

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA Y
CIENCIAS DE LA SALUD**



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

Autora:

Antonia López Villén

Tutores:

Raquel Alarcón Rodríguez

Tesifón Parrón Carreño

Julio 2018

Universidad de Almería

INDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Materiales y Métodos	7
3.1. Diseño:	7
3.2. Criterios de selección de las áreas de estudio:	7
3.3. Población de estudio y Enfermedades tiroideas:	8
3.4. Análisis Estadístico:	9
4. Resultados	10
Tabla 1: Comparación de la edad media por áreas geográficas estudiadas (alta y baja exposición).	13
Tabla 2: Distribución de la población de estudio (prevalencia por 1000 habitantes) como un todo y estratificado por las áreas estudiadas (alta y baja exposición a plaguicidas).....	14
Tabla 3: Prevalencia (tasa por 1000 habitantes), odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (95% IC) para alteraciones tiroideas en la población viviendo en áreas de alta exposición a pesticidas en comparación con áreas de baja exposición.....	15
Tabla 4: Análisis de regresión logística Análisis de regression logística multiple por pasos para las alteraciones tiroideas ajustadas por exposición a pesticidas, género y edad.....	16
5. Discusión	17
5.1.- Químicos disruptores endocrinos y glándula tiroides:	18
5.2.- Alteraciones tiroideas:	21
5.3.- Tasas de enfermedades tiroideas en áreas de exposición a plaguicidas versus áreas de no exposición:	23
5.4.- Limitaciones y fortalezas:	26
6. Conclusiones.	27
7. Bibliografía.	28

1. Resumen

La asociación entre la exposición continuada a determinados plaguicidas a nivel ambiental y una tasa elevada de patologías asociadas son cada vez más prevalentes. 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 a plaguicidas. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles entre la población que residía en varios distritos de salud del sureste español, clasificándolos en áreas de alta y baja exposición ambiental a plaguicidas. La población de estudio contó con 79431 casos (pacientes diagnosticados de patología tiroidea) y 1484257 controles. 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 uso de plaguicidas en relación con aquellos con menor uso de plaguicidas. En conclusión, los resultados de nuestro estudio sugieren la existencia de una posible asociación entre la exposición a ambiental a plaguicidas y las enfermedades de la glándula tiroides.

Palabras Clave: environmental exposure; pesticides; thyroid disruption; goiter, thyrotoxicosis, hypothyroidism, thyroiditis

2. Introducción

Actualmente los trastornos tiroideos son causas de morbilidad y discapacidad en las personas a nivel mundial. Dentro de los trastornos del metabolismo del tiroides, más frecuentes se encuentran: hipotiroidismo, tiroiditis, bocio difuso tóxico o enfermedad de Graves Basedow, bocio nodular tóxico o enfermedad de Plummer, bocio multinodular tóxico, tumores tiroideos, y el hipertiroidismo [1-3].

La identificación de factores de riesgo modificables para la enfermedad tiroidea es importante, dado que aproximadamente el 5%- 9% de los adultos tienen enfermedad tiroidea subclínica y 0.8%-7.5% tienen enfermedad tiroidea clínica [4-6]. La enfermedad tiroidea subclínica se define por los niveles anormales de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y por los niveles normales de T4 y T3, mientras que las personas con enfermedad tiroidea clínica tienen niveles séricos anormales de TSH, T4 y T3.

Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad tiroidea incluyen autoinmunidad, exposición de la zona de cabeza y cuello a irradiación externa, un defecto biosintético en la organización del yodo, resección de la glándula tiroides por tumor y uso de ciertos medicamentos [7]. Otros factores asociados con un mayor riesgo de enfermedad tiroidea incluyen el sexo femenino, el aumento de la edad y la deficiencia de yodo [8, 9].

A lo largo de los últimos años, se han publicado trabajos que señalan a 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 tiroidea de yodo, interferencia en el receptor de hormona tiroidea, unión a proteínas transportadoras, interferencia con desyodasasyodotironina, aumento del aclaramiento de las hormonas tiroideas, interferencia con la absorción celular de las hormonas tiroideas e interferencia con la expresión del gen de la hormona tiroidea [10-14]. Los estudios en animales han demostrado que la exposición a diclorodifeniltricloroetano (DDT), amitrole

y productos químicos de la familia de los tiocarbamatos puede servir como bociógenos y puede causar una disminución total de los niveles de T4, T4 libre, T3 total y T3 libre, así como aumento de los niveles de TSH [10].

Más de 100 plaguicidas han sido reconocidos por sus propiedades de alteración endocrina [15]. Los pesticidas no persistentes como los organofosfatos, los ditiocarbamatos y los piretroides pueden interferir con la función tiroidea como lo sugieren los estudios en animales, sin embargo, la influencia de la exposición crónica a estos compuestos sobre las funciones tiroideas en humanos aún no se ha determinado [13].

Se encontró que los aplicadores de herbicidas y fungicidas en el Valle del Río Rojo en el noroeste de Minnesota tenían una tasa más alta de hipotiroidismo subclínico (definido como $TSH > 4.5 \text{ mUI / L}$), con respecto a la población general (3.4% versus 1%) [16], y se asociaron cambios significativos en los niveles de TSH con el uso estacional de fungicidas [16].

Otro estudio que evaluó la función tiroidea en trabajadores de invernadero daneses expuestos a pesticidas, mostró 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 [17]. Los trabajadores del invernadero daneses estuvieron expuestos a aproximadamente 60 productos químicos, una combinación de insecticidas, fungicidas y reguladores del crecimiento; sin embargo, los productos químicos más utilizados fueron primicarb (87% de los trabajadores), benomilo e iprodiona (ambos 53%), cloromequat (77%) y daminozida (57%).

Otros estudios han demostrado que las mujeres mayores (>60 años) con exposición ambiental a los organoclorados, bifenilopoliclorados (PCB) y dibenzo-p-dioxinas policloradas (DDPCs) han disminuido los niveles de T4 en comparación con la población general sin enfermedad tiroidea [18], y también se ha informado de poblaciones altamente

expuestas a bifenilopoliclorados tiene alteraciones de la hormona tiroidea, cambio en el volumen de la tiroides y anticuerpos tiroideos elevados [19-22].

Los N-metilcarbamatos (NMC), piretroides (PYR), ditiocarbamatos, neonicotinoides y organofosforados (OP) son los pesticidas más comúnmente utilizados en los invernaderos, ampliamente distribuidos en Andalucía (sureste español) para la producción intensiva de hortalizas [23], siendo Almería la primera provincia andaluza donde la mayoría de los pesticidas se utilizan, casi el 24% [24].

En la actualidad, la evidencia disponible sugiere que el uso de estas sustancias químicas altera la tiroides. Aunque el uso de ciertos productos químicos persistentes han sido prohibidos en muchos países durante mucho 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 [25].

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

3. Materiales y Métodos

3.1. Diseño:

Se realizó un estudio de casos y controles en áreas seleccionadas del Sur de España, 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.

3.2. Criterios de selección de las áreas de estudio:

Los distritos de salud seleccionados en Andalucía se dividieron en dos grupos con la finalidad de establecer la exposición, para ello se utilizaron criterios de uso de plaguicidas por la característica predominante de su tipo de agricultura. Las áreas de alto uso de plaguicidas, con un gasto de 14,002.10 Tm (91.4%) se clasificaron como alta exposición, ocupando el 93.2% de la superficie total de invernaderos en Andalucía. Por el contrario, las áreas de bajo uso de plaguicidas, con un gasto de 1,305.7 Tm, (8.6%), se clasificaron como baja exposición, ocupando tan solo el 6.8% de la superficie total de invernaderos en Andalucía.

Las áreas de alta exposición incluyeron 4 distritos de salud: Oeste almeriense (Distrito Poniente), centro de Almería (Distrito Almería Centro), Sur de Granada y la línea de costa de Huelva, mientras que el área de baja exposición incluía los distritos de salud de: Axarquía (Málaga), la línea costera de Jerez (Cádiz), el Este de Almería (Distrito Levante), Noreste de Jaén, Córdoba Norte y Sevilla Norte.

Las principales clases químicas de insecticidas utilizados 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), anilino-pirimidinas (ciprodinil, mepanipirim, pirimetanil), sales de cobre (oxicloruro de cobre) y otros (fenilpirrol, tiofanato de metilo), fluopicolide, chlorthalonil, propamocarb, dimethomorph, azoxystrobin).

3.3. Población de estudio y Enfermedades tiroideas:

La población de estudio estaba constituida por 79.431 casos diagnosticados de patología de la glándula tiroidea (39110 casos de las áreas de alto uso de plaguicidas y 40321 casos de las áreas de bajo uso de plaguicidas), y 1484257 controles, sin patología tiroidea (645202 controles de las áreas de alto uso de plaguicidas y 839055 controles de las áreas de bajo uso de plaguicidas).

Los casos fueron recogidos del registro computarizado del Servicio Sanitario público de Andalucía, referido como Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), a lo largo de un periodo de 17 años. El CMBD recoge la información del alta hospitalaria pública, incluidos los datos clínicos codificados de los pacientes hospitalizados. El CMBD se registra cuando un paciente es dado de alta del hospital después de pasar ingresado al menos una noche o más. La principal causa de ingreso (diagnóstico principal) y otros diagnósticos médicos secundarios se registran de forma rutinaria en el CMBD, así como la edad, el sexo y el lugar de residencia también son registrados. 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 (240.0, 242-246): BOCIO (240.9, 242.0-242.3, 246.1); TIROTOXICOSIS (242.4, 242.8-242.9); HIPOTIROIDISMO (243.0-244.1-244.3, 244,8-244.9); TIROIDITIS (245.0, 245.1, 245.3,245.4,245.8, 245.9).

El grupo control fue seleccionado de la población general, que residía en el mismo distrito de salud, apareados por edad y sexo y que no tenían síntomas ni diagnóstico de enfermedad de la glándula tiroides. Los controles fueron recogidos del censo de 2006, que se corresponden con la mitad del periodo de estudio.).

3.4. 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 (Odds Ratio-OR- con su correspondiente intervalo de confianza-IC- al 95%). En el análisis bivariante, 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, género 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.

4. Resultados

La población de estudio estaba constituida por 1.563.688 personas, residentes en las áreas de estudio, de las que 79.431 individuos habían sido diagnosticados de patologías del tiroides desde enero de 1998 hasta diciembre de 2015. Del total de los individuos con alteraciones tiroideas, 39110 personas pertenecían a áreas de elevado uso de plaguicidas y 40321 personas vivían en áreas de bajo uso de plaguicidas.

La media de edad de los individuos diagnosticados de patología tiroidea en las áreas de alto uso de plaguicidas fue de 58.74 (17.90) años y en las áreas de bajo uso de plaguicidas la edad media fue de 58.85 (17.94) años, no observándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1). La edad promedio de la población control de las áreas de alta exposición fue muy similar con las áreas de baja exposición (57.30 ± 19.08 años frente a 57.60 ± 18.33 años, $p > 0.05$).

Las tendencias de las tasas de prevalencia ajustadas por 1000 habitantes para las patologías tiroideas, estratificadas por las áreas de estudio (alta y baja exposición a plaguicidas), a lo largo de los 17 años de estudio (1998-2015) pueden observarse en la Tabla 2.

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 3).

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 3 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).

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.

La Tabla 4 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 1: Comparación de la edad media por áreas geográficas estudiadas (alta y baja exposición).

Alteraciones Tiroides	Exposición	Edad (Media (SD))	p-valor
Bocio	Alta Exposición	56.15(18.37)	>0.05*
	Baja Exposición	56.34(17.86)	
Tirotoxicosis	Alta Exposición	60.05(17.94)	>0.05*
	Baja Exposición	59.48(18.45)	
Hipotiroidismo	Alta Exposición	59.24(17.70)	>0.05*
	Baja Exposición	59.73(17.79)	
Tiroiditis	Alta Exposición	52.24(16.93)	>0.05*
	Baja Exposición	52.16(15.81)	
Total	Alta Exposición	58.74(17.90)	>0.05*
	Baja Exposición	58.85(17.94)	

*U the Mann Whitney test

Tabla 2: Distribución de la población de estudio (prevalencia por 1000 habitantes) como un todo y estratificado por las áreas estudiadas (alta y baja exposición a 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

Tabla 3: Prevalencia (tasa por 1000 habitantes), odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (95% IC) para alteraciones tiroideas en la población viviendo en áreas de alta exposición a pesticidas en comparación con áreas de baja exposición.

Alteraciones Tiroides	Alta Exposición			Baja Exposición			ORc (95% IC)			p-valor*		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total
Bocio	2.84	17.95	9.79	3.36	17.07	9.76	0.94 (0.87-1.02)	1.02 (1.02-1.03)	1.01 (1.02-1.03)	0.18	0.001	0.001
Tirotoxicosis	3.39	11.33	7.29	2.84	8.95	5.92	1.33 (1.23-1.44)	1.35 (1.32-1.37)	1.35 (1.30-1.41)	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	0.46	0.66 (0.46-0.94)	1.31 (1.13-1.53)	1.26 (1.01-1.34)	0.02	0.001	0.03

*p-valor obtenido a partir de Chi cuadrado de Pearson

Tabla 4: Análisis de regresión logística Análisis de regression logística multiple por pasos para las alteraciones tiroideas ajustadas por exposición a pesticidas, género y edad..

Alteraciones tiroideas	Factor de Riesgo	OR*	95% IC	p-valor
Bocio	Exposición	1.05	1.02-1.09	<0.001
	Sexo	4.45	4.26-4.64	<0.001
	Edad	1.02	1.01-1.02	<0.001
Tirotoxicosis	Exposición	1.45	1.40-1.51	<0.001
	Sexo	2.57	2.46-2.66	<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, género (1:femenino; 0: masculino), exposición ambiental a pesticidas (1: áreas de alto uso de pesticidas; 0: áreas de bajo uso de pesticidas).

5. Discusión

El presente estudio se llevó a cabo para determinar si residir en áreas con alto nivel de uso de plaguicidas se asociaba con enfermedades tiroideas. Hasta donde sabemos, la influencia de la exposición crónica a estos compuestos sobre las funciones tiroideas en humanos aún no se ha determinado, esto se debe al escenario de exposición, a la gran variedad de productos químicos en dosis bajas y la gran variación fisiológica en los niveles de hormona tiroidea entre individuos. [26]

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 [26-28, 29, 30]

En las últimas dos décadas, un conjunto de estudios ha demostrado que una amplia gama de productos químicos son potenciales disruptores endocrinos (DE) pudiendo interferir con la función tiroidea. [31-33] Entre los DE, los plaguicidas son especialmente preocupantes debido a la amplia utilización a nivel mundial, [34] dando lugar a una exposición generalizada a través del entorno de trabajo, residuos presentes en alimentos [35] y vivienda cercana a áreas agrícolas. [36] 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 enriquece cada año. [37]

Las buenas condiciones climáticas en Andalucía hacen posible varias plantaciones al año, con el consiguiente uso de plaguicidas, para evitar posibles plagas y para mejorar la productividad. En consecuencia, además de los agricultores, la población general también presenta exposición a estos compuestos. Una estimación cuantitativa para la exposición

a plaguicidas muestra claramente que el uso promedio de Áreas de alta exposición es, casi el triple que el estimado para las zonas de baja exposición.

5.1.- Químicos disruptores endocrinos y glándula tiroides:

Las hormonas tiroideas son cruciales en la fisiología cerebral. Si bien, un déficit en la ingesta 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. [38] Los químicos disruptores endocrinos (EDC) interfieren, temporal o permanentemente, con la actividad hormonal en el sistema endocrino uniéndose a receptores hormonales y modificando la expresión génica. [38]

Los bisfenilos policlorados y dibenzodioxinas policloradas (PCDD), contaminantes orgánicos persistentes que, aunque en la actualidad se encuentra prohibidos, están presentes en varios productos fabricados, [39] interfieren con la función tiroidea mostrando asociaciones positivas con la hormona estimulante del tiroides (TSH) y asociación negativa con las hormonas T3 y T4. [40]

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. [38] Estudios en humanos confirman alteración tiroidea demostrando que los PBDE a dosis altas se unen a los receptores y suprimen la acción de la T3, [41] y asociación inversa entre exposición a PBDE y hormonas tiroideas. [42,43]

Los simportadores del yoduro de sodio (SIN) como el perclorato, el tiocianato y el nitrato, inhiben de forma competitiva los SIN, responsables de la absorción de yodo en el tiroides, interfiriendo con la captación de yodo y afectando a la producción y biodisponibilidad de hormonas tiroideas [44]. Los individuos estamos expuestos a los SIN a través de alimentos y del humo de cigarrillos y se ha asociado con bajo coeficiente intelectual en niños expuestos durante el primer trimestre de embarazo. [45]

Los bisfenoles, como el bisfenol A (BPA), se usan en la producción de latas de aluminio, plásticos, recibos de papel térmico y envases de alimentos. Se detecta en más del 90% de las muestras de orina [46]. 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 [46-48]. Estudios transversales han demostrado que niveles elevados de BPA en orina se asocian con una disminución de TSH y T4 séricas [49,50].

Los ftalatos se encuentran en productos de plástico y de consumo como cosméticos, detergentes y adhesivos. Estudios transversales han asociado los ftalatos inversamente con niveles de T4 en suero [49,51,52] y de forma directa [49,51] o inversa con los niveles de TSH [52,53].

Las personas están ampliamente expuestas a los pesticidas. 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 tiroides y sobre la transmisión de hormona tiroidea. [54]

Los resultados de este estudio indican que la prevalencia y el riesgo de enfermedad de la glándula tiroides son mayores en poblaciones que viven en áreas de alto uso de pesticidas en comparación con los de bajo uso de plaguicidas (Tabla 3). Los análisis de regresión

logística múltiple mostrados en la Tabla 4, confirman los resultados obtenidos en el análisis bivariado.

La prevalencia general de alteraciones tiroideas observado en nuestro estudio resulta más alta que lo descrito 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%. [27,28,55]

En cuanto al sexo y la edad, es más frecuente en mujeres, especialmente en torno a los 60 años de edad. [27,28,55] En contraposición, Piccoli et al, mostraron que la exposición ocupacional durante toda la vida a fungicidas y herbicidas se asoció con mayor TSH y menor T4 en hombres, no observándose alteración hormonal en mujeres [29]. Hay estudios que han medido los parámetros tiroideos en agricultores en diferentes temporadas de uso de pesticidas [29, 56, 57], coincidiendo en que en temporada de alto uso de pesticidas los niveles de TSH se encuentran más elevados que en temporada de bajo uso (hasta 2.4 veces más altos) y en trabajadores de edades entre 26-50 años [29,56]. También se han asociado los años de dedicación a la agricultura sobre alteración tiroidea causada por plaguicidas, Piccoli et al, encontraron que agricultores dedicados de 1 a 10 años tenían niveles de TSH un 90% más altos que los que trabajadores con una antigüedad inferior a un año. No obstante, aunque la exposición de por vida 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 [29]. 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 [57].

Los datos actuales sugieren que la exposición laboral (tanto crónica como reciente) a pesticidas, pueden afectar la función del tiroides, causando disminución de hormonas tiroideas circulantes y como consecuencia, un aumento en la TSH [29]. 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 [29,58]. Sin embargo, los efectos de la intoxicación aguda por plaguicidas sobre la glándula tiroides son poco conocidos, aunque algunos estudios, han informado de alteraciones tiroideas por envenenamiento agudo con plaguicidas organofosforados y carbamatos [59], fungicidas de ditiocarbamato y herbicidas [29].

Todavía no se sabe bien si los efectos químicos que alteran la glándula tiroidea son transitorios o sostenidos, pero los hallazgos actuales sugieren que los cambios en la hormona tiroidea inducidos por los pesticidas pueden ser permanentes o reversibles [29].

Los agricultores generalmente usan más de un pesticida, por lo tanto, es difícil determinar qué sustancias químicas son responsables del efecto disruptor endocrino, ni podemos excluir la posibilidad de que asociaciones o interacciones entre pesticidas, pueden actuar como agonista o antagonista en la función tiroidea.

5.2.- Alteraciones tiroideas:

Dentro de las alteraciones tiroideas más frecuentes destacan: Hipotiroidismo, Bocio, Tirotoxicosis y Tiroiditis.

El hipotiroidismo subclínico se define como una concentración de TSH sérica por encima del límite superior definido del rango de referencia cuando la concentración de T4 libre de suero se encuentra dentro de su rango de referencia. Algunos investigadores sugieren que el límite superior de la concentración sérica de TSH en suero debe ser de 2.5 mUI /l.

Por otra parte, el hipotiroidismo clínico generalmente se define como una concentración sérica baja de T4 con concentración sérica de TSH elevada [60]. Nuestros resultados mostraron asociación positiva entre hipotiroidismo y una alta exposición ambiental a plaguicidas; Lerro et al, plasmaron una asociación positiva entre una mayor exposición a insecticidas, como el aldrin, y al herbicida pendimethain, con hipotiroidismo subclínico, mayor TSH y menor T4. [58] En 2014, Yaglova y Yaglov estudiaron el efecto de dosis bajas de DDT sobre el tiroides en ratas, encontrando que a las 6 semanas de exposición presentaban concentraciones elevadas de T3 y un nivel reducido de TSH, mostrando tras una exposición más prolongada la reducción de la producción de hormonas tiroideas. Los parámetros tiroideos observados durante el tratamiento con DDT a dosis bajas, fue similar a los cambios producidos por la deficiencia de yodo [61]. Los resultados obtenidos por Medda et al [31], encontraron niveles séricos de T3 y T4 más bajos en trabajadores expuestos a Mancozeb en un área caracterizada por un déficit de yodo; sin embargo, no observaron aumento en los niveles de TSH.

El bocio se define como un aumento de la glándula tiroides. Se conoce que ciertas sustancias naturales como las isoflavonas y fármacos pueden causar bocio y otras disfunciones tiroideas, [62, 63] pero también se ha evaluado el potencial tirotóxico de contaminantes ambientales, entre ellos plaguicidas y compuestos industriales. Los pesticidas y otros químicos disminuyen la vida media de T4 en suero y como consecuencia de ello, el tiroides aumenta la producción de hormonas tiroideas para compensar su deficiencia, pudiendo resultar en bocio o hipotiroidismo.[62,63]

Aunque los factores genéticos contribuyen en torno al 70-80% en la patogénesis de la enfermedad autoinmune tiroidea, aproximadamente el 20-30% restante se corresponde con factores ambientales como fumar, déficit de minerales y vitaminas, infecciones y

estrés [63]. Entre las enfermedades autoinmunes tiroideas se encuentran la tirotoxicosis o Enfermedad de Graves y la Tiroiditis de Hashimoto [63].

Palmezano Diaz et al, realizaron una clasificación de enfermedades autoinmunes basadas en la literatura para conocer la distribución de las mismas en Colombia. Dentro de las enfermedades autoinmunes, las relacionadas con el tiroides representaban el 24% (Enfermedad de Graves Basedow con un 18% y la tiroiditis de Hashimoto con un 6,1%), ocupando la segunda posición tras la piel, de enfermedades autoinmunes órgano-específicas [64].

5.3.- Tasas de enfermedades tiroideas en áreas de exposición a plaguicidas versus áreas de no exposición:

No se han publicado datos a nivel nacional que revelen la prevalencia de disfunciones tiroideas en España. Nuestros resultados muestran una tasa de prevalencia de 49.07 disfunciones tiroideas ajustadas por 1000 habitantes en Andalucía.

En 2014, se realizó un estudio descriptivo de la prevalencia de hipotiroidismo en Andalucía según 321.364 pacientes que consumieron levotiroxina. Esto coloca la prevalencia regional de hipotiroidismo tratado en el 3,95% (IC95%: 3,94-3,96). 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). [65] Al estratificarse por provincias, Granada es donde mayor prevalencia de hipotiroidismo hay, 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% (RV: 1,2) [65]

Otros estudios, como el realizado por la Asociación Española de Cáncer de Tiroides, fijan este dato en torno al 11% de prevalencia media en europeos con enfermedad tiroidea, anunciando además que un 6,71% de los individuos con dicha alteración no están diagnosticados. [66] En un trabajo realizado en la comunidad de Cataluña, la prevalencia de hipotiroidismo fue del 3,8%, la de hipertiroidismo del 1,5% y un 5,3% de hipotiroidismo no diagnosticado. [67]

Un metaanálisis sobre disfunción tiroidea en Europa en 2013, mostró que la prevalencia de disfunciones tiroideas era del 3.82% (IC 95% de 3.77-3.86). Entre ellas, la prevalencia media de hipotiroidismo e hipertiroidismo es de 3,05% y 0.75% respectivamente en los europeos. Asimismo, obtuvieron una incidencia de total de 259.10 por 100.000 habitantes y año (IC del 95%, 254.4-263.9), con tasas de incidencia de hipotiroidismo de 226,2 por 100.000 y por año (IC del 95%, 222,3-230,2) y de hipertiroidismo de 51.04 por 100 000 por año (IC 95%, 49.23-52.88). [68]

En el estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) con una muestra representativa de 17.353 norteamericanos, el 4,6% de la población padece hipotiroidismo (0.3% manifiesto y 4.3% subclínico) y un 1,3% hipertiroidismo (0,5% manifiesto y 0.7% subclínico).[69] Otros estudios como el de Martínez L, halló una prevalencia del 1,89% de disfunciones tiroideas en la población general de Paraguay [70]. 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. [71] Seo GH, informaron sobre una prevalencia del 1,43% de personas con hipotiroidismo y un 0,34% de hipertiroidismo. [72,73] Finalmente, la prevalencia de disfunciones tiroideas en adultos japoneses fue de casi el 10%, siendo más alta que en Europa y teniendo como principal

causa el hipotiroidismo subclínico con un 5.8% y seguido del hipertiroidismo subclínico con un 2.1%. [74]

La edad de nuestros sujetos de estudio con enfermedades tiroideas era de 58.80 años, estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios [27-29] mostrando la mayor prevalencia en torno a los 60 años de edad. Monárrez Treviño et al, muestra que las enfermedades tiroideas en la ciudad de Chihuahua son más frecuentes 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 aumentó 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 [65]. 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 [67,70,71,75] donde muestran que el porcentaje de afecciones tiroideas en mujeres supone valores por encima del 56%. Según el metaanálisis sobre disfunción tiroidea La prevalencia de hipotiroidismo total, abierto 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 tasa de incidencia de hipotiroidismo fue 369,96 por 100 000 y 72,48 por 100 000 para mujeres y hombres, respectivamente. La tasa de incidencia de hipertiroidismo fue de 82.47 por 100 000 y 16,24 por 100 000 para mujeres y hombres, respectivamente. [68] En Andalucía, el hipotiroidismo tratado era notablemente más común en las mujeres 6,41% (IC95% 6,40-6,42) que en los hombres 1,41% (IC95%: 1,40-1,42) ($p < 0,001$) con una razón de

prevalencias (RP) de 4,5. Según este estudio, la prevalencia de hipotiroidismo tratado en mujeres 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). [65] En contraposición, Piccoli et al, mostraron que la exposición ocupacional durante toda la vida a fungicidas y herbicidas se asoció con mayor TSH y menor T4 en hombres, no observándose alteración hormonal en mujeres. [29]

5.4.- Limitaciones y fortalezas:

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 estos criterios agronómicos cuantitativos, se posibilitó un acercamiento a probabilidad de riesgo mediante el estimador de riesgo OR.

No obstante, como fortalezas del estudio, nos proporciona una idea de la relación entre las enfermedades de la glándula tiroides y la exposición a plaguicidas a nivel ambiental, puesto que los resultados sugieren que el hecho de estar altamente expuestos a plaguicidas aumenta la probabilidad de presentar una alteración tiroidea.

6. Conclusiones.

Los resultados de nuestro estudio denotan una elevada prevalencia de alteraciones tiroideas, especialmente de hipotiroidismo y tirotoxicosis en la población adulta, encontrándose un elevado predominio en mujeres e incrementándose con la edad.

Pensamos que puede ser el inicio de investigaciones futuras sobre esta posible asociación, ya que los resultados obtenidos indican una mayor prevalencia y un mayor riesgo de padecer enfermedades de la glándula tiroides en poblaciones que viven altamente expuestas a plaguicidas.

7. Bibliografía.

- [1] S. Rezaeian, A. Moghimbeigi, N. Esmailnasab, Gender differences in risk factors of congenital hypothyroidism: an interaction hypothesis examination, *Int. J. Endocrinol. Metab.* 12(2): 13946 (2014).
- [2] T. Vadiveloo, et al., Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS), *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98(3):1147-1153, (2013)
- [3] N. Aggarwal, S. Razvi, Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature, *J. Thyroid. Res.* (2013).
- [4] GJ. Canaris, et al., The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 160(4):526–534, (2000)
- [5] JG. Hollowell. et al., 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, (2002)
- [6] M. Vanderpump, W. Tunbridge, The epidemiology of thyroid disease, in: L. Braverman, R. Utiger, (Eds.), *The Thyroid*. 8th ed., Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 467– 473, (2000).
- [7] Baskin HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 8(6):457–469, (2002)

- [8] F. Delange, Endemic cretinism, in: L. Braverman, R. Utiger, (Eds), *The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 743–754, (2000)
- [9] P. Singer, Primary hypothyroidism due to other causes, in: L. Braverman, R. Utiger, (Eds), *The Thyroid*, 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 755–761, (2000)
- [10] M. Boas, et al., Environmental chemicals and thyroid function, *Eur. J. Endocrinol.* 154(5):599–611, (2006)
- [11] VN. Rakitsky, VA. Koblyakov, VS. Turusov, Nongenotoxic (epigenetic) carcinogens: pesticides as an example. A critical review, *Teratog. Carcinog, Mutagen.* 20(4):229–240, (2000)
- [12] RT. Zoeller, Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences, *Thyroid.* 17(9):811–817, (2007)
- [13] E. Campos, C. Freire, Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence, *Int J Hyg Environ Health.* 219 (6):481-97, (2016)
- [14] JD. Meeker, DB. Barr, R. Hauser, Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age, *Reprod. Toxicol.* 22:437–442, (2006)
- [15] Pesticide Action Network UK, *A Catalogue of Lists of Pesticides Identifying Those Associated with Particularly Harmful Health or Environmental Impacts*, 3th ed. [Internet], (2009) (accessed 29 January 2018). Disponible en; www.pan-uk.org/archive/PDFs/List%20of%20Lists_2009.%20pdf
- [16] VF. Garry, Biomarkers of thyroid function, genotoxicity and agricultural fungicide use, *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 19 (3) (2005)
- [17] G. Toft, A. Flyvbjerg, JP. Bonde, Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ. Health.* 5, 32, (2006)
- [18] ME. Turyk, HA. Anderson, VW. Persky, Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults, *Environ. Health. Perspect.* 115(8): 1197–1203, (2007)

- [19] AK. Bahn, et al., Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls, *N. Engl. J. Med.*, 302 (1): 31–33, (1980)
- [20] P. Langer, et al., Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution, *J. Occup. Environ. Med.* 45 (5):526–532, (2003)
- [21] P. Langer, et al, Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls, *Eur. J. Endocrinol.* 139 (4):402–409, (1998)
- [22] P. Langer, et al., Multiple organochlorine pollution and the thyroid, *Endocr. Regul.* 40 (2):46–52, (2006)
- [23] AF. Hernández, et al., Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in green house workers with long term pesticide exposure, *Hum. Exp. Toxicol.* 22 (11) 565-574, (2003)
- [24] T. Parrón, et., Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems, *Toxicol. Lett.* 230 (2):157–165, (2014)
- [25] T. Parrón, et al., Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 256 (3):379–385, (2011)
- [26] Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. [consultado el 12 May 18];8, 50. (2016). Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00050/full>
- [27] Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Main, K.M.. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol.* 355, 240-228, (2012).
- [28] Crofton, K.M.. Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *Int. J. Androl.* 31, 209–223, (2008).
- [29] Piccoli C, Cremonese C, Koifman RJ, Koifman S, Freire C. Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil. *Environ Res.* 151, 389-398, (2016)

- [30] Navarro-Martín, L., Lanctôt, C., Jackman, P., et al. Effects of glyphosate-based herbicides on survival, development, growth and sex ratios of Wood frogs (*Lithobates sylvaticus*) tadpoles. I: chronic laboratory exposures to VisionMaxs. *Aquat. Toxicology*; 154, 278–290, (2014)
- [31] Medda E, Santini F, De Angelis S et al. Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. *Environ Res.* 154, 152-159, (2017).
- [32] De Angelis S, Pricci F, Franzellin F, Olivieri A. Effects of environmental chemicals on thyroid function. In: Marino M, Mita DG, ed. *The endocrine disruptors Trivandrum Kelara: Transworld Research Network*; p.53-66, (2007).
- [33] Boas, M., Main, K.M., Feldt-Rasmussen, U. Environmental chemicals and function: an update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 16, 385–391, (2009).
- [34] EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). [Internet] Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA J.* 11 (3293), 1–131. [Consultado el 8 Marzo 18] (2013). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2903/>
- [35] Mantovani, A. Endocrine Disruptors and the safety of food chains. *Horm. Res. Paediatr.* 86(4), 279-288, (2016).
- [36] Fantke, P., Charles, R., de Alencastro, L.F., Friedrich, R., Jolliet, O. Plant uptake of pesticides and human health: dynamic modelling of residues in wheat and ingestion intake. *Chemosphere* 85, 1639–1647, (2011)
- [37] Brucker-Davis F, Hiéronimus S, Fénelon P. [Thyroid and the environment]. *Presse Med.* 45(1):78-87, (2016).
- [38] Ghassabian A, Trasande L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the effect of endocrine-Disrupting Chemicals on Child neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 9, 1-8, (2018)

- [39] Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol.* 14(4):287–8, (2013).
- [40] Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Stridsberg M, Hanberg A, Larsson SC, et al. Maternal body burdens of PCDD/Fs and PBDEs are associated with maternal serum levels of thyroid hormones in early pregnancy: a cross-sectional study. *Environ Health.* 15, 55, (2016).
- [41] Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, et al. 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 Sci.* 76(14), 1589–601, (2005).
- [42] Zhou T, Ross DG, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Sci.* 61(1), 76–82, (2001).
- [43] Marteinson SC, Palace V, Letcher RJ, Fernie KJ. 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. *Environ Res.* 154, 389–97, (2017).
- [44] Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 21(5), 372–6, (2014).
- [45] Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(11), 4291–8, (2014).

- [46] Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect.* 113(4), 391–5, (2005).
- [47] Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology.* 146(2), 607–12, (2005).
- [48] Lee S, Kim C, Youn H, Choi K. Thyroid hormone disrupting potentials of bisphenol A and its analogues – in vitro comparison study employing rat pituitary (GH3) and thyroid follicular (FRTL-5) cells. *Toxicol In Vitro.* 40, 297–304, (2017)
- [49] Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environ Health Perspect.* 119(10), 1396–402, (2011)
- [50] Aung MT, Johns LE, Ferguson KK, Mukherjee B, McElrath TF, Meeker JD. Thyroid hormone parameters during pregnancy in relation to urinary bisphenol A concentrations: a repeated measures study. *Environ Int.* 104, 33–40, (2017).
- [51] Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, et al. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population – Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Sci Total Environ.* 58, 950–7, (2017)
- [52] Kuo FC, Su SW, Wu CF, Huang MC, Shiea J, Chen BH, et al. Relationship of urinary phthalate metabolites with serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns: a prospective birth cohort in Taiwan. *PLoS One.* 10(6), e0123884, (2015).

- [53] Johns LE, Ferguson KK, McElrath TF, Mukherjee B, Meeker JD. Associations between repeated measures of maternal urinary phthalate metabolites and thyroid hormone parameters during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 124(11), 1808–15, (2016).
- [54] De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, et al. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in Cd1 Mice. *Toxicol Sci.* 108(2), 311–9, (2009).
- [55] Rapa A, Monzani A, Moia S, Vizenca D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 94, 2414-20, (2009).
- [56] Garry, V., Holland, S., Erickson, L., Burroughs, B. Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J. Toxicol. Environ. Health* 66, 965–986, (2003)
- [57] Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, López-Flores I. Association between organochlorine pesticide exposure and thyroidhormones in floriculture workers. *Environ Res.* 150, 357-63, (2016).
- [58] Lerro CC, Beane Freeman LE, DellaValle CT et al. Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators. *Occup Environ Med.*75(2), 79-89, (2018).
- [59] Hung-Sheng H, Keng-Wei L, Chung-Han H et al. ncreased risk for hypothyroidism after anticholinesterase pesticidepoisoning: a nationwide population-based study. *Endocrine.* 57(3), 436-444, (2017)
- [60] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA.* 291(2), 228-238, (2004).
- [61] Yaglova NV1, Yaglov VV. Changes in thyroid status of rats after prolonged exposure to low dose dichlorodiphenyltrichloroethane. *Bull Exp Biol Med.* 156(6), 760-2, (2014).

- [62] Santini F, Mantovani A, Cristaudo A, Rago T, Marsili A, Buselli R, et al. Thyroid function and exposure to styrene. *Thyroid*. 18(10), 1065-1069, (2008)
- [63] Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinology and Metabolism*. 31(2), 213-222, (2016)
- [64] Palmezano Diaz, J., Figueroa Pineda, C., Amaya, R., Isaza Angarita, J. R., Arenas García, C., Rangel Rivera, D., & Fuentes Orozco, B. Clasificación y distribución de las enfermedades autoinmunes en un hospital de referencia en el nororiente colombiano. *Medicina*, 40(1), 82-86, (2018).
- [65] Escribano-Serrano J., Mancera-Romero J., Santos-Sánchez V. et al. Prevalencia de Hipotiroidismo en Andalucía según el consumo de hormona tiroidea en 2014. *Rev Esp Salud Pública*. 90, e1-e12, (2016).
- [66] Maricela, T., Maria de la Caridad, C., Héctor Demetrio, B., Daysi Antonia, N., & Yenisleydis, S. Diagnóstico situacional y educativo en personas de 20 años y más con enfermedades tiroideas. 2016-2017. *Cuba Salud* 2018:1-7, (2018).
- [67] Impacto Social de las enfermedades tiroideas en España [Internet]. España: Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT); (2012) [actualizado 9 Jul 2014; citado 24 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.aecat.net/docs/analisis-impacto-social-de-las-enfermedades-tiroideas-en-espana/>
- [68] Garmendia Madariaga A1, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(3), 923-31, (2014).
- [69] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. 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*. 87,489–499, (2002).

[70] Martínez L. Frecuencia de hiper e hipotiroidismo subclínico en pacientes derivados al Instituto de Investigaciones en ciencias de la Salud. [Internet] Mem Inst Investig Cienc Salud. Paraguay. [citado 20 Feb 2017] (2008). Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v6n2/v6n2a05.pdf>.

[71] Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, et al. Thyroid stimulating hormone reference range and prevalence of thyroid dysfunction in the Korean population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 32, 106–114, (2017).

[72] Seo GH, Kim SW, Chung JH. Incidence & prevalence of hyperthyroidism and preference for therapeutic modalities in Korea. *J Korean Thyroid Assoc*. 6, 56–63, (2013)

[73] Seo GH, Chung JH. 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 (Seoul)*. 30, 288–296, (2015)

[74] Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. 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, 937–944, (2009)

[75] Chung JH. Evaluation of Thyroid Hormone Levels and Urinary Iodine Concentrations in Koreans Based on the Data from Korea National Health and Nutrition Examination Survey VI (2013 to 2015). *Endocrinol Metab*. 33, e8, (2018).