1178.
- Goldner, W. S., Sandler, D. P., Hoppin, J. A., Kamel, F., y Levan, T. D. (2010). *Original Contribution Pesticide Use and Thyroid Disease Among Women in the Agricultural Health Study*. 171(4). <https://doi.org/10.1093/aje/kwp404>
- Gómez-Chavarín, M., Díaz-Pérez, R., Morales-Espinosa, R., Fernández-Ruiz, J., Roldán-Roldán, G., y Torner, C. (2013). Efecto de la exposición al pesticida rotenona sobre el desarrollo del sistema dopaminérgico nigro-estriatal en ratas. *Salud Mental*, 36(1), 1. <https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2013.001>
- González Sánchez-Migallón, E. (2017). [Tesis Doctoral]. Universidad de Murcia.
- Hernández, A. F., Bennekou, S. H., Hart, A., Mohimont, L., y Wolterink, G. (2020). Mechanisms underlying disruptive effects of pesticides on the thyroid function. In *Current Opinion in Toxicology* (Vol. 19, pp. 34–41). <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.10.003>
- Hernández, A. F., Mackness, B., Rodrigo, L., López, O., Pla, A., Gil, F., Durrington, P. N., Pena, G., Parrón, T., Serrano, J. L., y Mackness, M. I. (2003). Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in greenhouse workers with long term pesticide exposure. *Human and Experimental Toxicology*, 22(11), 565–574. <https://doi.org/10.1191/0960327103ht400oa>
- Hernández, A. F., Parrón, T., Tsatsakis, A. M., Requena, M., Alarcón, R., y López-Guarnido, O. (2013). Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health. *Toxicology*, 307, 136–145. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009>
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Dana Flanders, W., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., y Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T 4 , and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol*

Metab, 87(2), 489–499. <https://academic.oup.com/jcem/article/87/2/489/2846568>

- Hortoinfo. (2017, 12 de julio). *El consumo mundial de pesticidas supera los 3.000 millones de kilos, 0'62 kilos por hectárea - Hortoinfo*. <http://www.hortoinfo.es/index.php/5854-cons-mund-pest-120717>
- Huang, H. S., Lee, K. W., Ho, C. H., Hsu, C. C., Su, S. Bin, Wang, J. J., Lin, H. J., y Huang, C. C. (2017). Increased risk for hypothyroidism after anticholinesterase pesticide poisoning: a nationwide population-based study. *Endocrine*, 57(3), 436–444. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1373-7>
- López-Vidaur, I., Carrero J, I., Rozas, L. I., Armendariz, T. M. G. (2014). *Utilidad del sistema de clasificación TI-RADS en el manejo del nódulo tiroideo*. Congress SERAM. <https://doi.org/10.1594/seram2014/S-1170>
- Karam, M. Á., Ramírez, G., Bustamante Montes, L. P., y Galván, J. M. (2005). Ciencias de la salud humana plaguicidas y salud de la población. *Ciencia Ergo Sum*, 11(3), 246–254.
- Kasagi, K., Takahashi, N., Inoue, G., Honda, T., Kawachi, Y., e Izumi, Y. (2009). Thyroid function in japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid*, 19(9), 937–944. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0205>
- Katagi, T. (2010). Bioconcentration, bioaccumulation, and metabolism of pesticides in aquatic organisms. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (Vol. 204, pp. 1–132). Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1440-8_1
- Kavvalakis, M. P., y Tsatsakis, A. M. (2012). The atlas of dialkylphosphates; assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure. *Forensic Science International*, 218(1–3), 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.10.019>
- Kim, K. H., Kabir, E., y Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. In *Science of the Total Environment* (Vol. 575, pp. 525–535). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>
- Kitamura, S., Kato, T., Iida, M., Jinno, N., Suzuki, T., Ohta, S., Fujimoto, N., Hanada, H., Kashiwagi, K., y Kashiwagi, A. (2005). Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sciences*, 76(14), 1589–1601. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.08.030>
- Krassas, G. E., Pontikides, N., Kaltsas, T., Papadopoulou, P., Paunkovic, J., Paunkovic, N., y Duntas, L. H. (1999). Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, 50(5), 655–659. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x>
- Langer, P., Tajtáková, M., Fodor, G., Kočan, A., Bohov, P., Michálek, J., y Kreze, A. (1998). Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *European Journal of Endocrinology*, 139(4), 402–409. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390402>

- Langer, P., Tajtaková, M., Kocan, A., Vlcek, M., Petrik, J., Chovancova, J., Drobna, B., Jursa, S., Pavuk, M., Trnovec, T., Sebkova, E., y Klimes, I. (2006). Multiple organochlorine pollution and the thyroid. *Endocrine Regulations*, 40(2), 46–52.
- Langer, P., Kocan, A., Tajtaková, M., Petrik, J., Chovancova, J., Drobna, B., Jursa, S., Pavuk, M., Trnovec, T., (2003). Possible Effects of Polychlorinated Biphenyls and Organochlorinated Pesticides on the Thyroid after Long-term Exposure to Heavy Environmental Pollution. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(5), 526–532. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000058346.05741.b0>
- Leppo, C. C., Beane Freeman, L. E., Dellavalle, C. T., Kibriya, M. G., Aschebrook-Kilfoy, B., Jasmine, F., et al. (2018). Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(2), 79–89. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104431>
- Leung, A. M., Pearce, E. N., y Braverman, L. E. (2014). Environmental Perchlorate Exposure: Potential Adverse Thyroid Effects. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21(5), 372–376. <https://doi.org/10.1097/MED>
- López-Vidaur Franco, I., Carrero Álvaro, J., Rozas Gómez, I., y Armendariz Blanco García Hernando, L. T. (2014). *Radiología* (Vol. 56).
- Lozano-Paniagua, D. (2017). Evaluación de la toxicidad de plaguicidas mediante biomarcadores moleculares y enzimáticos. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada.
- Lushchak, V. I., Matviishyn, T. M., Husak, V. V., Storey, J. M., y Storey, K. B. (2018). Pesticide toxicity: A mechanistic approach. *EXCLI Journal*, 17, 1101–1136. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1710>
- Madariaga, A. G., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., y Galofré, J. C. (2014). The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 923–931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
- Maldonado Araque, C. (2017). Prevalencia de disfunción tiroidea en la población española. Implicación del hierro en la fisiología tiroidea. Universidad de Málaga.
- Männistö, T., Mendola, P., Grewal, J., Xie, Y., Chen, Z., Katherine Laughon Epidemiology Branch, S. T., y Branch, B. Y. (2013). *Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort*. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4233>
- MAPA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación). (2020). *Encuesta sobre superficies y rendimientos de cultivos. Resultados nacionales y autonómicos (ESYRCE)*. https://www.mapa.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/totalespanayccaa2020_tcm30-553610.pdf
- Martinson, S. C., Palace, V., Letcher, R. J., y Fernie, K. J. (2017). Disruption of thyroxine and sex hormones by 1,2-dibromo-4-(1,2-dibromoethyl)cyclohexane (DBE-DBCH) in American kestrels (*Falco sparverius*) and associations with reproductive and behavioral changes. *Environmental*

Research, 154, 389–397. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.005>

- Martínez, L. (2008). Frecuencia de hiper e hipotiroidismo subclínicos en pacientes derivados al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 6(2), 25–31. <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v6n2/v6n2a05.pdf>
- Meeker, J. D., y Ferguson, K. K. (2011). and Serum Thyroid Measures in U . S . Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007 – 2008. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 2007–2008.
- Millón Ramírez, C. (2000). Tesis doctoral M^a del Carmen Millón Ramírez. In *Universidad de Málaga*.
- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. (2020). *Criterios de evaluación de la estimación de la exposición a productos fitosanitarios de los operarios, trabajadores, residentes y transeúntes*. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/fitosan/prodfitosan/docs/criterioexpo.pdf>
- Mughal, B. B., Fini, J. B., y Demeneix, B. A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: An update. *Endocrine Connections*, 7(4), 160–186. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0029>
- Muñoz Pascual, A. (2015). *Disfunción Tiroidea En Pacientes Ancianos Hospitalizados En Geriatría: prevalencia, etiología, morbi-mortalidad y seguimiento a corto y largo plazo*. Universidad Computense de Madrid.
- Brandan, N. C., Llanos, I. C., Horak, F. A., Tannuri, H. O., y Rodríguez, A. N. (2014). HORMONAS TIROIDEAS [Diapositivas]. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. <https://www.med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014>
- Omura, S., y Shiomi, K. (2007). Discovery, chemistry, and chemical biology of microbial products. *Pure and Applied Chemistry*, 79(4), 581–591. <https://doi.org/10.1351/pac200779040581>
- Palmezano Diaz, J., Figueroa Pineda, C., Amaya, R., Camargo Ariza, W., Galvis Blanco, S., Barba Castellanos, L., y Triana Cubillos, I. (2018). Caracterización clínica de los pacientes con artritis reumatoide en un hospital universitario en Colombia. *Medicina*, 40(1), 130–131.
- Panganiban, L. R., Cortes-Maramba, N., Dioquino, C., Suplido, M. L., Ho, H., Francisco-Rivera, A., y Manglicmot-Yabes, A. (2004). Correlation between blood enthylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environmental Health Perspectives*, 112(1), 42–45. <https://doi.org/10.1289/ehp.6499>
- Parrón, T., Requena, M., Hernández, A. F., y Alarcón, R. (2011). Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256(3), 379–385. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.05.006>
- Parrón, T., Requena, M., Hernández, A. F., y Alarcón, R. (2014). Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. *Toxicology Letters*, 230(2), 157–165.

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.009>

Piccoli, C., Cremonese, C., Koifman, R. J., Koifman, S., y Freire, C. (2016). Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil. *Environmental Research*, 151, 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.011>

Quiroga-sánchez, V. G. (2013). Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea Tiroidea. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 21(4), 154–158. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er134a.pdf>

Rakitsky, V. N., Koblyakov, V. A., y Turusov, V. S. (2000). Nongenotoxic (epigenetic) carcinogens: Pesticides as an example. A critical review. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*, 20(4), 229–240. https://www.researchgate.net/publication/12409936_Nongenotoxic_epigenetic_carcinogens_Pesticides_as_an_example_A_critical_review

Ramírez, J., y Lacasaña, M. (2001). Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Arch. Prev. Riesgos Labor. (Ed. Impr.)*, 4(2), 67–75.

Ramírez Pulgarín, S., Martínez Sánchez, L. M., y Jaramillo Jaramillo, L. I. (2016). Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 16(2), 359–372. <https://doi.org/10.30554/archmed.16.2.1107.2016>

Rapa, A., Monzani, A., Moia, S., Vivenza, D., Bellone, S., Petri, A., et al. (2009). Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical, and Genetic Factors Involved. *J Clin Endocrinol Metab*, 7, 94. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0375>

Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., y Dumont, J. (2015). Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905405>

Sánchez-Franco, F., Corpas, E., Correa, R., Li, M., Larrad-Jiménez, Á., Harman, S. M., y Ruiz-Torres, A. (2021). Physiology and Diseases of the Thyroid Gland in the Elderly: Thyroid Nodules, and Simple Goiter. In *Endocrinology of Aging* (pp. 225–265). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819667-0.00007-x>

Santini, F., Mantovani, A., Cristaudo, A., Rago, T., Marsili, A., Buselli, R., et al. (2008). Thyroid function and exposure to styrene. *Thyroid*, 18(10), 1065–1069. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0003>

Sarkar, S., Banerjee, S., Sarkar, R., y Sikder, B. (2016). A Review on the History of ‘Thyroid Surgery.’ *Indian Journal of Surgery*, 78(1), 32–36. <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1317-5>

SEEN. (n.d.). *Déficit de yodo en España. Situación actual. 2002*.

Seo, G. H., y Chung, J. H. (2015). Incidence and Prevalence of Overt Hypothyroidism and Causative Diseases in Korea as Determined Using Claims Data Provided by the Health Insurance Review and Assessment Service. *Endocrinol Metab*, 30, 288–296. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.288>

- Seo, G. H., Kim, S. W., y Chung, J. H. (2013). Incidence & Prevalence of Hyperthyroidism and Preference for Therapeutic Modalities in Korea. *Korean Thyroid Association*, 6(1), 56–63. <http://www.ijthyroid.org/journal/view.html?spage=56&volume=6&number=1>
- Shrestha, S., Parks, C. G., Goldner, W. S., Kamel, F., Umbach, D. M., Ward, M. H., Lerro, C. C., Koutros, S., Hofmann, J. N., Beane Freeman, L. E., y Sandler, D. P. (2018). Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 126(9). <https://doi.org/10.1289/EHP3194>
- Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., Franklyn, J. A., Hershman, J. M., Burman, K. D., Denke, M. A., Gorman, C., Cooper, R. S., y Weissman, N. J. (2004). *Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management*. 291(2), 228–238. <http://www.endo-society.org>
- Toft, G., Flyvbjerg, A., y Bonde, J. P. (2006). Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 5(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-32>
- Turyk, M. E., Anderson, H. A., Freels, S., Chatterton, R., Needham, L. L., Patterson, D. G., Steenport, D. N., Knobeloch, L., Imm, P., y Persky, V. W. (2006). Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. *Environmental Research*, 102(3), 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.01.009>
- Turyk, M. E., Anderson, H. A., y Persky, V. W. (2007a). Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environmental Health Perspectives*, 115(8), 1197–1203. <https://doi.org/10.1289/ehp.10179>
- Turyk, M. E., Anderson, H. A., y Persky, V. W. (2007b). Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environmental Health Perspectives*, 115(8), 1197–1203. <https://doi.org/10.1289/ehp.10179>
- Unión Europea. (2020). *Política de la UE sobre la utilización de productos fitosanitarios Alcance y enfoque de la fiscalización Observaciones 12-63*. [Internet]. Disponible en: https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR20_05/SR_Pesticides_ES.pdf
- Universidad Nacional de Costa Rica. (n.d.). *Manual de plaguicidas de Centroamérica*. Retrieved May 22, 2020, from <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/48-benazolin>.
- US EPA. (1999). *US EPA - Reconocimiento y Manejo de los Envenenamientos por Pesticidas - Quinta Edición*. https://espanol.epa.gov/sites/production-es/files/2018-07/documents/reconocimiento_y_manejo_de_los_envenenamientos_por_pesticidas-_quinta_edicion.pdf
- US EPA. (2017). *US EPA - Pesticides Industry Sales and Usage 2008 - 2012*.

- Valdés, S., Maldonado-Araque, C., Lago-Sampedro, A., Lillo, J. A., Garcia-Fuentes, E., Perez-Valero, V., et al. (2017). Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Study. *Thyroid*, 27(2), 156–166. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0353>
- Vanderpump, M. P. J. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 99, 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
- Vicente, A., Arqués, J. F., Villalbí, J. R., Centrich, F., Serrahima, E., Llebaria, X., y Casas, C. (2004). Pesticides in the diet: adding pieces to the puzzle. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 18(6), 425–430. [https://doi.org/10.1016/s0213-9111\(04\)72029-4](https://doi.org/10.1016/s0213-9111(04)72029-4)
- Webar, J., y Novik, V. (2014). *Cuando el tiroides habla, el corazón escucha*. 7(1), 10–13. http://www.revistasoched.cl/1_2014/3-Webar.pdf
- WHO. (2010). *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification: 2009*.
- Wiersinga, W. M. (2016). Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab*, 31, 213–222. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
- Yanes Quesada, M., Turcios Tristá, S., Alaves Martín, E., Cruz Hernández, J., Rodríguez Fernández, L., Yanes Quesada, M. Á., y Calderín Bouza, R. (2008). Caracterización clínica y funcional en pacientes con diagnóstico inicial de tiroiditis de Hashimoto en el año 2007. *Revista Cubana de Endocrinología*, 19(2), 0–0.
- Zhang, J., Kamstra, J. H., Ghorbanzadeh, M., Weiss, J. M., Hamers, T., y Andersson, P. L. (2015). *In Silico Approach To Identify Potential Thyroid Hormone Disruptors among Currently Known Dust Contaminants and Their Metabolites*. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01742>
- Zhou, T., Ross, D. G., Devito, M. J., y Crofton, K. M. (2001). *Effects of Short-Term in Vivo Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers on Thyroid Hormones and Hepatic Enzyme Activities in Weanling Rats*.
- Zoeller, R. T. (2007). Environmental chemicals impacting the thyroid: Targets and consequences. In *Thyroid* (Vol. 17, Issue 9, pp. 811–817). *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0107>

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS.

9.1. Artículo.



Articulo alteraciones
tiroideas.pdf

9.2. Comunicaciones científicas presentadas en congresos.

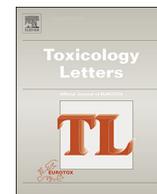


López Villén, Antonia
- Comunicación tipo p

9.3. Premio comunicación científica formato póster.



Premio Jornadas ual
Poster.pdf



Environmental exposure to pesticides and risk of thyroid diseases

Mar Requena^a, Antonia López-Villén^b, Antonio F. Hernández^{c,*}, Tesifón Parrón^{a,d},
Ángela Navarro^b, Raquel Alarcón^a

^a University of Almería School of Health Sciences, Almería, Spain

^b Hospital Torrecárdenas, Almería, Spain

^c Dept. Legal Medicine and Toxicology, University of Granada School of Medicine, Granada, Spain

^d Andalusian Council of Health at Almería Province, Almería, Spain



ARTICLE INFO

Keywords:

Environmental chemicals
Pesticides
Thyroid diseases
case-control study

ABSTRACT

Occupational and environmental exposure to pesticides has been associated with thyroid dysfunction, particularly changes in circulating thyroid hormone levels (T3, T4) and thyroid stimulating hormone (TSH). This study assessed the association between environmental exposure to pesticides and the risk of developing thyroid diseases. A population-based case-control study was carried out among Spanish populations living in areas categorized as of high or low pesticide use according to agronomic criteria, which were used as surrogates for environmental exposure to pesticides. The study population consisted of 79,431 individuals diagnosed with goiter, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and thyroiditis (according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision) and 1,484,257 controls matched for age, sex and area of residence. Data were collected from computerized hospital records for the period 1998 to 2015. Prevalence rates and risk of having thyroid diseases were significantly higher in areas with higher pesticide use, with a 49% greater risk for hypothyroidism, 45% for thyrotoxicosis, 20% for thyroiditis and 5% for goiter. Overall, this study indicates an association between increased environmental exposure to pesticides as a result of a greater agricultural use and diseases of the thyroid gland, thus supporting and extending previous evidence. This study also provides support to the methodology proposed for real-life risk simulation, thus contributing to a better understanding of the real life threat posed by exposure to multiple pesticides from different sources.

1. Introduction

Diseases of the thyroid gland are among the most prevalent medical conditions, especially in women and at ages above 60 years, but the symptoms can be relatively subtle and non-specific (Garg and Vanderpump, 2013). Thyroid disorders affect metabolism and body composition and are causes of morbidity and disability in people worldwide. Of particular concern is the evidence indicating that perturbed thyroid homeostasis resulting in hypothyroidism may lead to neurological disorders and alterations in neurodevelopment both in humans and experimental animals (OPP, 2005). Common risk factors for thyroid disorders include female sex, aging, autoimmunity, prior benign thyroid nodules or goiter, exposure of the head and neck to external ionizing radiation, iodine deficiency, and the use of certain medications or exposure to chemical contaminants that interfere with thyroid hormones action (Baskin et al., 2002; Taylor et al., 2018).

There is compelling evidence from *in vivo*, *in vitro* and epidemiological studies that a growing number of chemicals, at environmentally

relevant concentrations, can disrupt the thyroid function and cause adverse health effects. These chemicals (also referred to as endocrine-disrupting chemicals, EDC) can interfere with thyroid hormone biosynthesis (iodide uptake and organification), transport proteins in the blood, metabolism, transport across cell membranes, and interaction with intracellular receptors (Gore et al., 2015). The subsequent adverse outcomes depend on the chemical (single or in combination), its concentration, and the timing of exposure, and can be evident either in newborns or later in life as latent outcomes. Under the EDC approach, measurement of circulating levels of thyroid hormone may not be an appropriate biomarker of effect for these chemicals in target tissues (Gore et al., 2015) insofar as they themselves exert effects mimicking the action of thyroid hormones.

The identification of modifiable risk factors for thyroid disease, such as exposure to chemicals (including pesticides), is of utmost public health interest as approximately 5–9% of adults have subclinical thyroid disease and 0.8–7.5% overt clinical thyroid disease (Canaris et al., 2000; Vanderpump and Tunbridge, 2000). Subclinical thyroid

* Corresponding author at: Dept. Legal Medicine and Toxicology, University of Granada School of Medicine, Avenida de la Investigación, 11, 18016 Granada, Spain.
E-mail address: ajerez@ugr.es (A.F. Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.08.017>

Received 1 July 2019; Received in revised form 14 August 2019; Accepted 20 August 2019

Available online 21 August 2019

0378-4274/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

disease consists of abnormal levels of thyroid stimulating hormone (TSH) and normal T4 and T3 levels, whereas clinical thyroid disease is featured by abnormal TSH, T4, and T3 levels.

In the Scientific Opinion of the European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Plant Protection and their Residues (EFSA, 2014), a total of 96 pesticides authorized until 1 January 2012 were identified as having an effect on the thyroid follicular cells. A follow-up data collection Report (RIVM, ICPS, ANSES, 2016) identified 53 new pesticides affecting the thyroid follicular cells or serum hormone levels which were either approved after 1st January 2012 until 31 May 2013, pending for approval, or not approved for use within the European Union (EU) but detected as residues in food and/or feed in the annual monitoring programmes across the EU countries. In a further EFSA Scientific Report, the cumulative assessment group “hypothyroidism”, the most frequent thyroid disorder noticed in regulatory dossiers for pesticides and in human epidemiological studies, was comprised by 128 pesticides (EFSA et al., 2019). However, for risk assessment it is important to account for the large variation in pesticide exposure across populations, with farmers showing higher exposures, followed by children and pregnant women (Katsikantami et al., 2019). The thyroid-disrupting nature of certain insecticides, herbicides, and fungicides has been explored in the last years. Apart from regulatory toxicology studies, mandatory for the approval of pesticides in different jurisdictions, animal studies published in the open literature have shown that exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), amitrole, and chemicals of the thiocarbamate family decreased thyroid hormone levels (T4, free T4, T3 and free T3), such that can be considered as goitrogens, and increased TSH levels (Boas et al., 2006).

Regarding humans, chronic occupational exposure to pesticides in agriculture has also been associated with thyroid disorders. Exposure to organochlorine pesticides (DDT, heptachlor, lindane, and toxaphene), herbicides (paraquat), fungicides (maneb, mancozeb, benomyl), organophosphates (diazinon and malathion) and N-methylcarbamates (carbofuran), has been associated with an increased incidence of hypothyroidism (Goldner et al., 2010 and 2013). Other studies found associations with changes in serum levels of thyroid hormones and TSH in the absence of a clinical diagnosis of thyroid disease, even at sub-clinical level (Blanco-Muñoz et al., 2016; Campos and Freire, 2016; Lerro et al., 2018; Piccoli et al., 2016).

Although the use of certain persistent chemicals has been banned in many countries for a long time, they are still present in the environment due to their long half-life, so that they can reach the food chain. This, together with the continuous use of pesticides for crop protection and pest control, has become a major public health problem around the world, because of the widespread exposure from occupational and environmental sources, and also from the presence of pesticide residues in food.

According to the 2018 World Vegetable Map (Rabobank, 2018), Spain is the second world country after China in terms of agriculture areas dedicated to horticultural production in permanent greenhouses with plastic mulch insulation. Of the 70.000 ha that counts the whole of Spain, just over 44.000 are located in Andalusia, including plastic macro-tunnel systems for strawberry production. This makes greenhouse crops the most dynamic sector of Andalusian agriculture for its economic productivity (Agencia de Gestión Agraria y pesquera de Andalucía, 2015).

This study sought to assess whether continuous environmental exposure to pesticides in people living nearby intensive agriculture areas is associated with a greater prevalence rate and higher risk of a number of thyroid diseases over a temporal framework of 18 years.

2. Materials and methods

2.1. Design

A population-based case-control study was conducted in selected

areas of Andalusia (South Spain) with different pesticide exposure according to diverse patterns of pesticide use in agriculture in order to assess whether exposure to these chemicals was associated with thyroid diseases.

2.2. Criteria for the selection of the study areas and categorization of pesticide exposure

The studied areas corresponded to health districts from Andalusia (South Spain), which were categorized into two groups (high versus low pesticide use) according to agronomic criteria provided by the Andalusian Council of Agriculture, in particular tons of pesticide used, and land surface devoted to intensive agriculture in plastic-covered greenhouses. In contrast to open field crops, the micro-climate conditions within these greenhouses are favorable to the development of pest and diseases such that farmers rely on pesticides to protect crops. Areas of high pesticide used included 4 health districts: West Almería, Almería Centre, South Granada, and Huelva Coastline. Areas of low pesticide used were comprised by the health districts of Axarquía (Málaga), Jerez coastline (Cádiz), East Almería, Northeast Jaén, North Córdoba, and North Sevilla.

For the crop season 2016–2017, the consumption of pesticides in areas of high use of pesticides amounted to 14.002 tons (91.4%) of pesticides, and occupied 93.2% of the total surface of plastic-covered greenhouses in Andalusia where vegetables and fruits are grown. Conversely, areas of low use of pesticides consumed 1306 tons (8.6%) of pesticides, and occupied only 6.8% of the total surface of greenhouses in Andalusia (Agencia de Gestión Agraria y Pesquera de Andalucía, 2015; Cartografía de invernaderos en Almería, Granada y Málaga, 2017).

The main chemical classes of insecticides used over the study period have been reported elsewhere (Parrón et al., 2011) and consisted of organophosphates (chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, dimethoate, pyrimifos-methyl), N-methylcarbamates (methomyl, oxamyl), macrocyclic lactones (abamectin, spinosad), neonicotinoids (imidacloprid, acetamiprid), pyrethroids (cypermethrin, deltamethrin), and others (amitraz, formetanate, indoxacarb, azadirachtin, spiromesifen, Bacillus thuringiensis, endosulfan). The fungicides most frequently used for crops grown in plastic greenhouses were: (di)thiocarbamates (zineb, mancozeb, maneb, thiram), conazoles (tebuconazole, triadimenol, myclobutanil, prochloraz), dicarboximide (procymidone, iprodione, vinclozolin), anilino-pyrimidines (cyprodinil, mepanipyrim, pyrimethanil), copper salts (copper oxychloride), and others (cymoxanil, metalaxyl, fosetyl, thiophanate methyl, fluopicolide, chlorthalonil, propamocarb, dimethomorph, azoxystrobin). As for herbicides, those more often used in the study areas consisted of bipyridyl (paraquat, diquat), organophosphonates (glyphosate, glufosinate), chlorotriazine (atrazine, simazine, terbuthylazine, cyanazine), phenylurea (isoproturon, linuron, diuron, monuron).

2.3. Study population and thyroid diseases

The study population consisted of 80.132 individuals diagnosed with thyroid gland diseases between January 1998 and December 2015. Of them, 40.272 lived in areas of high pesticide use and 39.860 in areas of low pesticide use. The control population was selected from the general population living in the same study areas than cases, matched by age and sex, and was comprised by 1.484.257 individuals without a clinical diagnosis of thyroid disease (645.202 residing in areas of high pesticide use and 839.055 in areas of low pesticide use). These subjects were collected from the 2006 census, which corresponded to the middle of the study period.

Cases were collected from computerized records of the Public Health Service of Andalusia, referred to as Basic Minimum Data Set (BMDS), over the 18 years study period. BMDS collects coded clinical data for inpatients at the time of hospital discharge, that is, the formal

release of a patient from a public hospital. The main cause for admission (major diagnosis) and other secondary medical diagnoses are recorded routinely in the BMDS, together with age, sex, and place of residence.

The validity of the data collected in the BMDS is determined by the quality of the discharge report with respect to the collection of the major and secondary diagnoses and procedures, and the comprehensiveness in the coding of hospital discharges. The diagnosis of thyroid diseases was defined according to the ninth revision of the International Classification of Diseases (ICD-9) of the World Health Organization, which was in place over the study period. The thyroid disorders studied included: goiter (ICD code 240, simple and unspecified goiter; and code 241, nontoxic nodular goiter), thyrotoxicosis (codes 242.0–242.4, 242.8–242.9), hypothyroidism (either congenital, code 243.0; or acquired, codes 244.8–244.9), thyroiditis (code 245.0 for acute thyroiditis, 245.1 for subacute thyroiditis, 245.2 for chronic lymphocytic thyroiditis, 245.3 for chronic fibrous thyroiditis, 245.8 for other and unspecified chronic thyroiditis, and 245.9 for thyroiditis, unspecified).

2.4. Statistical analysis

Frequencies and percentages were calculated for categorical variables (sex and thyroid diseases); and means and standard deviations for quantitative variables (age). Prevalence rates and risk of having thyroid disease were calculated for areas of high and low pesticide use using the Chi square test. Odds Ratios (OR) and their corresponding 95% confidence interval (CI) were also calculated. The Kolmogorov-Smirnov test was used for testing normality, and the Mann Whitney U test was used to compare age differences in the population between the two study areas. Multiple binary logistic regression was carried out to assess the risk of having thyroid disease adjusted for age, gender, and areas of high versus low pesticide use as a surrogate for exposure, as these factors were considered to have the capacity to influence the statistical models. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. The data were analyzed with the statistical program SPSS 23.0.

3. Results

The average age of the individuals diagnosed with any of the thyroid diseases selected for this study was 58.7 ± 17.9 years in the areas of high pesticide use and 58.9 ± 17.9 years in the areas of low pesticide use. The average age of the control population in those areas was 57.3 ± 19.1 and 57.6 ± 18.3 years, respectively, with the differences not being statistically significant. The age of the individuals between the two study areas did not differ for each of the thyroid diseases studied (Table 1).

Fig. 1 shows the trend for adjusted prevalence rates per 1000 population separately for each thyroid disease, stratified by areas of high and low pesticide use, over the study period (1998–2015). The tempo-spatial pattern for the four thyroid disorders studied shows a parallel trend for goiter, thyrotoxicosis and thyroiditis, but not for

Table 1
Mean age of the study participants in the areas of high and low pesticide use.

Thyroid diseases	Exposure	Age (mean (SD))	p-value*
Goiter	High pesticide use	56.15 (18.37)	0.16
	Low pesticide use	56.34 (17.86)	
Thyrotoxicosis	High pesticide use	60.05 (17.94)	0.44
	Low pesticide use	59.48 (18.45)	
Hypothyroidism	High pesticide use	59.24 (17.70)	0.21
	Low pesticide use	59.73 (17.79)	
Thyroiditis	High pesticide use	52.24 (16.93)	0.60
	Low pesticide use	52.16 (15.81)	
Total	High pesticide use	58.74 (17.90)	0.43
	Low pesticide use	58.85 (17.94)	

* Mann Whitney U test.

hypothyroidism. Prevalence rates for hypothyroidism showed a downward trend in the area of low pesticide use from the year 2005 onwards whereas the prevalence in the areas of high pesticide use remained rather stable over time (Fig. 1).

Significantly increased prevalence rates for hypothyroidism and thyrotoxicosis were observed in areas of greater pesticide use than in those of lesser use (Table 2). A slight but still significantly greater prevalence rate was also observed for thyroiditis and goiter for areas of high relative to low pesticide use. When data were stratified by sex, females had significantly increased prevalence rates for all thyroid diseases studied in the areas of greater pesticide use than in those of lower use. However, males had a greater prevalence rate for hypothyroidism and thyrotoxicosis, and a lower prevalence rate for goiter and thyroiditis in areas of high versus low pesticide use (Table 2).

Table 2 also shows the risk of having the thyroid disorders studied. A significant increased risk of hypothyroidism, thyrotoxicosis, and thyroiditis was found for areas of high versus low pesticide use. The highest risks were observed for hypothyroidism and thyrotoxicosis, with OR of 1.36 and 1.32, respectively, followed by thyroiditis (OR: 1.16). Females had significantly greater risks than males for thyroiditis and goiter, with the risk being almost two-fold higher for thyroiditis and only slightly higher for goiter. Conversely, females had a significant lower risk of hypothyroidism and thyrotoxicosis than males (OR 1.37 vs. 1.52 and OR 1.30 vs. 1.45, respectively).

Table 3 shows the multiple logistic regression analysis for each of the thyroid disorders studied adjusted for age, sex, and areas of high versus low pesticide use as a surrogate for environmental exposure to pesticides. People living in areas with high pesticide use showed significantly increased risks of having the thyroid diseases studied, with OR ranging from 1.11 to 1.49, with the order of higher to lower risks being observed for hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroiditis and goiter. Remarkably, and in contrast to the bivariate analysis shown in Table 2, women had a greater risk than males for all the diseases studied, with OR above 4 for hypothyroidism and thyroiditis. Regarding age, the four thyroid diseases studied were positively associated with age, with an increased risk ranging from 1% for thyroiditis to 4% for hypothyroidism per year of age (Table 3).

4. Discussion

The present study assessed whether living in areas with higher environmental pesticide exposure as a result of a greater use of these chemicals in Andalusia's intensive agriculture is associated with an increased prevalence and risk of thyroid diseases. Andalusia's favorable weather conditions make it possible to grow crops year-round, particularly in intensive greenhouse production systems, which require the continuous use of pesticides for the prevention and control of harmful organisms on plants. The total amount of pesticides used and the total greenhouse surface were above one order of magnitude higher in areas with high pesticide use relative to those with low pesticide use. Hence, apart from applicators and agricultural workers, the population living close to intensive agriculture areas is assumed to have a higher risk of exposure to pesticides.

4.1. Pesticide exposure and thyroid function impairment

While iodine deficiency remains as the most common cause of hypothyroidism, chemicals disturbing thyroid homeostasis are a further growing cause for concern. Over the last two decades, a number of studies have shown that a wide range of chemicals, including pesticides, are potential thyroid endocrine disruptors, due to their ability to interfere with thyroid function by different mechanisms (Medda et al., 2017; Boas et al., 2009). Most human studies published so far have reported decreased thyroid hormone (T3 and T4) levels and increased TSH levels in serum of workers occupationally exposed to pesticides (Table 4), supporting the hypothesis that pesticides may cause

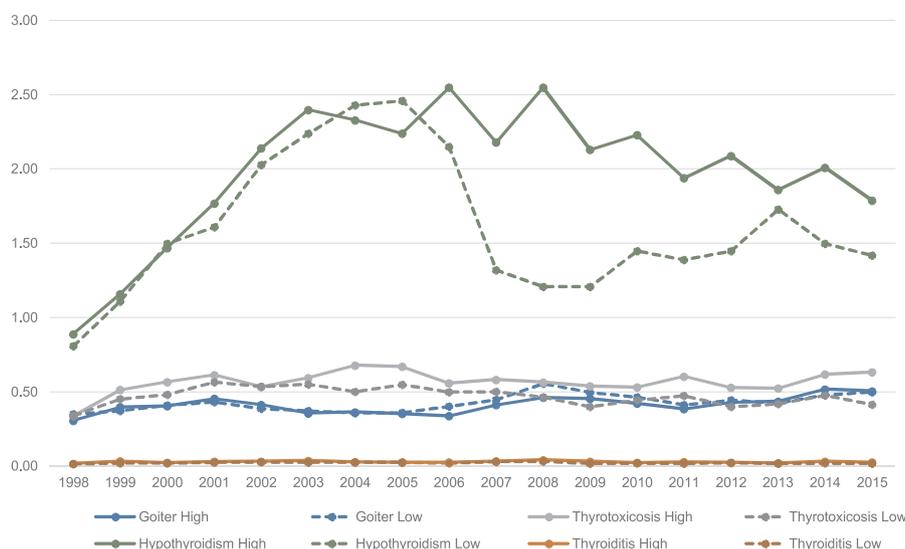


Fig. 1. Distribution of the thyroid alterations (prevalence per 1000 inhabitants) as a whole and stratified by the geographical areas studied (high and low pesticide exposure).

Table 2 Prevalence (rate per 1000 inhabitants), odds ratio (OR), and 95% confidence interval (95% CI) for thyroid alterations in the population living in areas of high pesticide exposure relative to areas of low exposure.

Thyroid diseases	High exposure			Low exposure			ORc (95% CI)			p value*		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total
Goiter	2.82	12.30	7.69	3.11	12.01	7.42	1.01 (0.93-1.09)	1.07 (1.03-1.18)	1.06 (1.02-1.09)	0.770	0.001	0.001
Thyrotoxicosis	3.89	16.76	10.21	2.98	13.92	8.50	1.45 (1.34-1.56)	1.30 (1.25-1.35)	1.32 (1.28-1.36)	0.001	0.001	0.001
Hypothyroidism	12.57	59.87	35.79	9.27	48.60	29.08	1.52 (1.46-1.59)	1.37 (1.31-1.43)	1.36 (1.34-1.39)	0.001	0.001	0.001
Thyroiditis	0.12	0.89	0.51	0.21	0.73	0.47	0.66 (0.46-0.94)	1.31 (1.13-1.53)	1.16 (1.01-1.34)	0.020	0.001	0.030

* Pearson’s Chi-Squared test.

Table 3 Stepwise multiple logistic regression analysis of the thyroid diseases studied adjusted for exposure to pesticides, gender, and age.

Thyroid alterations	Risk factor	OR ^a	95% CI	p value
Goiter	Exposure	1.11	1.07-1.15	< 0.001
	Sex	3.39	3.24-3.55	< 0.001
	Age	1.02	1.02-1.03	< 0.001
Thyrotoxicosis	Exposure	1.41	1.36-1.45	< 0.001
	Sex	3.60	3.46-3.76	< 0.001
	Age	1.03	1.02-1.04	< 0.001
Hypothyroidism	Exposure	1.49	1.46-1.51	< 0.001
	Sex	4.19	4.10-4.29	< 0.001
	Age	1.04	1.03-1.04	< 0.001
Thyroiditis	Exposure	1.20	1.04-1.38	< 0.001
	Sex	4.00	3.33-4.80	< 0.001
	Age	1.01	1.01-1.02	< 0.001

* Models were adjusted for the following variables: age, gender (1: female; 0: male), environmental pesticide exposure (1: areas of high pesticide use; 0: areas of low pesticide use).

hypothyroidism in farmworkers. However, data are scarce for other thyroid diseases, such as thyrotoxicosis, thyroiditis and goiter, which are less frequent alterations than hypothyroidism.

In the present study, a 49% greater risk of hypothyroidism was found in areas with higher pesticide use after adjusting for age and gender (Table 3). Although non-persistent pesticides such as organophosphates, dithiocarbamates and pyrethroids have been shown to

impair the thyroid function in animal studies (e.g., by increasing the risk of hypothyroidism), the contribution of chronic exposure to these compounds on the development of hypothyroidism and other thyroid disorders in humans is less compelling (Campos and Freire, 2016). Nevertheless, a large body of epidemiological evidence (reviewed in Table 4) indicates an association between exposure to organochlorine pesticides and decreased serum thyroid hormones (T4 and T3) and/or increased TSH levels, suggestive but not conclusive for hypothyroidism. A comprehensive review of the literature on human studies on environmental and occupational exposure to pesticides and thyroid disorders or dysfunction is presented in Table 4. However, conflicting results exist which may be due in part to methodological heterogeneity across studies regarding the study design, target populations, exposure assessment and control of confounding.

The present study found a modest increase in the risk of goiter (11%) in the population living in areas with higher pesticide use (Table 3). Goiter, in particular non-toxic goiter, is an enlargement of the thyroid gland which is not associated with overproduction of thyroid hormones, inflammation or neoplasia. A common cause of goiter is a dietary deficiency in iodine or an increase in TSH in response to an impaired hormone synthesis (Alkabban and Patel, 2019). Certain natural substances, such as isoflavones, can also cause goiter and other thyroid dysfunctions (Wiersinga, 2016). The potential of some pesticides to impair thyroid homeostasis is related to decreased serum levels of T4 and subsequent release of TSH from pituitary to increase the production of thyroid hormones to compensate for this deficiency, which ultimately might lead to goiter or hypothyroidism. According to

Table 4
Summary of epidemiological studies assessing the association between pesticide exposure and thyroid disorders.

Reference	Study population	N	Pesticides	Results
Goldner et al. (2010)	Spouses of pesticide applicators (AHS)	16,520	OCs (chlordane) Fungicides (paraquat, benomyl) Fungicides (maneb/mancozeb)	Hypothyroidism (self-reported) Hypothyroidism (self-reported) Hypo- and Hyperthyroidism (self-reported) Self-reported hypothyroidism (exposure-response)
Goldner et al. (2013)	AHS male pesticide applicators	22,246	Insecticides (aldrin, chlordane, DDT, lindane, parathion) Herbicides (2,4-D, alachlor)	↓ TSH with HCB exposure ↑ TSH > 5 mIU/L: OR 2.05 for endrin and OR 0.36 for endosulfan sulfate ↑ T3 with exposure to endosulfan II in ♂ ↑ T3 with α-chordane, DDT, endosulfan II, methoxychlor in ♀
Li et al. (2014)	Mother-infant pairs from China	247	11 OCs pesticides	↑ T4 with β-HCH and p,p'-DDT in ♂ ↑ T4 with HCB, heptachlor, DDT in ♀
Freire et al. (2011)	Spanish male birth cohort (placentas)	220	17 OCs	↑ TSH and ↓ FT4 with exposure to 4,4'-DDE ↓ T4 and ↓ FT4 with exposure to HCB
Freire et al. (2013)	Brazilian adults from a polluted area (303 ♂ and 305 ♀)	608	19 OCs	↓ T4 ↓ T4
Lopez-Espinosa et al. (2009)	Spanish pregnant women	157	OCs	↑ TSH
Chevrier et al. (2008)	CHAMACOS birth cohort (pregnant ♀)	334	p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB	↑ T3
Bloom et al. (2003)	New York State Angler Cohort Study	66	HCB	Subclinical hypothyroidism (3.5%)
Sala et al. (2001)	Rural population > 14 years living near a HCB factory	192	HCB	Overt hypothyroidism (5.8%)
Schell et al. (2008)	Youth from the Akwesasne Mohawk Nation residing near several industries	232	HCB	↑ T4 and ↑ TSH in ♀ > 60 years (for 1999-2000) and ↑ T4 (for 2000-2001)
Rylander et al. (2006)	Swedish fishermen from the Baltic sea	196	p,p'-DDE	No associations found for ♂
Hernández-Marrano et al. (2017)	Mexican pregnant women from a floriculture area	430	p,p'-DDE	↓ T4
Turyk et al. (2007)	1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey: 1999–2000 cycle (n = 995) and 2001–2002 cycle (n = 1450)	995 + 1450	DDE	Subclinical hypothyroidism (3.5%) Overt hypothyroidism (5.8%)
Turyk et al. (2006)	Charter boat captains on Lakes Michigan, Huron, and Erie (♂)	56	DDE	↑ T4 and ↑ TSH
Meeker et al. (2007)	Adult ♂ recruited from an infertility clinic in Boston from 2000 to 2003	341	p,p'-DDE	↓ TSH
Rathore et al. (2002)	♀ from India visiting a Thyroid clinic	123	Dieldrin	↑ T4 and ↑ TSH
Pelletier et al. (2002)	Obese ♂ after weight loss	16	p,p'-DDT, HCB	↓ T3
Takser et al. (2005)	Pregnant ♀ from Southwest Québec	149	p,p'-DDE, HCB cis-nanochlor	↓ T3
Maervoet et al. (2007)	Cord blood of neonates	198	β-BHC p,p'-DDE, HCB HCB	↓ FT4 ↓ FT3
Langer et al. (2006)	Adult population (257 ♂ and 227 ♀)	454	Σ (PCBs + DDE + HCB)	↑ TSH
Schell et al. (2009)	Young adults of the Akwesasne Mohawk Nation, between New York State, Ontario and Quebec	115	p,p'-DDE, HCB, mirex	↑ thyroperoxidase (TPO) antibodies (only those who were breast fed)
Alvarez-Pedrerol et al. (2008)	Children from a general population birth cohort in Menorca, Spain	259	p,p'-DDT, β-HCH	↑ T3 (except heptachlor and methoxychlor)
Freire et al. (2012)	Children < 15 years old from Rio de Janeiro, Brazil	193	19 OC pesticides ¹ p,p'-DDD, dieldrin and endosulfan ¹	↑ T4
Lerro et al. (2017)	♂ enrolled in a substudy of the AHS	679	Aldrin Pendimethalin	Subclinical hypothyroidism, ↑ TSH, ↓ T4 Subclinical hypothyroidism, ↑ TSH and ↑ anti-TPO antibodies
Shrestha et al. (2018)	♀ Spouses of farmers in the AHS	24,092	Methyl bromide Captan, EPTC Fungicides (benomyl, maneb/mancozeb, metalaxyl), herbicides (pendimethalin), insecticides (parathion, permethrin) Insecticides (diazinon), fungicides (maneb, mancozeb), herbicides (metolachlor)	↑ T4 and ↓ TSH Hypothyroidism (HR 1.56–2.44) Hyperthyroidism (HR: 1.35–2.01)

(continued on next page)

Table 4 (continued)

Reference	Study population	N	Pesticides	Results
Steenland et al. (1997)	Mexican heavily exposed workers (49 sprayers) and landowners lightly exposed (n = 14)	63	EBDC fungicides	↑ TSH (but not ↓T4)
Smith (1984)	Pesticides mixers (n = 22) and process workers (n = 23) of factory manufacturing ETU	45	ETU	↓ T4 in mixers (but not in process workers)
Panganiban et al. (2004)	Workers from Philippines directly and indirectly exposed to ETU (57 and 31, respectively)	88	EBDC and other fungicides	↑ size of solitary thyroid nodules
Lacasaña et al. (2010a)	Mexican floriculture workers (♂)	136	DAPs (urine)	↑ TSH, ↑ T4, ↓ T3
Lacasaña et al. (2010b)	Mexican floriculture workers (♀)	84	DAPs (urine)	↑ TSH (23% in carriers <i>PONI 192QR</i>) ↑ TSH (59% in carriers <i>PONI 192RR</i>) ↑ TSH and near-significant ↓ fT4 with TCPy
Meeker et al. (2006)	Adult ♂ recruited from an infertility clinic in Boston from 2000 to 2003	322	TCPy and 1-naphthol (metabolite of carbaryl and naphthalene)	↑ T4, ↓ TSH in ♂ ↑ TSH in ♀
Fortenberry et al. (2012)	USA NHANES survey from 1999 to 2002 (≥ 12 years)	3249	TCPy (urine)	↑ TSH, ↓ fT4
Simescu et al. (2014)	Romanian Greenhouse workers	108	OPs, CB, PYR	Hypothyroidism (12.4%) Thyroiditis (16.5%) ↑ TPO antibodies (20.4%) No significant differences in fT4 and TSH relative to controls
Miranda-Contreras et al. (2013)	Venezuelan ♂ agricultural workers	64	OPs, CBs	↓ T3 with cis-DCCA (non-monotonic dose response gradient)
Meeker et al. (2009)	Adult ♂ recruited from an infertility clinic in Boston from 2000 to 2003	161	3-PBA and cis-DCCA and trans-DCCA (urine)	No significant associations with maternal fT4, TSH and thyroid binding globulin (TBG)
Zhang et al. (2013)	Pregnant ♀ (10–12 gestational weeks) from Tokyo recruited during 2009–2011	231	3-PBA (urine)	No significant associations with neonatal fT4 and TSH
Zhang et al. (2014)	Mother-neonate pairs in Tokyo	147	3-PBA (1 st trimester of gestation)	↓ TSH with fipronil sulfone
Herin et al. (2011)	Workers of a factory manufacturing fipronil-containing veterinary drugs	159	Fipronil	(no significant increase in T4 or fT4)
Zaidi et al. (2000)	♂ pesticide formulators from India	30	Endosulfan, quinalphos, chlorpyrifos, monocrotophos, lindane, parathion, phorate, fenvalerate	↓ T3, ↓ T4 (marginal decrease) and ↑ TSH (non-significant)
Al-Shanti and Yassin (2017)	Gaza strip farmworkers	96	Pesticides	↑ TSH, ↓ T3, ↓ T4
Garry et al. (2003)	Pesticide applicators from the Red River Valley of Minnesota	144	Pesticide applicators	↑ TSH and ↑ T4 (herbicide and fungicide applicators in the high vs. low exposure season)
Toft et al. (2006)	Danish greenhouse workers spraying pesticides	122	Fungicides (aerial application) > 60 Pesticides	↑ TSH in aerial fungicide applicators in the high vs. low exposure season ↓ fT4
Piccoli et al. (2016)	Male and female farm residents in Farroupilha, South of Brazil	275	Lifetime use of fungicides, herbicides and dithiocarbamates	↑ TSH, ↑ T3, ↑ fT3, ↑ fT4 in the higher versus the lower exposure period ↑ TSH and ↓ fT4 (in men)
Khan et al. (2013)	Cotton farmers (42 spray applicators and 46 cotton pickers)	88	Farm work Lifetime use of all pesticides Dieldrin Pesticides	↓ TSH ↑ fT4, ↑ T3 ↓ fT4 ↓ fT4 in cotton pickers
Manfó et al. (2012)	Cameron farmers	47	56 pesticides containing 25 active substances	No significant differences in T3 and T4 relative to controls
Wohlfahrt-Veje et al. (2011)	Children born by women working in greenhouses in Denmark	177	Prenatal exposure to pesticides	↓ TSH Z-score ² in exposed vs. unexposed children

AHS: agricultural health study; HR: hazard ratio; OPs: organophosphate pesticides; OCS: organochlorine pesticides; DAP: dialkyl phosphates (non-specific metabolites of OP pesticides); CBs: methylcarbamate insecticides; PYR: pyrethroids; DDT: dichloro-diphenyl-trichloroethane; DDE: dichloro-diphenyl-dichloroethylene; DDD: dichloro-diphenyl-dichloroethane; β-BHC: β-benzene hexachloride; HCB: hexachlorobenzene; PCBs: polychlorinated biphenyls; 2,4-D: 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; 3-PBA: 3-phenoxybenzoic acid (a common pyrethroid metabolite); cis-DCCA and trans-DCCA: cis- and trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid; TCPy: 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl); EPTC: S-ethyl dipropylthiocarbamate; EBDC: ethylene bis-dithiocarbamate; ETU: Ethylene thiourea; TSH: thyroid-stimulating hormone; fT4: free tetraiodothyronine; fT3: free triiodothyronine.

¹HCH (α, β and γ isomers), HCB, chlordane (α and γ isomers), transnonachlor, heptachlor, DDT metabolites (*o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, and *p,p'*-DDD), endosulfan 1 and 2, aldrin, endrin, dieldrin, methoxychlor and mirex.

²TSH Z-score: child value of TSH minus mean value for gender and age group divided by standard deviation for gender and age group.

regulatory studies, many pesticides are capable of inducing hypothyroidism (as inferred from pathological findings, i.e., follicular cell hypertrophy and hyperplasia). However, since most of these studies do not include detailed thyroid function, it remains possible that sub-clinical effects on this system may exist that were not detectable using conventional pathology or hormone measurement.

In this study, a 20% greater risk of thyroiditis was found for the population living in areas of high vs. low pesticide use (Table 3). Thyroiditis is an inflammation of the thyroid gland most often involving an autoimmune response with production of autoantibodies against thyroid antigens in the presence of a certain genetic background and following exposure to environmental agents (Wiersinga, 2016) and other stressors such as pregnancy (Calina et al., 2019). While genetic predisposition contribute to around 70–80% of the pathogenesis of autoimmune thyroid disease, the remaining 20–30% is linked to environmental factors such as smoking, mineral and vitamin deficits, infections, and stress (Wiersinga, 2016). On the ground of the aforementioned genetic predisposition, subtle exposure to environmental factors over long periods would trigger the chain of autoimmune events ultimately resulting in thyroid hypo- or hyperfunction (Brent, 2010). The two primary thyroid-specific antigens in autoimmune thyroiditis are thyroglobulin and thyroperoxidase (TPO) (Burek and Talor, 2009). As shown in Table 4, only two epidemiological studies reported anti-TPO antibodies in association with pesticide exposure, in particular the organochlorine compounds *p,p'*-DDE, HCB, mirex (Schell et al., 2009) and the herbicide pendimethalin (Lerro et al., 2018).

In our study, we found a 41% greater risk of thyrotoxicosis in the population living in areas of high pesticide use (Table 3). Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism (also known as thyrotoxicosis), an autoimmune disorder in which the body produces antibodies to the TSH receptor resulting in excessive release of thyroid hormones. Only a few epidemiological studies have reported hyperthyroidism in association with pesticides (see Table 4), particularly maneb and mancozeb (Goldner et al., 2010; Shrestha et al., 2018) and diazinon and metolachlor (Shrestha et al., 2018).

Epidemiological studies suggest that occupational exposure to pesticides can impair thyroid function, causing a decrease in circulating thyroid hormones and, consequently, a compensatory increase in TSH (Piccoli et al., 2016). Other human studies have reported an association between occupational exposure to pesticides (insecticides, herbicides, and fumigants) and subclinical hypothyroidism (reviewed in Table 4). While it is still not clear whether the adverse effects on the thyroid are transient or sustained, current evidence suggest that changes in thyroid hormones induced by pesticides may be permanent or irreversible (Piccoli et al., 2016). Results from regulatory studies also found that chronic exposure to diverse pesticides can induce hypothyroidism as evidenced by histopathological findings (i.e., follicular cell hypertrophy, hyperplasia and neoplasia) (EFSA, 2014).

4.2. Modes of action underlying chemically-induced thyroid toxicity

Overall, the available evidence suggests that exposure to pesticides poses a detrimental effect on the thyroid function by interfering several pathways. The mechanisms involved are diverse and include: 1) inhibition of thyroperoxidase, the follicular cell enzyme involved in the incorporation of iodide into thyroglobulin, thus decreasing thyroid hormone (T4 and T3) production; 2) interference with thyroid hormone binding proteins (thyroxine-binding globulin and transthyretin); 3) binding to thyroid hormone receptor resulting in altered gene transcription; 4) activation of the constitutive androstane receptor (CAR)/pregnane-X receptor (PXR) in liver, which induces phase II liver enzymes (glucuronosyltransferase and sulfotransferase) responsible for the hepatic metabolism and biliary excretion of thyroid hormones; and 5) inhibition of deiodinases in peripheral tissues, thus reducing the conversion of T4 to T3, which is the most metabolically active thyroid hormone (Crofton, 2008; Lerro et al., 2018; Mughal et al., 2018). On

the other hand, halogen-substituted phenolic moieties in pesticides and other chemicals can mimic natural thyroid hormones and thereby may interact with multiple targets, e.g. enzymes, receptors, etc. (Mughal et al., 2018).

Environmental chemicals can trigger thyroid autoimmune disease in genetically susceptible individuals through the activation of innate immune response or by altering thyroglobuline structure by post-transductional modifications, therefore increasing its immunogenicity and inducing autoantibodies synthesis (Benvenega et al., 2015). However, as most animals used in regulatory toxicology studies do not have a genetic predisposition for autoimmune disease, this kind of disease may have been overlooked (Burek and Talor, 2009).

4.3. Prevalence rates of thyroid diseases

The average age of our study population with thyroid disorders was 58.8 years, similar to that reported by other studies (Piccoli et al., 2016) and also to the age where the highest prevalence of thyroid disorders is observed (around 59 years) (Escribano-Serrano et al., 2016).

The overall prevalence of thyroid disorders in our study was 4.9%. This figure falls within the range of prevalence rates reported worldwide, which range from 4 to 10% of the general population. The average prevalence for thyroid diseases in the European population is 11% (Garmendia Madariaga et al., 2014). In the US, the prevalence of thyroid dysfunction is about 5% in the adult population, although estimates can vary depending on population characteristics and diagnostic criteria (Lerro et al., 2018). Regarding overt hypothyroidism, the population prevalence ranges between 0.2–5.3% in Europe and 0.3–3.7% in the USA. However, the prevalence of overt hyperthyroidism is roughly similar in Europe and the United States (0.7% versus 0.5%, respectively) (Taylor et al., 2018). These prevalence rates are roughly comparable to those of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), where a 4.6% of the population was diagnosed of hypothyroidism (0.3% clinically manifested and 4.3% subclinical) and 1.3% suffered from hyperthyroidism (0.5% clinically manifested and 0.7% subclinical) (Hollowell et al., 2002). In the Spanish population, the prevalence of overall hypothyroidism was reported to be 9.1% of individuals > 18 years, whereas the population prevalence for overall hyperthyroidism was 0.8% (Valdés et al., 2017). The latter figure is comparable to those given above for Europe and the USA and also to the 0.72% prevalence of thyrotoxicosis found in our study. A slightly higher prevalence was reported for the Agriculture Health Study (1% in the male applicators and 2% among their spouses) (Shrestha et al., 2018), which can be attributed to a greater pesticide exposure in occupational settings.

4.4. Limitations and strengths of this study

The ecological nature of the exposure data is the major limitation of this study. As specific data on frequency and duration of exposure to pesticides were not available at individual level, we used aggregated measures of exposure to calculate the risk of having thyroid diseases. While exposure at the aggregated level may not reflect that at the individual level, the categorization made for health districts (i.e. high versus low pesticide use) intended to make exposure rather homogeneous, close to the average, for all individuals living in those two study areas. Another limitation is the difficulty in determining which pesticides are responsible for the thyroid-disrupting effect as many pesticides are applied to crops grown in greenhouses over the course of sequential crop seasons. Furthermore, we cannot exclude the potential contribution of co-exposure to other chemicals and environmental stressors that might be present at higher concentrations in the area of greater use of pesticides than in the area of least use. Although we have found no evidence in support of this possibility, there is grown concern on the potential additive risk from combined exposure to different endocrine disrupting chemicals, even at low real-world doses, which can

result in long-term human disorders (Hernández and Tsatsakis, 2017; Kostoff et al., 2018; Tsatsakis et al., 2018). Potential bias from socio-economic factors was partially controlled by the lack of significant differences in the distribution of the employed population across primary, secondary and tertiary sectors of the economic activity between areas with high and low pesticide use (Parrón et al., 2011).

The major strength of this study is the large number of cases, which amounted to 80.132 individuals diagnosed with diverse thyroid disorders (goiter, hypothyroidism, thyrotoxicosis and thyroiditis). Conversely, most epidemiological studies carried out so far have used a lower sample size and focused mainly on hypothyroidism. This study also provides an approach to a real-world exposure scenario to pesticides in a large intensive agriculture area over 18 years; hence, it can be linked to the novel methodological approaches proposed for simulating real-life exposures (Docea et al., 2018, 2019; Tsatsakis et al., 2017, 2019a), thus contributing to a better understanding of the real life threat determined by exposure to multiple pesticides from different sources (Tsatsakis et al., 2016, 2019b). In addition, this study allows for examining the temporal trend for the thyroid disorders studied over a period of 18 years, where the profile of pesticides authorized for agriculture use in the EU changed importantly as a result of the entry into force of Regulation EC 1107/2009.

In conclusion, this study suggests that environmental exposure to pesticides may be a contributing risk factor for developing thyroid disorders. The risk was highest for hypothyroidism and thyrotoxicosis and lowest, but still significant, for goiter. Therefore, this study supports previous findings indicating an increased risk of hypothyroidism in the general population associated to pesticide exposure and extend the increased risk to other thyroid diseases that have been less studied so far. Nevertheless, the limitations inherent to the study design warrant further research to assess whether the associations found in this and other studies are causal or not.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

Agencia de Gestión Agraria y pesquera de Andalucía, 2015. Caracterización de las explotaciones de invernadero de Andalucía: Otras zonas. Consejería de Agricultura, Pesca y Desarrollo Rural 3. Available online at: <http://www.juntadeandalucia.es/agriculturaypesca/observatorio/servlet/FrontController?action=DownloadS&table=11030&element=1586182&field=DOCUMENTO>.

Alkabban, F.M., Patel, B.C., 2019. Goiter, Nontoxic. 2018 Oct 30. StatPearls [Internet]. Available from. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482274/>.

Al-Shanti, T.A., Yassin, M.M., 2017. Pesticides impact on testicular and thyroid functions of farm workers in Gaza strip. *Ann British Med Sci* 3, 3–9.

Alvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fitó, N., Torrent, M., Carrizo, D., Grimalt, J.O., Sunyer, J., 2008. Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and beta-HCH on thyroid function in preschool children. *Occup. Environ. Med.* 65, 452–457.

Baskin, H.J., Cobin, R.H., Duick, D.S., Gharib, H., Guttler, R.B., Kaplan, M.M., Segal, R.L., 2002. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 8, 457–469.

Benavente, S., Antonelli, A., Vita, R., 2015. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 16, 319–340.

Blanco-Muñoz, J., Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., González-Alzaga, B., Bassol, S., Cebrian, M.E., López-Carrillo, L., Aguilar-Garduño, C., 2016. Association between organochlorine pesticide exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Environ. Res.* 150, 357–363.

Bloom, M.S., Weiner, J.M., Vena, J.E., Beehler, G.P., 2003. Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen: the New York State Angler Cohort Study. *Environ. Res.* 93, 52–66.

Boas, M., Main, K.M., Feldt-Rasmussen, U., 2009. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 16, 385–391.

Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Main, K.M., 2006. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur. J. Endocrinol.* 154, 599–611.

Brent, G.A., 2010. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 20, 755–761.

Burek, C.L., Talor, M.V., 2009. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J. Autoimmun.* 33, 183–189.

Calina, D., Docea, A.O., Golokhvast, K.S., Sifakis, S., Tsatsakis, A., Makrigrannakis, A., 2019. Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16, 781.

Campos, É, Freire, C., 2016. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: a systematic review of epidemiological evidence. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 219, 481–497.

Canaris, G.J., Manowitz, N.R., Mayor, G., Ridgway, E.C., 2000. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 160, 526–534.

Cartografía de invernaderos en Almería, Granada y Málaga. Año 2017. Octubre de 2017. Consejería de Agricultura, Pesca y Desarrollo Rural, Available online at: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Cartografia%20inv_AL_GR_MA_SEE.pdf.

Chevrier, J., Eskenazi, B., Holland, N., Bradman, A., Barr, D.B., 2008. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 168, 298–310.

Crofton, K.M., 2008. Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *Int. J. Androl.* 31, 209–223.

Docea, A.O., Gofita, E., Goumenou, M., Calina, D., Rogoveanu, O., Varut, M., Olaru, C., Kerasioti, E., Fountoucidou, P., Taitzoglou, I., Zlatian, O., Rakitskii, V.N., Hernandez, A.F., Kouretas, D., Tsatsakis, A., 2018. Six months exposure to a real life mixture of 13 chemicals' below individual NOAELs induced non monotonic sex-dependent biochemical and redox status changes in rats. *Food Chem. Toxicol.* 115, 470–481.

Docea, A.O., Goumenou, M., Calina, D., Arsene, A.L., Dragoi, C.M., Gofita, E., Pisoschi, C.G., Zlatian, O., Stivaktakis, P.D., Nikolouzakis, T.K., Kalogeraki, A., Izotov, B.N., Galateanu, B., Hudita, A., Calabrese, E.J., Tsatsakis, A., 2019. Adverse and hormetic effects in rats exposed for 12 months to low dose mixture of 13 chemicals: RLRS part III. *Toxicol. Lett.* 310, 70–91.

EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA J* 11 (7), 3293.

EFSA (European Food Safety Authority), Crivellente, F., Hart, A., Hernandez-Jerez, A.F., Hougaard Bennekou, S., Pedersen, R., Terron, A., Wolterink, G., Mohimont, L., 2019. Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the thyroid. *EFSA J* 17 (9), 48 5801.

Escribano-Serrano, J., Mancera-Romero, J., Santos-Sánchez, V., Payá-Giner, C., Méndez-Esteban, M.I., García-Bonilla, A., Márquez-Ferrando, M., Hormigo-Pozo, A., Michán-Doña, A., 2016. Prevalencia de Hipotiroidismo en Andalucía según el consumo de hormona tiroidea en 2014. *Rev Esp Salud Pública* 90, e1–e12.

Fortenberry, G.Z., Hu, H., Turyk, M., Barr, D.B., Meeker, J.D., 2012. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci. Total Environ.* 424, 351–355.

Freire, C., Lopez-Espinosa, M.J., Fernández, M., Molina-Molina, J.M., Prada, R., Olea, N., 2011. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci. Total Environ.* 409, 3281–3287.

Freire, C., Koifman, R.J., Sarcinelli, P., Rosa, A.C., Clapauch, R., Koifman, S., 2012. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro. *Brazil. Environ Res* 117, 68–74.

Freire, C., Koifman, R.J., Sarcinelli, P.N., Simões Rosa, A.C., Clapauch, R., Koifman, S., 2013. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ. Res.* 127, 7–15.

Garg, A., Vanderpump, M.P., 2013. Subclinical thyroid disease. *Br. Med. Bull.* 107, 101–116.

Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., Galofré, J.C., 2014. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 923–931.

Garry, V.F., Holland, S.E., Erickson, L.L., Burroughs, B.L., 2003. Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J. Toxicol Environ Health A* 66, 965–986.

Goldner, W.S., Sandler, D.P., Yu, F., Hoppin, J.A., Kamel, F., Levan, T.D., 2010. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 171, 455–464.

Goldner, W.S., Sandler, D.P., Yu, F., Shostrom, V., Hoppin, J.A., Kamel, F., LeVan, T.D., 2013. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study. *J. Occup. Environ. Med.* 55, 1171–1178.

Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller, R.T., 2015. EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr. Rev.* 36, E1–E150.

Herin, F., Boutet-Robinet, E., Levant, A., Dulaurent, S., Manika, M., Galatry-Bouju, F., Caron, P., Soulat, J.M., 2011. Thyroid function tests in persons with occupational exposure to fipronil. *Thyroid* 21, 701–706.

Hernández, A.F., Tsatsakis, A.M., 2017. Human exposure to chemical mixtures: challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk assessment. *Food Chem. Toxicol.* 103, 188–193.

Hernández-Mariano, J.Á., Torres-Sánchez, L., Bassol-Mayagoitia, S., Escamilla-Núñez, M.C., Cebrian, M.E., Villeda-Gutiérrez, É.A., López-Rodríguez, G., Félix-Arellano, E.E., Blanco-Muñoz, J., 2017. Effect of exposure to p,p'-DDE during the first half of pregnancy in the maternal thyroid profile of female residents in a Mexican floriculture area. *Environ. Res.* 156, 597–604.

Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A., Braverman, L.E., Serum, T.S.H., 2002. T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 489–499.

- Khan, D.A., Ahad, K., Ansari, W.M., Khan, H., 2013. Pesticide exposure and endocrine dysfunction in the cotton crop agricultural workers of southern Punjab. *Pakistan. Asia Pac J Public Health* 25, 181–191.
- Katsikantami, I., Colosio, C., Alegakis, A., Tzatzarakis, M.N., Vakonaki, E., Rizos, A.K., Sarigiannis, D.A., Tsatsakis, A.M., 2019. Estimation of daily intake and risk assessment of organophosphorus pesticides based on biomonitoring data - the internal exposure approach. *Food Chem. Toxicol.* 123, 57–71.
- Kostoff, R.N., Goumenou, M., Tsatsakis, A., 2018. The role of toxic stimuli combinations in determining safe exposure limits. *Toxicol. Rep.* 5, 1169–1172.
- Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., Gamboa, R., Bassol, S., Cebrian, M.E., 2010a. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 243, 19–26.
- Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., Gamboa, R., Gonzalez-Alzaga, B., Bassol, S., Cebrian, M.E., 2010b. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 249, 16–24.
- Langer, P., Tajtaková, M., Kocan, A., Vlcek, M., Petrik, J., Chovancova, J., Drobna, B., Jursa, S., Pavuk, M., Trnovec, T., Sebovkova, E., Klimes, I., 2006. Multiple organochlorine pollution and the thyroid. *Endocr. Regul.* 40, 46–52.
- Lerro, C.C., Beane Freeman, L.E., DellaValle, C.T., Kibriya, M.G., Aschebrook-Kilfoy, B., Jasmine, F., Koutros, S., Parks, C.G., Sandler, D.P., Alavanja, M.C.R., Hofmann, J.N., Ward, M.H., 2018. Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators. *Occup. Environ. Med.* 75, 79–89.
- Lí, C., Cheng, Y., Tang, Q., Lin, S., Li, Y., Hu, X., Nian, J., Gu, H., Lu, Y., Tang, H., Dai, S., Zhang, H., Jin, C., Zhang, H., Jin, Y., Jin, Y., 2014. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng. *China. Environ. Res* 129, 47–51.
- Lopez-Espinosa, M.J., Vizcaino, E., Murcia, M., Llop, S., Espada, M., Seco, V., Marco, A., Rebagliato, M., Grimalt, J.O., Ballester, F., 2009. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ. Res.* 109, 479–485.
- Maervoet, J., Vermeir, G., Covaci, A., Van Larebeke, N., Koppen, G., Schoeters, G., Nelen, V., Baeyens, W., Schepens, P., Viaene, M.K., 2007. Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ. Health Perspect.* 115, 1780–1786.
- Manfo, F.P., Moundipa, P.F., Déchard, H., Tchana, A.N., Nantia, E.A., Zobot, M.T., Pugeat, M., 2012. Effect of agropesticides use on male reproductive function: a study on farmers in Djutitsa (Cameroon). *Environ. Toxicol.* 27, 423–432.
- Medda, E., Santini, F., De Angelis, S., Franzellin, F., Fiumalbi, C., Perico, A., Gilardi, E., Mecchi, M.T., Marsili, A., Citroni, A., Leandri, A., Mantovani, A., Vitti, P., Olivieri, A., 2017. Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. *Environ. Res.* 154, 152–159.
- Meeker, J.D., Barr, D.B., Hauser, R., 2006. Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reprod. Toxicol.* 22, 437–442.
- Meeker, J.D., Altshul, L., Serum PCBs, Hauser R., 2007. p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environ. Res.* 104, 296–304.
- Meeker, J.D., Barr, D.B., Hauser, R., 2009. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod. Toxicol.* 27, 155–160.
- Miranda-Contreras, L., Gómez-Pérez, R., Rojas, G., Cruz, I., Berrueta, L., Salmen, S., Colmenares, M., Barreto, S., Balza, A., Zavala, L., Morales, Y., Molina, Y., Valeri, L., Contreras, C.A., Osuna, J.A., 2013. Occupational exposure to organophosphate and carbamate pesticides affects sperm chromatin integrity and reproductive hormone levels among Venezuelan farm workers. *J. Occup. Health* 55, 195–203.
- Mughal, B.B., Fini, J.B., Demeneix, B.A., 2018. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr. Connect.* 7, R160–R186.
- OPP (Office of the Pesticide Program), 2005. *Guidance for Thyroid Assays in Pregnant Animals, Fetuses and Postnatal Animals, and Adult Animals*. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-06/documents/thyroid_guidance_assay.pdf.
- Panganiban, L., Cortes-Maramba, N., Dioquino, C., Suplido, M.L., Ho, H., Francisco-Rivera, A., Manglicmot-Yabes, A., 2004. Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ. Health Perspect.* 112, 42–45.
- Parrón, T., Requena, M., Hernández, A.F., Alarcón, R., 2011. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56, 379–385.
- Pelletier, C., Doucet, E., Imbeault, P., Tremblay, A., 2002. Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum T3 concentration, and resting metabolic rate. *Toxicol. Sci.* 67, 46–51.
- Piccoli, C., Cremonese, C., Koifman, R.J., Koifman, S., Freire, C., 2016. Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil. *Environ. Res.* 151, 389–398.
- Rabobank RaboResearch Food & Agribusiness, *The World Vegetable Map Key global trends, 2018*. Available online at: <https://www.rabobank.com/en/raboworld/articles/the-world-vegetable-map.html><https://www.rabobank.com/en/images/rabobank-world-vegetable-map-2018.pdf>.
- Rathore, M., Bhatnagar, P., Mathur, D., Saxena, G.N., 2002. Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. *Sci. Total Environ.* 295, 207–215.
- RIVM, ICPS, ANSES, 2016. *Toxicological data collection and analysis to support grouping of pesticide active substances for cumulative risk assessment of effects on the nervous system, liver, adrenal, eye, reproduction and development and thyroid system*. EFSA Supporting Publication 2016: EN-999. 184. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-999>.
- Rylander, L., Wallin, E., Jönsson, B.A., Stridsberg, M., Erfurth, E.M., Hagmar, L., 2006. Associations between CB-153 and p,p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. *Chemosphere* 65, 375–381.
- Sala, M., Sunyer, J., Herrero, C., To-Figuera, J., Grimalt, J., 2001. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup. Environ. Med.* 58, 172–177.
- Schell, L.M., Gallo, M.V., Denham, M., Ravenscroft, J., DeCaprio, A.P., Carpenter, D.O., 2008. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ. Health Perspect.* 116, 806–813.
- Schell, L.M., Gallo, M.V., Ravenscroft, J., DeCaprio, A.P., 2009. Persistent organic pollutants and anti-thyroid peroxidase levels in Akwesasne Mohawk young adults. *Environ. Res.* 109, 86–92.
- Simescu, M., Podia Ignă, C., Nicolaescu, E., Ion, I., Ion, A.C., Carageorghopol, A., Neagu, C., Negru, M., Pribu, M., Kochanska-Dziurawicz, A., Stanjek-Cichoracka, A., 2014. Multiple pesticides exposure of greenhouse workers and thyroid parameters. *Int J Sus Dev Plann* 9, 15–28.
- Smith, D.M., 1984. Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 362–366.
- Shrestha, S., Parks, C.G., Goldner, W.S., Kamel, F., Umbach, D.M., Ward, M.H., Lerro, C.C., Koutros, S., Hofmann, J.N., Beane Freeman, L.E., Sandler, D.P., 2018. Pesticide use and incident hypothyroidism in pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ. Health Perspect.* 126, 97008.
- Steenland, K., Cedillo, L., Tucker, J., Hines, C., Sorensen, K., Deddens, J., Cruz, V., 1997. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebisdithiocarbamate (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ. Health Perspect.* 105, 1126–1130.
- Takser, L., Mergler, D., Baldwin, M., de Grosbois, S., Smargiassi, A., Lafond, J., 2005. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ. Health Perspect.* 113, 1039–1045.
- Taylor, P.N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J.H., Dayan, C.M., Okosieme, O.E., 2018. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14, 301–316.
- Toft, G., Flyvbjerg, A., Bonde, J.P., 2006. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ. Health* 5, 32.
- Tsatsakis, A.M., Docea, A.O., Tsitsimpikou, C., 2016. New challenges in risk assessment of chemicals when simulating real exposure scenarios; simultaneous multi-chemicals' low dose exposure. *Food Chem. Toxicol.* 96, 174–176.
- Tsatsakis, A.M., Kouretas, D., Tzatzarakis, M.N., Stivaktakis, P., Tsarouhas, K., Golokhvast, K.S., Rakitskii, V.N., Tutelyan, V.A., Hernandez, A.F., Rezaee, R., Chung, G., Fenga, C., Engin, A.B., Neagu, M., Arsene, A.L., Docea, A.O., Gofita, E., Calina, D., Taitzoglou, I., Liesivuori, J., Hayes, A.W., Gutnikov, S., Tsitsimpikou, C., 2017. Simulating real-life exposures to uncover possible risks to human health: a proposed consensus for a novel methodological approach. *Hum. Exp. Toxicol.* 36, 554–564.
- Tsatsakis, A.M., Vassilopoulou, L., Kovatsi, L., Tsitsimpikou, C., Karamanou, M., Leon, G., Liesivuori, J., Hayes, A.W., Spandidos, D.A., 2018. The dose response principle from philosophy to modern toxicology: the impact of ancient philosophy and medicine in modern toxicology science. *Toxicol. Rep.* 5, 1107–1113.
- Tsatsakis, A.M., Docea, A.O., Calina, D., Buga, A.M., Zlatian, O., Gutnikov, S., Kostoff, R.N., Aschner, M., 2019a. Hormetic neurobehavioral effects of low dose toxic chemical mixtures in real-life risk simulation (RLRS) in rats. *Food Chem. Toxicol.* 125, 141–149.
- Tsatsakis, A., Goumenou, M., Liesivuori, J., Dekant, W., Hernández, A.F., 2019b. *Toxicology for real-life risk simulation - Editorial preface to this special issue*. *Toxicol. Lett.* 309, 33–34.
- Turyk, M.E., Anderson, H.A., Freels, S., Chatterton Jr, R., Needham, L.L., Patterson Jr, D.G., Steenport, D.N., Knobeloch, L., Imm, P., Persky, V.W., 2006. Great Lakes Consortium. Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Great Lakes fish consumers and nonconsumers. *Environ. Res.* 102, 299–307.
- Turyk, M.E., Anderson, H.A., Persky, V.W., 2007. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environ. Health Perspect.* 115, 1197–1203.
- Valdés, S., Maldonado-Araque, C., Lago-Sampedro, A., Lillo, J.A., Garcia-Fuentes, E., Perez-Valero, V., Gutierrez-Repiso, C., Ocon-Sanchez, P., Goday, A., Urrutia, I., et al., 2017. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@bet.es study. *Thyroid* 27, 156–166.
- Vanderpump, M., Tunbridge, W., 2000. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman, L., Utiger, R. (Eds.), *The Thyroid*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 467–473.
- Wiersinga, W.M., 2016. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol. Metab.* 31, 213–222.
- Wohlfahrt-Veje, C., Main, K.M., Schmidt, I.M., Boas, M., Jensen, T.K., Grandjean, P., Skakkebaek, N.E., Andersen, H.R., 2011. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environ. Health* 10 (79).
- Zaidi, S.S., Bhatnagar, V.K., Gandhi, S.J., Shah, M.P., Kulkarni, P.K., Saiyed, H.N., 2000. Assessment of thyroid function in pesticide formulators. *Hum. Exp. Toxicol.* 19, 497–501.
- Zhang, J., Hisada, A., Yoshinaga, J., Shiraishi, H., Shimodaira, K., Okai, T., Noda, Y., Shirakawa, M., Kato, N., 2013. Exposure to pyrethroids insecticides and serum levels of thyroid-related measures in pregnant women. *Environ. Res.* 127, 16–21.
- Zhang, J., Yoshinaga, J., Hisada, A., Shiraishi, H., Shimodaira, K., Okai, T., Koyama, M., Watanabe, N., Suzuki, E., Shirakawa, M., Noda, Y., Komine, Y., Ariki, N., Kato, N., 2014. Prenatal pyrethroid insecticide exposure and thyroid hormone levels and birth sizes of neonates. *Sci. Total Environ.* 488–489, 275–279.

V Jornadas Internacionales de Graduados en Ciencias de la Salud

D^a. Antonia Pérez Galdeano y D. Pablo Román López
Directores de las
V Jornadas Internacionales de Graduados en Ciencias de la Salud

Organizadas por

Grupo de Investigación CTS-451 (Ciencias de la Salud)
Universidad de Almería

Certifican que:

**D. / Dña. López Villén, Antonia; Requena Mullor,
María del Mar; Navarro Mena, Ángeles.**

Han participado en las mismas, celebradas en la Universidad de Almería el día 13 de Julio de 2018, con la **Comunicación tipo Póster:**

Asociación entre la exposición medioambiental a plaguicidas y enfermedades tiroideas.

Y para que conste donde proceda, se firma y sella el presente en Almería, a 13 de Julio de 2018.



Antonia Pérez Galdeano
Directora

Pablo Román López
Director



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

IV Jornada de Prevención de Riesgos Laborales

El Rector de la Universidad de Almería otorga el presente Diploma acreditativo a:

D^a Antonia López Villén con DNI: 26049482-G

Al obtener el **1º Premio en la modalidad 3 (Inscritos en la IV Jornada de Prevención)** al póster:

“Exposición ocupacional a plaguicidas y enfermedades tiroideas”

Almería, 24 de abril del 2019

El Rector




Carmelo Rodríguez Torreblanca