

VERSÃO CORRIGIDA

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**Função da tireoide e frequência de câncer de tireoide em indivíduos eutireoidianos
e pacientes com hipotireoidismo que vivem em áreas de alta ou baixa exposição ao
chumbo no Equador**

José Rivera Buse

Ribeirão Preto

2022

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Função da tireoide e frequência de câncer de tireoide em indivíduos eutireoidianos e pacientes com hipotireoidismo que vivem em áreas de alta ou baixa exposição ao chumbo no Equador

José Estefano Rivera Buse

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção ao título de Doutor pelo curso de Pós-Graduação em Medicina – Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. Léa Maria Zanini Maciel

Ribeirão Preto

2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Rivera, José Estefano

Função da tireoide e frequência de câncer de tireoide em indivíduos eutireoidianos e pacientes com hipotireoidismo que vivem em áreas de alta ou baixa exposição ao chumbo no Equador.

Ribeirão Preto, 2022

78 p. : il. ; 29,7 cm

Orientadora: Maciel, Léa Maria Zanini

Dissertação de Doutorado do programa de pós-graduação em Clínica Médica – Área de Concentração: Endocrinologia – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2022

Referência bibliográficas: p. 68 – 78

1. chumbo, 2. tiroxina livre, 3. hormônio estimulante da tireóide, 4. nódulos da tireóide, 5. câncer de tireóide.

AGRADECIMENTO;

Eu agradeço a todos os professores do doutorado direto que me incentivaram e motivaram a concluir este trabalho, com especial menção à Dra. Lea Maria Zanini Maciel e ao Dr. Eduardo Antônio Donadi.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

RIVERA-BUSE JE. **Função da tireoide e frequência de câncer de tireoide em indivíduos eutireoidianos e pacientes com hipotireoidismo que vivem em áreas de alta ou baixa exposição ao chumbo no Equador.** 90 f. Dissertação de Doutorado do programa de pós-graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2022.

Introdução: No Equador, uma alta prevalência de hipotireoidismo foi relatada nos últimos anos, apesar da população consumir sal iodado há mais de 50 anos. No 2015, a prevalência foi de 31,8%, nos últimos anos a incidência de câncer de tireoide também aumentou, tornando-se o segundo câncer mais comum que afeta a população equatoriana, com uma incidência de 40.6 em 100.000 mulheres e 7.9 em 100.000 homens, em 2017. Nos últimos anos, o alto nível de chumbo no sangue aparentemente constitui um fator causal da alta prevalência de hipotireoidismo, e da alta taxa de câncer de tireoide.

Objetivo: Determinar a relação entre alterações na função tireoidea, a frequência de câncer de tireoide e níveis de chumbo no sangue em uma área de alta exposição ao chumbo (cidade de Esmeraldas e Paróquia La Victoria no Cantão de Pujilí - AE) em comparação com sujeitos eutireoidianos e pacientes com hipotireoidismo de uma área de baixa exposição ao chumbo (cidade de Quito - BE). **Métodos:** Este é um estudo caso-controle não pareado, no qual, foram incluídos 384 indivíduos (197 eutireoidianos e 187 hipotireoidianos), de duas áreas de AE e uma com BE. As concentrações no soro de chumbo sanguíneo (SPb), hormônio estimulante da tireoide (TSH), tiroxina livre (FT4) e anticorpos anti-tireoidianos foram determinadas, e 300 indivíduos foram submetidos à ultrassonografia da tireoide, além da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) naqueles com indicação do procedimento. **Resultados:** Em indivíduos eutireoidianos, as médias de SPb, TSH e FT4 na AE foram 8.5 ± 7.4 ug/dL, 2.7 ± 2.2 mIU/L e 0.93 ± 0.2 ug/dL, respectivamente, enquanto na área BE foram 3.2 ± 2.4 ug/dl, 3.0 ± 1.7 mIU/L e 0.96 ± 0.1 ug/dL, respectivamente. Há diferença na média de Pb entre as áreas de exposição

($p < 0.01$), mas não há relação entre Pb, TSH e FT4. A ultrassonografia da tireoide foi realizada em 300 indivíduos, 145 eutireoidianos e 155 hipotireoidianos. Os 49.7% (44.4% dos AE e 54.8% dos BE) dos eutireoideos apresentaram nódulos tireoidianos, com frequência de nódulo solitário de 37.5%. Nos pacientes com hipotireoidismo, 50.3% apresentavam nódulos tireoidianos (52.1 AE e 48.8 BE), sendo 46.9% nódulos únicos. Houve evidência de diferença na presença de nódulos por zona de exposição em indivíduos eutireoidianos e hipotireoidianos. O tamanho médio do nódulo tireoidiano em todos os indivíduos incluídos foi de 1.0 ± 0.8 cm na área AE e na área BE foi de 0.6 ± 0.4 cm ($p < 0.01$). Essa diferença está relacionada com SPb ($p = 0.04$) e TSH ($p = 0.03$), mas não com FT4 ($p = 0.98$), porém, ao analisar essa relação em indivíduos eutireoidianos, houve relação apenas com SPb, mas não com TSH e FT4. 9.1% ($n = 13$) dos indivíduos na zona AE e 7.6% ($n = 12$) na zona BE tinham características ACR TI-RADS 5. Foram realizadas 18 PAAF guiadas por ultrassom, apenas um caso de câncer de tireoide em um paciente com hipotireoidismo da área AE foi reportado. **Conclusão:** Apesar da maior concentração de SPb nos indivíduos da área AE, não foi observada relação entre SPb e FT4 ou TSH. A relação entre contaminação por Pb e câncer de tireóide não pôde ser estabelecida.

Palavras chaves: chumbo, tiroxina livre, hormônio estimulante da tireóide, nódulos da tireóide, câncer de tireoide.

ABSTRACT

RIVERA-BUSE JE. **Thyroid function and frequency of thyroid cancer in euthyroid individuals and hypothyroid patients living in areas of high or low exposure to lead in Ecuador.** 90 s. Thesis dissertation (PhD. in Internal Medicine), Ribeirão Preto Medical School, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introduction: In Ecuador, a high prevalence of hypothyroidism has been reported in recent years of about 31.8%, despite the fact that the population has consumed iodized salt for more than 50 years. Additionally, in recent years, the incidence of thyroid cancer has also increased becoming the second most common cancer affecting the Ecuadorian population (40.6 in 100.000 women and 7.9 in 100.000 men, in 2017). The high level of lead in the blood has apparently become a causal factor for the high prevalence of hypothyroidism and high rate of thyroid cancer. Objective: To determine the relationship between alterations in thyroid function, the frequency of thyroid cancer and blood lead levels in an area of high exposure to lead (city of Esmeraldas and La Victoria Parish in the Canton of Pujilí - HE) compared with euthyroid subjects and hypothyroid patients from an area of low lead exposure (city of Quito - LE) in Ecuador. Methods: This is an unpaired case-control study, which included 384 individuals (197 euthyroid and 187 hypothyroid patients), from two areas of HE and one with LE. Blood lead (BPb), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), and antithyroid antibodies were measured, and 300 subjects underwent thyroid ultrasound, in addition to fine-needle aspiration biopsy (FNA) in whom they required. Results: In euthyroid subjects, the means of Pb, TSH and FT4 in the HE were 8.5 ± 7.4 ug/dL, 2.7 ± 2.2 mIU/L and 0.93 ± 0.2 ug/dL, respectively, while in the LE area they were 3.2 ± 2.4 ug/dL, 3.0 ± 1.7 mIU/L and 0.96 ± 0.1 ug/dL, respectively. There is a difference in the mean BPb between the exposure areas ($p < 0.01$), but there is no relationship between BPb, TSH and FT4. Thyroid ultrasound was performed on 300 subjects, 145 euthyroid and 155 hypothyroid subjects; 49.7% (44.4% of the HE and 54.8%

of the LE) of the euthyroid subjects presented thyroid nodules, with a frequency of solitary nodule of 37.5%. In hypothyroid patients, 50.3% presented thyroid nodules (52.1% in HE and 48.8% in LE), with 46.9% being single nodules. The mean size of the thyroid nodule in all included subjects was 1.0 ± 0.8 cm in the HE area and 0.6 ± 0.4 cm in the LE area ($p < 0.01$). This difference is related to BPb ($p=0.04$) and TSH ($p=0.03$), but not with FT4 ($p=0.98$), however, when analyzing this relationship in euthyroid subjects, there was a relationship with BPb only but not with TSH and FT4. 9.1% ($n=13$) of the subjects in HE zone and 7.6% ($n=12$) in BE zone had ACR TI-RADS 5 characteristics. Eighteen FNA were performed, only one case of thyroid cancer was reported in a hypothyroid patient from the HE area. Conclusion: Although a higher concentration of BPb was found in subjects from the HE area, no relationship was observed between lead and FT4 or TSH. The relationship between lead contamination and thyroid cancer could not be established.

Keywords: lead, free thyroxine, Thyroid Stimulating Hormone, thyroid nodules, thyroid cancer.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas y siglas	12
Lista de tablas	14
Lista de figuras	15
Introducción	16
1. Plomo	17
1.1. Fuentes de exposición a plomo	17
1.2. Vías de exposición y cinética del plomo en el ser humano	18
1.3. Dosificación de plomo	20
1.4. Tipos de intoxicación de plomo	21
1.5. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por plomo	22
1.6. Estudios de intoxicación por plomo en Ecuador	22
2. Plomo y tiroides	26
2.1. Plomo e Hipotiroidismo	26
2.2. Plomo y Cáncer de Tiroides	28
Objetivos	33
Casuística e Métodos	35
1. Casuística	36
1.1. Área de alta exposición a plomo	36
1.2. Área de baja exposición a plomo	36
2. Cálculo del tamaño de la muestra	36
3. Criterios de inclusión y exclusión por grupos	38
3.1. Criterios de inclusión	38
3.2. Criterios de exclusión	38
4. Aspectos éticos	39
5. Métodos	39

5.1.	Datos clínicos	39
5.2.	Recolección de muestras	39
5.3.	Técnicas de dosificación	41
5.3.1.	Dosificación de plomo	41
5.3.2.	Dosificación de hormonas	41
5.4.	Ecografía de tiroides	42
5.5.	Punción Aspiración de aguja fina (PAAF)	42
5.6.	Estudio citológico	43
6.	Análisis de los resultados	44
7.	Limitaciones y sesgos	44
	Resultados	46
	Discusión	61
	Referencias Bibliográficas	68

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAS: espectrometría de absorción atómica de llama

AC: antes de Cristo

ACR: Colegio Americano de Radiología

ADN: ácido desoxirribonucleico

AE: alta exposición a plomo

Anti – Tg: anticuerpo anti-tiroglobulina

Anti – TPO: anticuerpo anti-tiroperoxidasa

API: Instituto Americano de Petróleo

BE: baja exposición a plomo

CBM: Centro de Biomedicina

CDC: Centro de control y prevención de enfermedades

CGE: Contraloría General del Estado

CT: Cáncer de tiroides

CV: Coeficiente de variación

DTC: Carcinoma Diferenciado de Tiroides

ECO: ecografía

FCM – UCE: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

FT3: triyodotironina libre

FT4: tiroxina libre

FTC: Cáncer folicular de tiroides

GFAAS: espectrometría de absorción atómica con horno de grafito

HC: Hipotiroidismo clínico

HSC: Hipotiroidismo subclínico

IC: intervalo de confianza

MSP: Ministerio de Salud Pública

MTC: Cáncer medular de tiroides

NHANES: Encuesta de Salud Nacional y Examen de Nutrición

OR: odds ratio

PAAF: punción aspiración por aguja fina

Pb: plomo

PTC: Cáncer papilar de tiroides

RAI: Yodo radiactivo

REE: Refinería estatal de Esmeraldas

rT3: triyodotironina reversa

SPb: plomo en sangre

SD: desviación estándar

SOLCA: Sociedad de Lucha Contra el Cáncer

T3: triyodotironina total

T4: Tiroxina total

TI-RADS: Imágenes de tiroides, Sistema de informes y datos

TR: TI – RADS

TRH: Hormona liberadora de TSH

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

USP: Universidad de Sao Paulo

USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos

x: media

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	El sistema de BETHESDA para informar la cito patología tiroidea: categorías de diagnóstico y riesgo de malignidad.	43
Tabla 2.	Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.	48
Tabla 3.	Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo a los niveles de plomo en sangre.	50
Tabla 4.	Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con los niveles de hormonas tiroideas.	52
Tabla 5.	Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con la positividad de anticuerpos tiroideos.	54
Tabla 6.	Características ecográficas de los pacientes incluidos en el estudio.	56
Tabla 7.	Características citológicas de los pacientes incluidos en el estudio.	59
Tabla 8.	Correlación entre SPb, función tiroidea y tamaño nodular.	60

LISTA DE FIGURAS

- | | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 | Gráfico que muestra cinco categorías sobre la base del léxico, los niveles de TI-RADS y los criterios para aspiración con aguja fina o ultrasonido de seguimiento del sistema de imágenes tiroides, de informes y de datos de ACR (TI-RADS). | 43 |
| Figura 2 | Distribución de la concentración de plomo en sangre en toda la población, hipotiroideos y eutiroideos por grupo de exposición. | 49 |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. PLOMO

La intoxicación por plomo (Pb) se conoce desde la antigüedad, la primera referencia de este hecho data de los años 500-600 AC cuando Hipócrates describió un fuerte cólico en un trabajador de una explotación mineral (Lauwerys, 1994). En el siglo II A.C. Dioscórides, un médico griego, afirmó que “el Pb hace que se pierda la cabeza”. En 1897, el primer caso de intoxicación de niños debido a pinturas con Pb se reportó en Australia, mientras que en los Estados Unidos el saturnismo ocasionado por las pinturas con Pb se describió en la primera década del siglo XX (Lauwerys, 1994). En un inicio se pensaba que un niño que se recupera de la etapa aguda del saturnismo, no desarrolla secuelas; sin embargo, en 1943 Byers y Lord demostraron que de 20 niños que habían superado la fase aguda de intoxicación por Pb, 19 presentaban claras manifestaciones de trastornos en la conducta y retraso mental (Byers & Lord, 1943). Desde los inicios de la década de los setenta se llevaron a cabo diversos estudios para analizar los efectos de la intoxicación por Pb y en algunos se encontró evidencia sobre el enorme impacto en el desarrollo físico y cognitivo. Desde entonces se han realizado diversas investigaciones, así se puede manifestar que actualmente existe consenso general en cuanto a la relación entre la intoxicación por Pb y las funciones cognitivas, siendo esta una relación inversamente proporcional, es decir a mayor nivel de Pb menor función cognitiva (Olaiz et al., 1997; Hibbert et al., 1999; Mielke, 1999; Pichtel et al., 2000).

1.1. Fuentes de exposición a plomo

Paralelamente al desarrollo tecnológico e industrial, a nivel mundial se presentan altas tasas de contaminación ambiental por metales pesados, entre ellos el Pb, de este, uno de los principales contaminantes es el tetraetilo de plomo (Cremer, 1961; Cremer & Callaway, 1961; Rosner & Markowitz, 1985), mismo que hasta la década de los años 70 se lo utilizó para mejorar el octanaje de la gasolina usado en vehículos, así, se llegó a utilizar

cerca de medio millón de toneladas de tetraetilo por año en esta década, sin embargo, su uso ha disminuido significativamente hasta 4500 toneladas por año en la actualidad. Esta sustancia fue removida de la gasolina en la mayoría de países del mundo (Thomas, 1995; US Department of Health and Human Services, 1997; Needleman, 2000), sin embargo, el tetraetilo o alquilo de Pb (gasolina con Pb), sigue siendo legalmente permitido en aviones, embarcaciones y maquinaria agrícola, entonces aún hay exposición a Pb inorgánico, que se absorbe por la piel (Papanikolaou et al., 2005). La contaminación con tetraetilo de plomo, rara vez ocurre durante la producción, transporte y mezcla o adición a la gasolina (Pearce & Braverman, 2009), sin embargo, en Ecuador según un informe de la Contraloría General del estado sobre la REE, luego del retiro del uso de Pb de la gasolina para autos, esta sustancia se mantuvo almacenado bajo tierra por alrededor de 16 años, constituyéndose en un agente contaminante permanente de la ciudad de Esmeraldas (PETROECUADOR, 2010). A pesar que los países desarrollados se mantiene un mejor control de la emisión de contaminantes ambientales, en la mayoría de países en vías de desarrollo (Robins et al., 1983), aún se vive en un ambiente con altas tasas de contaminación ambiental por metales pesados, entre ellos la contaminación por Pb es una de las principales y se constituye en un problema de salud pública según algunos autores (Levin & Goldberg, 2000, Gurer-Orhan et al., 2004). Además, al Pb procedente de las gasolinas se suma el de otras fuentes como: tuberías de Pb que al envejecer lo libera y pasa al agua de consumo humano y aunque no contamine la atmósfera, sí afecta al ser humano y al medio ambiente (Abadin et al., 2002). El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) ha establecido que el nivel de Pb normal en sangre en adultos debe ser $<10 \text{ ug/dL}$ (Alarcon, 2015).

1.2. Vías de exposición y cinética del plomo en el ser humano

El Pb puede ingresar al organismo a través de los alimentos (65%), agua (20%) y aire (15%) (Rabinowitz et al., 1976), mientras que por vía cutánea la absorción es mínima, sin embargo es elevada cuando este metal proviene del tetraetilo de Pb

(Papanikolaou et al., 2005). pero así las principales vías de entrada del Pb inorgánico son la digestiva y respiratoria; la primera depende del tamaño y compuesto químico de las partículas, tiene una absorción limitada (10%), mientras que la vía respiratoria, es la más importante, depende de la concentración de Pb en la atmósfera, del débito pulmonar y del tamaño de las partículas, su nocividad es inversamente proporcional al tamaño de las partículas, así la cantidad de Pb absorbido en la sangre por esta vía es elevada; oscila entre el 30 y 40% (Rabinowitz et al., 1976; Philip & Gerson, 1994).

Cuando se absorbe Pb, independientemente de la vía, el 99% del este metal se distribuye unido a los eritrocitos durante 30 a 35 días y se incorpora a tejidos blandos acumulándose en riñón (epitelio tubular), hígado, dientes, pelo, bazo, músculo, cerebro, pulmones y aorta durante las siguientes 4 a 6 semanas, se deposita posteriormente en el tejido óseo donde permanece hasta 20 y 30 años (Rabinowitz et al., 1976). El almacenamiento de Pb en diferentes compartimentos del hueso es también un proceso dependiente de la edad. Durante la infancia y la niñez, el Pb se deposita en el hueso trabecular que es el sitio más activo de remodelación; mientras que en adultos el Pb se deposita en el tejido trabecular y en la corteza del hueso (Aufderheide & Wittmers, 1992). La eliminación es fundamentalmente renal (76%), hepática y gastrointestinal; el Pb inorgánico no se metaboliza y se excreta sin cambios, principalmente por la orina; pero también se elimina mediante secreción en la bilis, líquido gástrico, saliva, que representa aproximadamente un tercio del total de excreción del Pb absorbido; también se elimina a través de pelo, uñas y leche materna (Rabinowitz et al., 1976). Los mecanismos para la excreción fecal de Pb absorbido no han sido claramente establecidos.

El Pb orgánico o alquilo de Pb, (gasolina con Pb, también identificada como TE y tetra metil de Pb) sufre desalquilación oxidativa a metabolitos altamente neurotóxicos, pretil y trimetil de Pb. En el hígado, la reacción es catalizada por un sistema de mono oxigenasa dependiente del citocromo p450 (Kimmel et al., 1977). El Pb también se puede excretar a

través de las uñas y sudor; dos estudios han mostrado pérdidas significativas de Pb en el sudor de sujetos sometidos calor húmedo (sauna) en comparación con los niveles de orina (Hohnadel et al., 1973; Omokhodion & Crockford, 1991).

El Pb se almacena en los tejidos blandos; los estudios en autopsia muestran que el hígado es el depósito más grande de Pb en tejidos blandos (33%), seguido de corteza renal y médula, páncreas, ovario, bazo, próstata, glándula suprarrenal, cerebro, grasa, testículo, corazón y músculo esquelético. Los niveles de Pb el tejido blando parecen ser relativamente constantes durante la vida, a pesar de una tasa de rotación bastante alta (Barry, 1975).

1.3. Dosificación de plomo

Los indicadores biológicos usados para identificación del Pb, se clasifican en marcadores de exposición, de efecto y de susceptibilidad. El biomarcador de exposición más utilizado es la medida total de Pb en sangre (plumbemia), aunque también puede realizarse en cualquier tejido o fluido del organismo (Barry, 1975). La concentración en sangre está en relación directa con la exposición reciente, por lo tanto no es un marcador que refleje la cronicidad de exposición (Abadin et al., 2002). El biomarcador de exposición de medición de Pb en huesos y dientes permite identificar el Pb acumulado. También se puede medir la concentración de Pb en: plasma, sudor, saliva, orina, semen, cabello. Existen varios métodos analíticos para determinar la concentración de Pb en los diferentes fluidos del organismo, los más comunes son: la espectrometría de absorción atómica de llama (AAS), la espectrometría de absorción atómica con horno de grafito (GFAAS) (Fletcher, 1971). La concentración de Pb en sangre refleja la exposición aguda a Pb debido a su corta vida media entre 30 a 35 días (Ortega, Counter, Buchanan, Coronel Parra, et al., 2013). Pruebas seriadas en tiempo, con los niveles de Pb en sangre en niños con antecedentes de intoxicación crónica, pueden servir como índice útil o sustituto de la exposición acumulativa de Pb (Counter et al., 2015). Debido a la corta vida

media en el torrente sanguíneo, los niveles de Pb en sangre no pueden usarse para diagnosticar o mostrar evidencia de exposición que ocurrió hace más de seis semanas antes de la prueba (Rabinowitz et al., 1976; Aufderheide & Wittmers, 1992), así mismo el hueso con Pb puede contribuir a niveles elevados de Pb en sangre, pues en la edad adulta, la mayor parte del Pb se almacena en el hueso cortical y en los dientes, así lo que se almacena en el hueso trabecular es parcialmente lábil y se libera de nuevo a la sangre y en los tejidos blandos por difusión, así como por resorción (Rabinowitz, 1991).

1.4. Tipos de intoxicación de plomo

Clínicamente el Pb produce intoxicación aguda y crónica, la intoxicación aguda puede producirse en determinados ámbitos laborales donde se manejan materiales sin las normas de protección y calidad exigidas por las normativas vigentes (Patrick, 2006). La intoxicación subaguda o crónica; constituye el llamado saturnismo, su desarrollo tiene lugar habitualmente en dos fases: un período de impregnación y el saturnismo propiamente dicho (Ziegler et al., 1978).

La contaminación por Pb también se puede clasificar por el grado de exposición, la ocupacional es insegura cuando los niveles de sangre exceden los 30 µg/dL, sin embargo, los niveles de Pb en sangre no deben superar 60 µg/dL (Abadin et al., 2002). Otro tipo de exposición es la ambiental, en Estados Unidos, así como en otros países desarrollados los niveles de Pb en sangre han disminuido considerablemente desde que existen regulaciones federales para la producción de gasolina y pinturas sin Pb. Entre 1976 y 1980, los niños de edades entre 1 a 5 años tenían una media de Pb en sangre de 15.0 µg/dL; en 1999, el nivel medio de Pb en sangre cayó a 1.9 µg/dL, sin embargo, aún existen 454.000 niños en Estados Unidos con niveles de Pb en sangre superior a 5 µg/dl (Center for Disease Control and Prevention, 2000). Las concentraciones medias de Pb en la sangre en adultos americanos de 20 a 59 años de edad, estimados a partir de encuestas nacionales,

exámenes de salud y nutrición (NHANES) III 1999-2002, son 1,5 µg/dL (IC del 95%1.5-1.6) (Centers for Disease Control and Prevention, 2005).

1.5. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por plomo

Los primeros síntomas de neurotoxicidad del Pb en adultos y niños incluyen irritabilidad, dolor de cabeza, disminución de la capacidad de atención, pérdida de memoria y bajo nivel de deterioro cognitivo. A medida que aumenta la exposición en la niñez, se observan síntomas conductuales de impulsividad, incapacidad para seguir secuencias o direcciones, disminución de la actividad lúdica, disminución del coeficiente intelectual y poca atención principalmente con niveles de Pb entre 10-35 µg/dL (Needleman, 2004; Papanikolaou et al., 2005). El síntoma neurológico más frecuente de la exposición al Pb en los adultos es la neuropatía periférica, que suele afectar a los músculos extensores (Patrick, 2006). Existe una mínima afectación sensorial y si los nervios radiales o peroneales están involucrados, la neuropatía se exhibirá como muñeca o pie caído. Una de las razones principales de los efectos neurotóxicos del Pb es que compite o imita la acción del calcio (Needleman, 2004). A concentraciones picomolares extremadamente pequeñas, el Pb compite por los sitios de unión de la fosfocinasa C, en el cerebelo. Este proceso afecta la entrada de calcio en las células y la función neuronal, y altera la estructura mitocondrial, conduciendo a la inhibición de la respiración celular y alteración de las reacciones basadas en el calcio y la señalización neuronal (Barry, 1975; Bressler & Goldstein, 1991).

1.6. Estudios de intoxicación por plomo en Ecuador

En la parroquia Victoria, cantón Pujilí el 54% de los niños menores de cinco años muere a causa de intoxicación por Pb, de los que quedan vivos el 20% presentan retardo mental y débil desarrollo psicomotor (Counter et al., 1998, 2009). La contaminación ambiental es evidente pues la práctica de vidriar o dar brillo a las tejas, objetos artesanales y utensilios de cocina con Pb, proveniente de las pilas gastadas y baterías viejas, puesto

que han trabajado con Pb, estaño y cobre para los acabados de barro cocido durante varios años. Esta práctica se acompaña de la costumbre de quemar llantas para alimentar hornos caseros al aire libre (Counter et al., 2000).

Los niveles de Pb en sangre de niños de la parroquia La Victoria han disminuido considerablemente en los últimos años (Counter et al., 2000), lo cual es consistente con un estudio realizado en el año 2013 en adultos (Ortega, Counter, Buchanan, Coronel Parra, et al., 2013) y en la leche de madres lactantes que viven en La Victoria de Pujilí (Counter, Buchanan, Ortega, et al., 2015). Este descenso es alentador, sin embargo, Counter et al., en el año 2015 reportan niveles elevados de Pb en sangre, con una media de 15,9 $\mu\text{g/dL}$ (Counter, Buchanan, & Ortega, 2015), el cual es tres veces superior al valor de referencia actual del CDC en niños (Centers for Disease Control and Prevention, 2005). Los hallazgos de este estudio indicaron que los lactantes y los niños expuestos a Pb a partir de la producción de acristalamiento de cerámica en comunidades ecuatorianas andinas presentan mayor envenenamiento con Pb que niños de edades similares en Asia, Europa, Estados Unidos y el resto de América Latina (Counter, Buchanan, & Ortega, 2015). Aunque los niveles de Pb en las comunidades ecuatorianas están disminuyendo, la exposición a Pb de los niños debe seguir monitoreándose, puesto que muchos de ellos presentan niveles de plumbemia por encima del valor de referencia internacional (5 $\mu\text{g/dL}$), y consecuentemente, continúan en riesgo de efectos de intoxicación por Pb en su salud (Counter, Buchanan, & Ortega, 2015). Counter et al., reportaron en el año 2015, que un programa de educación y la intervención médica han resultado adecuados en una disminución en los niveles pediátricos de Pb en sangre en la Victoria (Counter et al., 2015).

La Refinería Estatal de Esmeraldas (REE) está ubicada a 7 Km. de la ciudad de Esmeraldas, en la vía a Atacames, está junto al río Teaone, a 3 Km del río Esmeraldas, y a 5 Km del Océano Pacífico. Esta planta industrial fue diseñada y construida entre 1972 y 1977 para procesar 55,000 de crudo entre los 27 y 28 grados API aproximadamente. En

1987 se instalaron unidades adicionales de proceso; destilación atmosférica, destilación al vacío y reducción de viscosidad. Su capacidad de refinación se aumentó a 90,000 barriles diarios. La segunda ampliación a 110,000 barriles diarios fue diseñada por 3 compañías francesas. El objetivo de esta ampliación fue principalmente por la necesidad de procesar crudos de menor grado API que se estaba extrayendo del Oriente ecuatoriano y las mezclas de crudos de menor calidad.; otro objetivo fue la eliminación del uso del TE de Pb (Jurado, 2005). Así el Pb generado de la REE contamina el ambiente de la ciudad de Esmeraldas seguramente proviene de un manejo inadecuado de la refinería, así como a un inadecuada eliminación de desechos, esto corrobora un informe de la Contraloría General del Estado (CGE), de la Auditoria de la REE realizada entre el junio del 2006 a junio del 2008 (PETROECUADOR, 2010), en la cual se revela que la empresa que debía dismantelar la planta de TE de Pb, no lo realizó a tiempo y luego solo de dismantelo en el 2009 pero todo se dejó en el mismo sitio durante más de 14 años. De este modo el TE de Pb se constituyó en un contaminante permanente del medio ambiente que durante el tiempo permaneció allí con consecuencias ya conocidas. Adicionalmente según informe presentado por el Comité Nacional de Seguridad e Higiene Industrial de PETROINDUSTRIAL, la situación actual de estas Plantas es crítica y presenta un peligro para la salud de los trabajadores y de los habitantes en las áreas cercanas a dichas instalaciones (Arboleda, 2003). Además, la REE no dispone de un Sistema de Gestión Ambiental, por lo que se cumple parcialmente los controles de contaminación a la atmósfera generado por los hornos y más instalaciones industriales. Las descargas líquidas del proceso industrial de la refinación del crudo al igual los residuos sólidos generados por esta planta industrial tienen controles parciales en su medición y monitoreo y se aprecia contaminación en los medios agua suelo. Sin embargo, se instalaron plantas de tratamiento de efluentes, a fin de minimizar los impactos y cumplir con las normas ambientales, sin conseguirlo, puesto que, existen residuos sólidos provenientes de la limpieza de los tanques, que se han ido acumulando durante este tiempo, en fosas abiertas en sitios

cercanos a los tanques de almacenamiento de crudo y derivados y en los suelos de las piscinas de sedimentación, el análisis de laboratorio de estos sedimentos revelan contenido de sustancias contaminantes, como azufre, Pb, níquel, bario, cromo, silicio, principalmente (Arboleda, 2003). Adicionalmente los desechos del proceso, agua aceitosa del tanque, desechos de calderos, agua de enfriamiento, desechos de laboratorio, agua lluvia contaminada accidentalmente, en todos estos procesos, así como en las aguas residuales se ha encontrado sustancias contaminantes como hidrocarburos, sólidos en suspensión, amoníacos, trazas de Pb, cromo del propio crudo y cloruros (Jurado, 2005), todas estas sustancias altamente contaminantes que finalmente desaguan en el río Teaoné, el cual desemboca en el océano Pacífico, en aproximadamente 10 kilómetros.

Cuando las normas de manejo de petróleo y sus derivados en una refinería se llevan a cabo de manera ordenada y segura, la población aledaña no es afectada, sin embargo, desde los inicios de la construcción de la REE, estuvo alejada de la ciudad de Esmeraldas, sin embargo. En los últimos 20 años la ciudad se extendió, sobrepasando las instalaciones de la refinería, incluso rodeándola muy de cerca. En la actualidad se puede indicar que alrededor de 30000 habitantes que están entre menos de uno y hasta cinco km de la refinería, además se sabe que la mayoría de los asentamientos poblacionales están en trámite de legalización, esta particularidad hace que en la REE se deba realizar un manejo altamente tecnificado en la generación de los derivados de petróleo, así como en el manejo de los desechos. Sin embargo, resultados no publicados de un estudio realizado por nuestro grupo de investigación encontró que el 52 % de niños escolares de escuelas de alrededor de la REE tenían Pb >5 ug/dL y el 15,3% tenían Pb superior a 10ug/dL (Rivera et al., resultados no publicados). Esto indica que casi la mitad de los niños escolares presentan valores altos de Pb, pues el CDC de Estados Unidos, indica que el nivel de Pb en niños debe ser menor a 5ug/dL (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016). En consecuencia, la REE está contaminando gravemente la parte norte de la ciudad de Esmeraldas, tomando en cuenta que estos niños viven alrededor de su escuela, significa

que la mitad de la población (padres, hermanos y otros familiares) que reside en el sector Norte de la ciudad de Esmeraldas deben tener Pb elevado en sangre.

2. PLOMO Y TIROIDES

Varios autores han reportado alteración de la función tiroidea en sujetos expuestos a Pb, así, Slingerland en 1955 reportó que la exposición a Pb disminuye la captación de yodo por la glándula tiroides (Slingerland, 1955). Tuppurainen et al., en 1988 observó una asociación negativa débil pero estadísticamente significativa entre la duración de la exposición al Pb y las concentraciones de tiroxina (T4) y tiroxina libre (FT4). La asociación fue particularmente pronunciada en los trabajadores con la mayor intensidad de exposición a Pb a lo largo del tiempo. Esta observación sugiere que la función tiroidea podría verse afectada como resultado de una exposición intensa al Pb a largo plazo (Tuppurainen et al., 1988), pues, en ratas expuestas a Pb, se observó disminución de triyodotironina (T3) y T4 (Yousif & Ahmed, 2009), sin afectación de hormona estimulante de la tiroides (TSH), adicionalmente, esto es debido a la inhibición de la enzima 5 deionidasa tipo 1, otros estudios reportaron disminución de T4 sin afectación de T3 y TSH (Robins et al., 1983, Dundar et al., 2006), probablemente debido a la alteración en el metabolismo del selenio el cual participa en la síntesis de yodotironinas (Liang et al., 2003).

2.1. Plomo e hipotiroidismo

El hipotiroidismo en el Ecuador ha aumentado en los últimos años, pese a que en este país se consume sal yodada por más de 50 años, constituyéndose, la principal fuente nutricional de yodo en la dieta ecuatoriana (Reglamento de La Ley de Yodación de La Sal Para Consumo Humano, 2010). Pocos y aislados estudios sobre hipotiroidismo se han realizado en Ecuador: así, Sarzosa y Astudillo, en el año 2012, en un trabajo desarrollado en el Hospital Militar de Quito reportan una prevalencia de hipotiroidismo clínico (HC) del 40.3% e hipotiroidismo subclínico (HSC) de 36.3%. Vásquez et al., en el año 2013, en un estudio realizado en la ciudad de Loja reportan una prevalencia de hipotiroidismo del

27,9%, correspondiendo el 10.2% HC y el 17,7 de HSC, además indican que la prevalencia es mayor en el sexo femenino (62%) (Vázquez et al., 2013). En la ciudad de Quito, en el año 2015, Mochas en un estudio realizado en pacientes diabéticos tipo 2, reporta una prevalencia de 28% de HSC y del 3,7 % de HC (Mochas, 2015). Datos no publicados de la encuesta de salud del adulto mayor del año 2016 indican una prevalencia del 17,5 de HC en pacientes de tercera edad (encuesta SABE)(Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), n.d.).

Muchos factores de riesgo también se han involucrados en el desarrollo de la enfermedad tiroidea, incluidos los factores ambientales (Burman & Wartofsky, 2015) entre ellos el Pb, que se ha usado ampliamente a partir de ácido de Pb de baterías de autos, así como en maquillaje, pigmentos, aleaciones, equipos de transporte de agua y utensilios de cocina. Así el Pb podría acumularse en la glándula tiroides para ejercer su papel tóxico alterando el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (Rana 2014). Sin embargo, la asociación Pb con las hormonas tiroideas aún resulta controversial.

Algunos autores han reportado que la elevación de SPb provoca depresión de las hormonas tiroideas con una significativa elevación de TSH, mientras que otros indican solo una leve elevación (Moline JM, 2005). Aparentemente esta diferencia estaría relacionada con los niveles de exposición a Pb (Börjesson et al., 1997; Bergdahl et al., 1998; Abadin et al., 2002), sin embargo, Pekcici et al., en el año 2009 reportaron que la exposición a Pb podría alterar la función tiroidea aún a dosis bajas (Pekcici et al., 2009). Abdeluoahab et al., reportaron que existiría una relación inversa entre Pb y TSH en mujeres hipotiroideas, pero no en hombres (Abdelouahab et al., 2008), lo que se puede explicar mediante el incremento de la afinidad de la Hormona Liberadora de la Tirotropina (TRH) por sus receptores en la células tirotróficas y su respuesta es la consecuente liberación de TSH (Siegel et al., 1989). Se ha reportado también que la exposición al Pb se correlacionó negativamente con los niveles de TSH, FT3 y T3 (Memon et al., 2016). Sin embargo,

algunos investigadores no encuentran ninguna relación entre la concentración plasmática de Pb y la función tiroidea (Erfurth et al., 2001; Schumacher et al., 1998).

2.2. Plomo y cáncer de tiroides

Según datos de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), el CT también ha incrementado, pues en el año 1986 la tasa fue de 7.5 mientras que en 2010 llegó al 31.4 por cada 100 mil mujeres. En hombres la tasa fue de 2.6 en 1986. (González-Andrade & López-Pulles, 2010). Adicionalmente se ha observado que el CT se ha incrementado en un 45.65%, entre el año 2001-2005 con relación a los años 1996-2000 cuya tasa fue de 9.2 y 13.4 por cada 100 mil mujeres, respectivamente. En tanto que en los hombres la incidencia aumentó en un 28% (Sociedad de Lucha contra el cáncer (SOLCA), 2009). Así, se observa que en la incidencia mundial de CT en varones, nuestro país se ubica en el puesto 27, en tanto que en mujeres se ubica en el puesto 15, durante los años 2001-2005 (Sociedad de Lucha contra el cáncer (SOLCA), 2009). Para el año 2010 el CT tuvo una tasa de incidencia del 23.5 (Sociedad de Lucha contra el cáncer, 2014), mientras que para el año 2017 fue de 40.6, constituyéndose en la actualidad en el segundo cáncer más frecuente en mujeres, solamente luego del cáncer de mama (41 por cada 100 mil mujeres), en tanto que en los varones ocupa el séptimo lugar (7.9 por cada 100 mil varones) (Sociedad de Lucha contra el cáncer (SOLCA), 2017).

Pese a las altas cifras de CT, aún no se conocen las causas de su incremento. El CT es la neoplasia endocrina más frecuente, su incidencia ha aumentado en todo el mundo, pese a que la mortalidad se ha mantenido invariable (Pacini & Castagna, 2012). El CT se origina a partir de dos líneas celulares: las células para foliculares o células C, de las cuales deriva el cáncer medular de tiroides (MTC), y de las células foliculares, de donde deriva el cáncer papilar (PTC) y folicular de tiroides (FTC) (Metzger & Milas, 2014). El CT suele afectar a las células foliculares, dando lugar al DTC, este no es muy agresivo sin embargo podría mutar a variantes más agresivas y dar metástasis (Shah, 2015). Aproximadamente

el 85% de los pacientes que se presentan con el DTC, tienen un buen pronóstico luego del tratamiento, sin embargo, entre el 10% al 15% se transforman en las variantes más agresivas de CT. Además, estos tumores pueden presentarse como CT de células altas y tienen un comportamiento clínico, que requiere intervención quirúrgica agresiva y terapia adyuvante. Adicionalmente estos pacientes pueden ser sometidos a tratamiento nuevos si la glándula tiroides es irresecable o refractaria al tratamiento con yodo radiactivo (RAI). Algunos autores indican que existe evidencia que la exposición a dosis bajas de radiación durante la infancia (radiación para tratamiento de leucemia o linfoma) está asociado con un aumento en la incidencia de CT (Nikiforov, 2006). La prevalencia del CT, se incrementó dramáticamente en los últimos 10 años, algunos autores consideran que esto es debido a las mejores técnicas de diagnóstico (Ahn et al., 2014, (McDougall I.R, 2007; Shah, 2015), así en Estados Unidos se indica que en el 10% de las autopsias por otras causas se reportó la presencia de CT oculto (Shah, 2015), mientras que en Finlandia se encontró una incidencia del 35% de PTC oculto (Harach et al., 1985).

Recientes estudios han sugerido que factores ambientales pueden explicar este aumento (Kitahara & Sosa, 2016; Seib & Sosa, 2019), debido a su presencia ubicua y la alta dispersión en varios compartimentos ambientales (Fiore et al., 2019). En un estudio que exploraba la relación entre Pb y PTC, el nivel de Pb fue significativamente mayor en pacientes con adenoma tiroideo que con bocio nodular ($p < 0,05$), esta diferencia fue estadísticamente significativa en las mujeres, adicionalmente el Pb en sangre se correlacionó negativamente con la TSH ($r = -0.27$, $p < 0.05$), y positivamente con la T3 Pb en el cuartil 4 ($r = 0.61$, $p < 0.05$) en el grupo PTC (Li et al., 2017). Un estudio evaluó los niveles de trazas de metales, incluido Pb en individuos sanos y pacientes con hipertiroidismo, hipotiroidismo y CT, se observó que el Pb y otros metales tuvo un efecto significativo en el desarrollo de hipertiroidismo e hipotiroidismo y cáncer de tiroides, estos hallazgos sugieren que los metales tóxicos como Pb, pueden aumentar el riesgo de desarrollar hipotiroidismo y CT, pero se necesita más investigación para evaluar los

posibles mecanismos de toxicidad de Pb (Rezaei et al., 2019). Adicionalmente, se ha reportado que la exposición crónica a Pb puede ocasionar cambios anátomo-histológicos en la glándula tiroidea, como: disminución del tamaño de los folículos tiroideos, y alteración de los núcleos de las células foliculares de la glándula tiroidea (Yousif & Ahmed, 2009), provocando una disminución significativa de los niveles de las hormonas tiroideas.

El Pb elevado podría ocasionar elevación de TSH, esta elevación podría ser la causa de crecimiento de los folículos tiroideos menores de 1 cm, los cuales que tendrían mayor riesgo de malignidad y posteriormente desarrollarían cáncer de tiroides. Así se ha reportado que la concentración preoperatoria elevada de TSH se asocia con un mayor riesgo de carcinoma diferenciado de tiroides (DTC) en pacientes con Enfermedad Nodular de Tiroides (NTD). Desde la publicación de Boelaert et al. en el año 2006, quienes fueron los primeros en informar que la concentración sérica de TSH es un factor independiente predictor de malignidad en nódulos tiroideos, junto con la edad, el sexo y el tipo de bocio (K. Boelaert et al., 2006). Este estudio incluyó a 1500 pacientes a los que se les realizó aspiración con aguja fina. El riesgo de malignidad aumentó en paralelo con la TSH sérica por encima 0,9 mU/L. Estos hallazgos han sido confirmados con varios estudios, entre ellos una revisión sistemática y un meta análisis. McLeod et al. han calculado que la probabilidad de cáncer de tiroides (CT) es dos veces mayor para un sujeto con un nivel de TSH sérica de 4 mU/L que para un sujeto con un nivel de TSH de 0,65 mU/L (McLeod et al., 2012), adicionalmente, Boelaert en el año 2009 reportó que existe menor riesgo de malignidad en pacientes con hipertiroidismo subclínico ($TSH < 0,4$ mU/L), en comparación con pacientes con hipotiroidismo clínico ($TSH > 5,5$ mU/L). En la actualidad se considera que la supresión de TSH es una medida terapéutica importante en el manejo de CT avanzado (Rosário et al., 2013; Haugen et al., 2015a). Haymart et al. encontraron una prevalencia de diferenciado de 16% cuando la TSH era menor a 0.06 mUI/L y de 52% cuando la TSH era superior a 5.00 mUI/L (Haymart et al., 2009). Fiore et al. en el año (2009), evaluaron la relación entre los niveles séricos de TSH y el diagnóstico clínico de bocio nodular,

diagnóstico citológico de cáncer papilar de tiroides (PTC) y enfermedad tiroidea nodular benigna, la TSH sérica fue significativamente más alta en PTC (media de 1.10 mUI/L) mientras que fue baja en pacientes con enfermedad nodular tiroidea benigna (media de 0.70 mUI/L). La frecuencia de PTC estuvo directamente relacionado con TSH sérica, siendo el más bajo (2.5%) en pacientes con valores subnormales de TSH y más alto (9.1%) en pacientes con valores de TSH entre 1.6 y 3.4 mUI/L (E. Fiore et al., 2009). Fiore y Vitti en el año 2012 reportaron que la probabilidad de PTC aumenta alrededor del 11% por cada mUI/L de aumento de TSH, lo cual ha sido confirmado por varios autores hasta el momento, entonces podría ser que el plomo elevado ocasiona elevación de TSH y esta origine malignidad de los nódulos tiroideos. (McLeod et al., 2012; Cinamon et al., 2013; Haugen et al., 2015b; Williams, 2015, Dirikoç et al., 2017; Golbert et al., 2017; Khan et al., 2017; Rezaei et al., 2019).

Otros autores en cambio han reportado que no hay relación entre TSH y CT, y en muchos casos, si bien se observa una relación, ésta, no es definitiva, sino que aún hay controversia en la literatura, puesto que muchos reportes, presentan resultados controversiales. Así, Li et al., en el año 2017 reportaron que el nivel de Pb era significativamente más alto en el grupo de adenoma tiroideo y más bajo en bocio nodular, en comparación con el grupo PTC. Sin embargo, observaron una correlación negativa entre Pb y TSH en el grupo de PTC y una correlación positiva entre T3 y Pb en niveles altos. Por lo que estos autores indican que todavía se necesitan más estudios para validar sus resultados y explorar los roles etiológicos del Pb en las enfermedades tiroideas (Li et al., 2017) Fighera et al., en el año 2015 reportó que existe asociación entre niveles elevados de TSH y un mayor riesgo de enfermedad maligna, incluso para niveles de TSH dentro del rango de referencia, indican que se necesitan más estudios prospectivos para confirmar y definir el papel de TSH como predictor de carcinoma de tiroides. En el año 2014, Zafón et al., reportaron que los datos controversiales publicados hasta el momento demuestran que la relación entre los niveles de TSH y el riesgo de CT siguen siendo poco

conocidos, se requerirán más estudios básicos y clínicos determinar el papel de la TSH en el origen y desarrollo del CT. Negro et al., en un meta análisis publicado en el año 2013 evaluó aproximadamente a 3000 pacientes con enfermedad tiroidea nodular, incluidos 1964 que se sometieron a tiroidectomía, no encontraron diferencias en el riesgo de CT asociado con los niveles de TSH, tampoco Gerschpacher et al., en el año 2010 al comparar una cohorte de pacientes con micro PTC y un grupo control de pacientes cuyas tiroides habían sido extirpadas como tratamiento para el carcinoma medular de tiroides (MTC) y no encontraron diferencias significativas en los niveles de TSH. En definitiva, aún hay mucha controversia en el rol del Pb y la elevación de la TSH, cosa similar sucede en el rol de la TSH en el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos.

Con estos antecedentes se desarrolló el estudio en dos áreas perfectamente diferenciadas por la exposición a Pb, una de ellas es la ciudad de Quito catalogada como área de baja exposición a Pb (BE), y la otra área de alta exposición (AE) constituida por dos poblaciones: la una la ciudad de Esmeraldas donde se ubica la REE y la otra, la Parroquia “La Victoria de Pujilí”, con el propósito de determinar la relación entre la contaminación ambiental por Pb con la función tiroidea (TSH, y FT4, anti-TPO, anti-Tg), hipotiroidismo y cáncer de tiroides.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Determinar la posible asociación entre los niveles de Pb en sangre, los indicadores de función tiroidea y la frecuencia de CT en individuos eutiroideos y pacientes hipotiroideos y de la ciudad de Esmeraldas, y de la Parroquia La Victoria del cantón Pujilí en comparación con individuos eutiroideos y pacientes hipotiroideos de la ciudad de Quito, en el año 2018.

2. Objetivos Específicos:

Establecer la relación entre los niveles de Pb en sangre y los indicadores de función tiroidea en individuos eutiroideos y pacientes hipotiroideos de la ciudad de Esmeraldas y de la Parroquia La Victoria del cantón Pujilí en comparación con individuos eutiroideos y pacientes hipotiroideos de la ciudad de Quito en el año 2018.

Establecer la relación entre los niveles de Pb en sangre y CT en pacientes hipotiroideos y eutiroideos de la ciudad de Esmeraldas y de la Parroquia La Victoria del cantón Pujilí en comparación con individuos eutiroideos y pacientes hipotiroideos de la ciudad de Quito en el año 2018.

CASUÍSTICA Y MÉTODOS

1. CASUÍSTICA

En el presente estudio de descriptivo de casos y controles, en el cual se incluyó por captación no aleatoria a 380 sujetos entre pacientes con hipotiroidismo y sujetos eutiroides de dos áreas de exposición a Pb, una de alta exposición (AE) y otra de baja exposición (BE).

1.1. Área de alta exposición a plomo

Fueron incluidos 184 sujetos del área de AE a Pb: 87 sujetos hipotiroideos y 97 eutiroides, captados en la parroquia la Victoria, del Cantón Pujilí de la Provincia de Cotopaxi y en la Parroquia Vuelta Larga de la Ciudad de Esmeraldas, en un radio de 5km alrededor de la Refinería Estatal de Esmeraldas (REE), puesto que en este sitio se llevó a cabo un estudio que se realizó en niños escolares que residen en este sector de los cuales el 52.6% presentaron concentraciones altas de Pb en sangre (SPb) (≥ 5 mcg/dL) y el 15.8% presentó niveles de SPb superiores a 10mcg/dL (resultados no publicados).

1.2. Área de baja exposición a plomo

Se incluyó a 200 sujetos del área de BE a Pb: 100 sujetos hipotiroideos y 100 eutiroides, que fueron captados en orden de llegada al Hospital Eugenio Espejo na ciudad de Quito. Adicionalmente, algunos sujetos fueron captados de entre familiares de estudiantes y trabajadores de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador (FCM – UCE). Los participantes residen en el Distrito Metropolitano de Quito y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

2. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra fue basado en los resultados de un estudio de exposición a Pb y alteración de la función tiroidea (Pekcici et al., 2009), así estimaremos el

tamaño de la muestra con una proporción de no expuestos enfermos (p_0) de 0.02, proporción de expuestos enfermos de 0.29 y un RR de 14.76. Para encontrar esta relación con 99% de confianza y 95% de poder estadístico se necesita un mínimo número de 90 sujetos expuestos y 90 sujetos no expuestos. Debido a los efectos controversiales del Pb y su relación la tiroides se pretendió incluir en el estudio a 200 sujetos de la zona de AE entre individuos eutiroideos; y 200 sujetos de la zona de BE entre los eutiroideos, con el objetivo de dilucidar si existe una relación entre exposición a Pb y los niveles de TSH y FT4. Adicionalmente, establecer una relación indirecta entre Pb, función tiroidea y CT, sin embargo, en los pacientes hipotiroideos no se puede determinar el efecto de Pb en la función tiroidea por el uso de levotiroxina como tratamiento. El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 * p * q (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

Cálculo de p_1 = probabilidad de exposición en pacientes hipotiroideos

$$p_1 = \frac{p_0 * RR}{1 + p_0(RR - 1)} = \frac{0.02 * 14.76}{1 + 0.02(14.76 - 1)} = \frac{0.30}{1.28} = 0.23$$

Cálculo de p = probabilidad de exposición combinada

$$p = \frac{p_1 + p_0}{2} = \frac{0.23 + 0.02}{2} = 0.13$$

Cálculo de q = probabilidad de no exposición combinada

$$q = 1 - p = 1 - 0.13 = 0.87$$

Cálculo de n = tamaño de muestra por grupo

$$n = \frac{2 * p * q (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$n = \frac{2 \times 0.13 \times 0.87 (2.33 + 1.65)^2}{(0.23 - 0.02)^2}$$

$$n = \frac{2 \times 0.13 \times 0.87 \times 15.84}{0,04}$$

$$n = \frac{3.58}{0.04}$$

$$n = 89.5 \text{ por grupo}$$

n= tamaño de muestra por grupo

α = error tipo I, 0.01%

Zα= nivel de confianza, 2.33

β = error tipo II, 0.05%

Zβ= nivel de poder/precisión, 1.65

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN POR GRUPO

3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes hipotiroideos y sujetos eutiroideos, masculinos y femeninos mayores de 18 años, que residan en los últimos 5 años y asistan a los Centros de Salud del Ministerio de Salud Pública, ubicados en la Parroquia Vuelta Larga de la ciudad de Esmeraldas y/o en la Parroquia “La Victoria” de la ciudad de Pujilí y que hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes hipotiroideos adultos tratados con levotiroxina que estén tomando regular o irregularmente levotiroxina, residan en los últimos 5 años y asistan a los Centros de Salud del Ministerio de Salud Pública, ubicados en la Parroquia Vuelta Larga de la ciudad de Esmeraldas y/o en la Parroquia “La Victoria” de la ciudad de Pujilí.
- Sujetos eutiroideos que residan en los últimos 5 años y asistan a los Centros de Salud del Ministerio de Salud Pública, ubicados en la Parroquia Vuelta Larga de la ciudad de Esmeraldas y/o en la Parroquia “La Victoria” del cantón de Pujilí.

3.2. Criterios de exclusión

- Sujetos menores de 18 años.
- Sujetos que no firmen el consentimiento informado.

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con trastornos mentales o alguna discapacidad que dificulte la toma de decisiones
- Sujetos que se nieguen a participar en el estudio.

4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Subcomité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador. Posterior a una explicación detallada del proyecto, todos los participantes firmaron el Consentimiento Informado de forma libre.

Este estudio fue registrado en la Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, procedimiento obligatorio para la realización de proyectos de investigación científica observacionales en seres humanos seres humanos, bajo el código MSPCURI0002694.

5. MÉTODOS

5.1. Datos clínicos

A todos los sujetos incluidos en el estudio se aplicó un formulario clínico, en el cual se registró los datos demográficos de los pacientes, sus antecedentes patológicos personales y familiares, así como los indicadores clínicos relevantes de hipotiroidismo.

5.2. Recolección de muestras

La recolección de los datos clínicos y muestras de sangre fue realizada por el doctorando y el personal del proyecto (ayudantes de investigación), previo a una rigurosa capacitación.

A todos los sujetos incluidos en el estudio entre las 08h00 y 10h00, se les tomó una muestra de 5 ml de sangre total por punción venosa en tubos libres de metales (tapa

amarilla) para la dosificación de indicadores bioquímicos de función tiroidea, adicionalmente se tomó 3 ml de sangre en un tubo con EDTA (tapa lila) para dosificación de Pb.

Manteniendo la cadena de frío ($< 4^{\circ}\text{C}$), la sangre del tubo de tapa amarilla luego de un reposo no mayor de 2 horas, fue centrifugado por 5 minutos a 5000 rpm; el suero obtenido se dividió en 2 alícuotas de 0.5 ml en tubos eppendorf, las cuales fueron transportadas guardando la cadena de frío desde la ciudad de Esmeraldas, de la Parroquia “La Victoria de Pujilí” y del Hospital Eugenio Espejo hasta los laboratorios del Centro de Biomedicina (CBM) ubicado en el Hospital General Docente de Calderón en la ciudad de Quito, donde fueron guardadas a -20°C por un periodo no mayor a 3 meses. El envío de las muestras se lo realizó a través de una empresa internacional World Courier.

Una alícuota de 0.5 ml de suero en un tubo eppendorf fue enviada al Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo – Brasil para la dosificación de los indicadores de función tiroidea. Además, el tubo de tapa lila de 3 ml de sangre con EDTA fue enviado al Departamento de Análisis Clínicas, Toxicológicas y Bromatológicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo – Brasil para la dosificación de SPb.

A todos los participantes incluidos del estudio se les debió realizar un examen ecográfico (ECO) de la glándula tiroides, sin embargo, debido a la pandemia por SARS COV2 solo a 300 sujetos entre eutiroideos e hipotiroideos de ambas áreas de exposición a Pb se realizó el ECO de la tiroides. A los participantes de la ciudad de Esmeraldas, se les realizó el ECO en el Hospital Naval de esta ciudad. A los participantes de la parroquia de Pujilí, en la clínica Pro-vida de la ciudad de Latacunga. Y a los sujetos de la ciudad de Quito, se les realizó en la Clínica “La Merced” de la misma ciudad.

La indicación de punción aspiración con aguja fina (PAAF), para aquellos individuos que dieron su consentimiento, fue basada en los criterios del Colegio Americano de Radiología (ACR TI-RADS) (Figura 1) (Tessler et al., 2017).

Los resultados citológicos fueron reportados en base al sistema BETHESDA 2017 (Tabla 1) (Cibas & Ali, 2017) y por un solo médico patólogo de la FCM - UCE.

5.3. Técnicas de dosificación

5.3.1. Dosificación de plomo

La determinación de los niveles de SPb fue realizada en el Departamento de Análisis Clínicas, Toxicológicas y Bromatológicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto – USP por espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotermia con longitud de onda 283.3 nm con corrector de fondo de Zeeman en un Espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer modelo PinAAcle 900Z provisto de automuestreador automático. Valores Normales < 10 ug/dL.

5.3.2. Dosificación de hormonas

Las dosificaciones de las hormonas fueron realizadas en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

5.3.2.1. Hormona Tiroestimulante

TSH fue dosificado por el método de quimioluminiscencia (Immulite 2000, DPC Cirrus Inc. Los Ángeles, CA). La sensibilidad, del coeficiente de variación (CV) intra-ensayo e inter-ensayo fueron de 0.02μU/ml, 3.8% y 3.5% respectivamente. Los valores normales de referencia de TSH fueron de 0.45 – 4.5 mUI/L.

5.3.2.2. Tiroxina Libre

La FT4 fue dosificada mediante quimioluminiscencia un análogo (Immulite 2000, DPC Cirrus Inc. Los Ángeles, CA). La sensibilidad, del coeficiente de variación (CV) intra-ensayo e inter-ensayo fueron de 0.15ng/dl y 5.2% para el método análogo. Los valores normales de referencia de FT4 fueron de 0.9 – 1.7 ug/dL.

5.3.3. Anticuerpos anti-Tg y anti-TPO

Anti-Tg+ y anti-TPO fueron dosificados por el método de quimioluminiscencia (Immulite 2000, DPC Cirrus Inc. Los Ángeles, CA). La sensibilidad, del coeficiente de variación (CV) intra-ensayo e inter-ensayo fueron de 8.1% y 10.5% respectivamente. Los valores de referencia para anti-TPO fueram de < 35 UI/L se consideraron negativos y lo valores $\geq$ a 35 UI-L se consideraron positivo. Los valores de referencia para anti-Tg de $\geq$ 40 UI/L se consideraron positivos y los valores < 40 UI/L se consideraron negativos.

5.4. Ecografía de tiroides

A los 300 sujetos en el estudio ecográfico se les realizó un ECO de tiroides, el cual estuvo a cargo de 3 Médicos Radiólogos. En la ciudad de Latacunga, con ecógrafo Medisson Accuvix XQ, En la ciudad de Esmeraldas con Ecógrafo General Electric. Voluson E8 y en la ciudad de Quito con un ecógrafo marca Philips modelo Diamond Select HD11 XE, de alta resolución.

5.5. Punción aspiración de aguja fina

A los pacientes que requirieron según el ECO tomando en cuenta el score ACR TI-RADS se les realizó una PAAF guiada por ECO mediante el método de aspiración al vacío con jeringuilla de 20 ml con aguja 23G, 11/4 pulgadas. La indicación de PAAF siguió los criterios sugeridos por Colegio Americano de Radiología (ACR TI-RADS) (Figura 1) (Tessler et al., 2017).

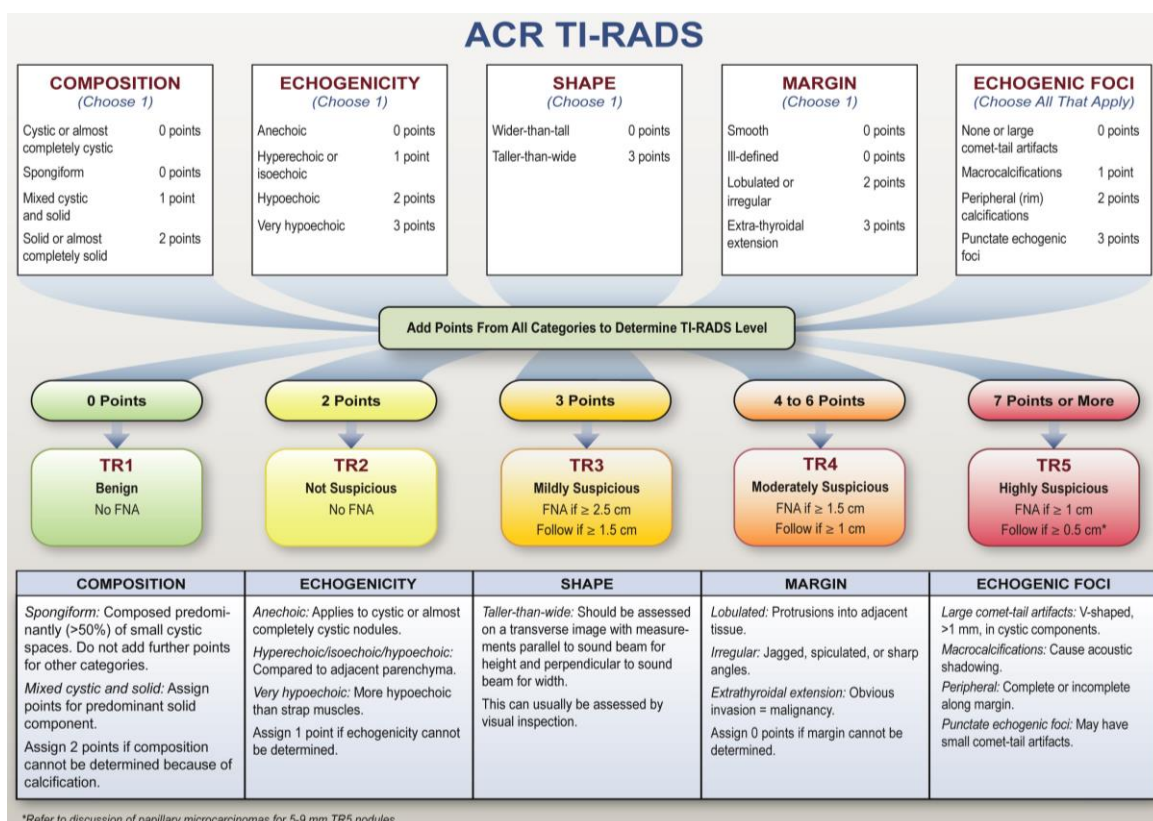


Figura 1. Score ACR TI-RADS (Tessler et al., 2017).

5.6. Estudio citológico

El estudio citológico fue realizado por el Dr. Jaime Acosta Cueva, Médico Patólogo, Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador. Se utilizó el Sistema BETHESDA para reporte citológico de tiroides, categorías diagnósticas y riesgo de malignidad (Cibas & Ali, 2017).

Tabla 1: El sistema de 2017 BETHESDA para informar la cito patología tiroidea: categorías de diagnóstico y riesgo de malignidad.

<i>Categoría diagnóstica</i>	Riesgo de malignidad si NIFTP # CA (%)	Riesgo de malignidad si NIFTP = CA (%)
No diagnóstico o insatisfactorio	5-10	5-10
Benigno	0-3	0-3
Atipia de significância indeterminada o lesión folicular de significancia indeterminada	6-18	10-30
Neoplasia folicular o sospecha de una neoplasia folicular	10-40	25-40
Sospechoso de malignidad	45-76	50-75
Maligno	94-96	97-99
Adaptado con permiso de Ali & Cibas, 2018. NIFTP, neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar; CA, carcinoma.		
Fuente: tomado de Cibas & Ali, 2017, página 1343.		

6. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Las variables no presentaron distribución normal por la prueba de Shapiro -Wilks.

Por lo que, para el análisis estadístico, utilizamos métodos no paramétricos:

6.1. Estadística descriptiva

Variables cualitativas (anti-TPO, anti-Tg, Eco tiroideo, resultado de citología - BETHESDA): se calculó porcentajes y proporciones.

Variables cuantitativas (TSH, FT4, SPb): se calculó media, mediana, desvío estándar.

Estadística inferencial

Variables cualitativas (anti-TPO, anti-Tg, Eco tiroideo, resultado de citología - BETHESDA) se calculó OR, intervalos de confianza (IC) y coeficiente de correlación de Spearman (rho).

Variables cuantitativas (TSH, FT4, anti-TPO, anti-Tg y SPb) se aplicó la prueba de Mann - Whitney y coeficiente de correlación de Pearson (r).

7. LIMITACIONES Y SESGOS

El ECO se realizó en tres ciudades diferentes con diferentes equipos de ecografía y tres médicos ecografistas, sin embargo, los tres médicos fueron estandarizados en relación al diagnóstico con el médico radiólogo de la ciudad de Quito, quien fue el que realizó las PAAF. No se realizó la PAAF a todas las pacientes que ecográficamente ameritaban debido al inicio de la SARS-CoV2 pandemia.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio

El análisis fue realizado con todos los pacientes y en cada grupo de individuos, sujetos eutiroideos y pacientes hipotiroideos procedentes de las áreas de AE y BE, así 384 sujetos participaron en el estudio, 184 pertenecían al área de AE a Pb, 97 eran sujetos eutiroideos y 87 eran pacientes hipotiroideos. 200 sujetos pertenecían al BE a Pb, 100 eran sujetos eutiroideos y 100 eran pacientes hipotiroideos. En todos los sujetos estudiados la media de edad del área AE fue de 52.4 ± 14.5 años, y 48.9 ± 15.3 años, en el área BE. En el área AE, 174 (94.6%) fueron de sexo femenino y 10 (5.4%) del masculino, mientras en el área de BE, 178 (89 %) fueron de sexo femenino y 22 (11%) del masculino (Tabla 2). En el área de AE 134 sujetos (72.8%) y 43 (23.4 %) se identificaron como mestizos y afroamericanos, respectivamente. En el área de BE 188 sujetos (94%) y 3 (1.5%) se identificaron como mestizos y afroamericanos, respectivamente. El tiempo medio de exposición a Pb en la población general fue de 37.1 años, con una media de 40.6 años en el AE área y de 33.9 años en el área de BE, esta diferencia es significativa ($p < 0.001$). El tiempo de exposición a Pb en ambas áreas del estudio, fue el reportado por los sujetos incluidos en el estudio, sin embargo en aquellos sujetos que vivían antes de la construcción de la REE (1977) se colocó como tiempo de exposición, los años de funcionamiento de la misma (42 años). No se observó diferencia significativa entre la edad de los sujetos eutiroideos e hipotiroideos por área de exposición. En los sujetos eutiroideos la media de tiempo de exposición fue de 39.8 años en el área de AE y 33.9 años en el área de BE, con un mayor tiempo de exposición en la zona de AE ($p < 0.05$). Esta diferencia fue observada en los pacientes hipotiroideos ($p < 0.05$).

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

	Todos (n = 384)	Área AE (n = 184)	Área BE (n = 200)	
Sexo	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
Femenino	352 (91.7)	174 (94.6)	178 (89.0)	<i>Reference</i>
Masculino	32 (8.3)	10 (5.4)	22 (11.0)	2.15 (1.00-4.67)
Edad (años)	x±DE	x±DE	x±DE	P
	50.6±15.0	52.4±14.5	48.9±15.3	0.02*
Tiempo de exposición a Pb (años)				
	37.1±18.3	40.6±19.6	33.9±16.5	<0.001**
	Eutiroides (n = 197)	Área AE (n = 97)	Área BE (n = 100)	
Sexo	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
Femenino	181 (91.9)	92 (94.8)	89 (89.0)	<i>Reference</i>
Masculino	16 (8.1)	5 (5.2)	11 (11.0)	2.27 (0.76-6.80)
Edad (años)	x±DE	x±DE	x±DE	p
	49.6±14.6	51.5±14.1	47.7±15.0	0.074
Tiempo de exposición a Pb (años)				
	36.8±18.0	39.8±18.7	33.9±16.8	0.021*
	Hipotiroides (n = 187)	Área AE (n = 87)	Área BE (n = 100)	
Sexo	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
Femenino	171 (91.4)	82 (94.3)	89 (89.0)	<i>Reference</i>
Masculino	16 (8.6)	5 (5.7)	11 (11.0)	2.03 (0.68-6.08)
Edad (años)	x±DE	x±DE	x±DE	p
	51.6±15.3	53.5±15.1	50.0±15.5	0.117
Tiempo de exposición a Pb (años)				
	37.4±18.7	41.4±20.5	33.9±16.2	0.007*

Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición, Pb: plomo, x: media, DE; desviación estándar, OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza, * p <0.05, ** p <0.001

2. Evaluación del Pb en sangre en los sujetos incluidos en el estudio

El porcentaje de pacientes con SPb ≥ 10 ug/dL fue de 44 sujetos (11.5%) En el área de AE 42 sujetos (22.8%) y 2 (1%) del área de BE tuvieron niveles de SPb ≥ 10 ug/dL. La media de SPb en la población total fue de 5.5 ± 6.7 ug/dL, en el área de AE la media de SPb fue 8.2 ± 8.6 ug/dL, mientras que en el área de BE fue de 3.0 ± 2.2 ug/dL ($p < 0.001$). Se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de SPb y el área de exposición a Pb (Tabla 3).

En los sujetos eutiroides el porcentaje de pacientes con SPb ≥ 10 ug/dL fue 25.8% en el área de AE y de 1% en el área de BE. La media de SPb fue de 8.5 ± 7.4 ug/dL, en el área de AE, mientras que en el área de BE fue de 3.2 ± 2.4 ug/dL, con una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de SPb y el área de exposición a Pb ($p < 0.001$) (Tabla 3).

En los pacientes hipotiroideos el 19.6% y 1% de sujetos del área de AE y BE, respectivamente, tenían concentración de SPb ≥ 10 ug/dL, con una relación estadísticamente significativa (OR 24, 95% CI 13-184.8). Adicionalmente, hubo diferencia entre la concentración de SPb por aérea de exposición ($p < 0.001$) (figura 2).

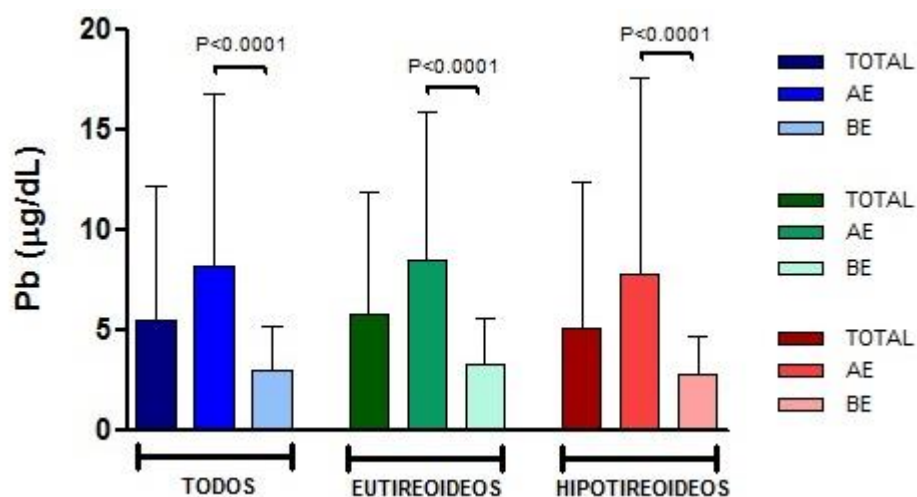


Figura 2. Distribución de la concentración de plomo en sangre en toda la población estudiada, hipotiroideos y eutiroides por grupo de exposición. Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición, Pb: plomo

Tabla 3. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo a los niveles de Pb en sangre.

Todos (n = 384)		Área AE (n = 184)	Área BE (n = 200)	OR (CI 95%)
SPb	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 10 ug/dL	44 (11.5)	42 (22.8)	2 (1.0)	Reference 29.3 (6.9-122.9)*
< 10 ug/dL	340 (88.5)	142 (77.2)	198 (99.0)	
	x±DE	x±DE	x±DE	p
SPb	5.5±6.7	8.2±8.6	3.0±2.2	<0.001**
Eutiroideos (n = 197)		Área AE (n = 97)	Área BE (n = 100)	OR (CI 95%)
SPb	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 10 ug/dL	26 (13,2)	25 (25,8)	1 (1.0)	Reference 34.4 (4.6-259.6)**
< 10 ug/dL	171 (86.8)	72 (74.2)	99 (99.0)	
	x±DE	x±DE	x±DE	p
SPb	5.8±6.0	8.5±7.4	3.2±2.4	<0.001**
Hipotiroideos (n = 187)		Área AE (n = 87)	Área BE (n = 100)	OR (CI 95%)
SPb	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 10 ug/dL	18 (9.6)	17 (19.5)	1 (1.0)	Reference 24.0 (3.13-184.8)**
< 10 ug/dL	169 (90.4)	70 (80.5)	99 (99.0)	
	x±DE	x±DE	x±DE	p
SPb	5.1±7.3	7.8±9.8	2.7±1.9	<0.001**

Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición, Pb: plomo, SPb: plomo en sangre, x: media, DE; desviación estándar, OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza, * p <0.05, ** p <0.001

3. Evaluación de las hormonas tiroideas

En todos los pacientes incluidos en el estudio se observó un porcentaje de 20.3% con valores de TSH > 4.5 mUI/L, el 73.2% presento valores de TSH dentro de rangos normales (0.45 – 4.5 mUI/L) y el 6.5% presentó valores de TSH < 0.45 mUI/L. En el grupo de AE a Pb, hubo un porcentaje de 19.7% con valores de TSH > 4.5 mUI/L, el 71.2%

tuvieron valores de TSH entre 0.45 – 4.5 mUI/L y 9.1% valores de TSH < 0.45 mUI/L. En los pacientes del área BE se observó un porcentaje de 21% con valores de TSH > 4.5 mUI/L, 75% con valores entre 0.45 – 4.5 mUI/L y el 4% presentó valores < 0.45 mUI/L (Tabla 4). No existe diferencia entre los porcentajes de los diferentes valores de TSH y tampoco en relación al área de exposición. En los sujetos eutiroideos, el 15.5% de los pacientes del AE presentaron valores de TSH > 4.5 mUI/L, mientras que el 21.0% del área de BE presentaron valores > 4.5 mUI/L.

En lo referente a FT4, en el área de AE el 37%, 62% y 1.1% de los sujetos presentaron valores de FT4 < 0.9 ug/dL, entre 0.9 a 1.7 ug/dL y > 1.7 ug/dL, respectivamente. En el grupo de BE el 29.5 y el 70.5 de sujetos presentaron valores de FT4 < 0.9 ug/dL, < 0.9 a 1.7 ug/dL, no hubo sujetos con FT4 >1.7 ug/dL. En los sujetos eutiroideos el 46.4% y 52,6% presentaron valores de FT4 < 0.9 ug/dL y entre 0.9 a 1.7 ug/dL, respectivamente. En el área de BE el porcentaje de sujetos con valores de FT4 < 0.9 ug/dL fue de 33% y entre 0.9 a 1.7 ug/dL de 67.0. No hubo relación entre los valores de FT4 y área de exposición cuando analizamos a todos los pacientes incluidos o solo a los sujetos eutiroideos.

Tabla 4. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con los niveles de hormonas tiroideas.

	Todos (n = 384)	Área AE (n = 184)	Área BE (n = 200)	
TSH	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
> 4.5 mUI/L	78 (20.3)	36 (19.7)	42 (21.0)	Reference
0.45 - 4.5 mUI/L	281 (73.2)	131 (71.2)	150 (75.0)	0.98 (0.59-1.62)
< 0.45 mUI/L	25 (6.5)	17 (9.1)	8 (4.0)	0.40 (0.16-1.04)
FT4				
< 0.9 ug/dL	127 (33.1)	68 (37.0)	59 (29.5)	Reference
0.9 - 1.7 ug/dL	255 (66.4)	114 (62.0)	141 (70.5)	1.43 (0.93-2.19)
> 1.7 ug/dL	2 (0.5)	2 (1.1)	-	-
	x±DE	x±DE	x±DE	p
TSH	3.6±6.8	4.2±9.6	3.0±2.3	0.1
FT4	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.2	0.11
	Eutiroideos (n = 197)	Área AE (n = 97)	Área BE (n = 100)	
TSH	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
> 4.5 mUI/L	36 (18.3)	15 (15.5)	21 (21.0)	Reference
0.45 - 4.5 mUI/L	155 (78.7)	78 (80.4)	77 (77.0)	0.7 (0.33-1.47)
< 0.45 mUI/L	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (2.0)	1.97 (0.35-11.0)
FT4				
< 0.9 ug/dL	78 (39.6)	45 (46.4)	33 (33.0)	Reference
0.9 - 1.7 ug/dL	118 (59.9)	51 (52.6)	67 (67.0)	1.79 (1.0-3.19)
> 1.7 ug/dL	1 (0.5)	1 (1.0)	-	-
	x±DE	x±DE	x±DE	p
TSH	2.8±2.0	2.7±2.2	3.0±1.7	0.13
FT4	0.94±0.1	0.93±0.2	0.96±0.1	0.13

Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición, TSH: hormona estimulante de la tiroides, FT4: tiroxina libre, x: media, DE; desviación estándar, OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza.

En todos los sujetos incluidos en el estudio la media de TSH fue 4.2 ± 9.6 mUI/L en el área de AE y 3.0 ± 2.3 mUI/L en el área de BE; y la media de FT4 fue similar en las dos áreas de exposición (1.0 ± 0.2 ug/dL). No se observó diferencia entre las concentraciones

de TSH y FT4 por área de exposición. En los sujetos eutiroideos la media de TSH fue 2.7 y 3.0 en el área de AE y BE, respectivamente, sin diferencia significativa (Tabla 4).

2. Evaluación de anticuerpos tiroideos

En todos los pacientes incluidos en el estudio, los anticuerpos anti-TPO y de anti-Tg fueron positivos en el 21.6% y 7.6%, respectivamente. En el área AE el porcentaje de anticuerpos anti-TPO positivos fue de 22.3% y en el área de BE fue 21%, mientras que el 8.7% y 6,5% presentaron anticuerpos anti-Tg, no hubo diferencia entre la positividad de los anticuerpos y el área de exposición a Pb. En los sujetos eutiroideos el porcentaje de positividad de anticuerpos anti-TPO fue de 12.4 y 11% en el área de AE y BE, respectivamente. El porcentaje de anticuerpos anti-Tg positivos fue de 8.2% en el AE y 3% en el área de BE. No hubo diferencia significativa entre la presencia de anticuerpos tiroideos por área de exposición (Tabla 5).

3. Ecografía tiroidea

El estudio ecográfico de tiroides se realizó a 300 sujetos, 143 del área AE y 157 en el área de BE. La media de volumen tiroideo en todos los sujetos incluidos fue de 11.0 ± 15.6 ml y 6.1 ± 3.7 ml en el área de AE y BE, respectivamente. Se observa diferencia significativa entre las dos áreas de exposición ($p < 0.05$). En el 50% de todos los pacientes se observó nódulos tiroideos y 2.3% presentó tiroiditis. En el área de AE el 48.2% y el 51.6% del área de BE presentaron nódulos tiroideos, no se encontró diferencia entre la presencia de nódulos por área de exposición (OR 0.97, IC 95% 0.61 – 1.53). Fueron reportados 153 pacientes con nódulos tiroideos, en el área de AE y BE el 40.3% y 44% de los pacientes presentó nódulos únicos, respectivamente. No existió diferencia entre las dos áreas de exposición (OR 1.19, IC 95% 0.62 – 2.26). Se encontró 309 nódulos tiroideos en total, 25.6% median más de 1cm. En el área de AE, el 35.1% de los nódulos fueron ≥ 1 cm, mientras que en el área de BE el 16.5% fueron nódulos ≥ 1 cm, con mayor prevalencia en el área de AE (OR 2.75, 95% CI 1.6 – 4.7, $p < 0.05$). La media del tamaño de los nódulos

tiroideos en todos los pacientes del estudio fue de 0.7 ± 0.6 cm, en el área de AE fue 1.0 ± 0.8 cm y en el área de BE fue 0.6 ± 0.4 cm, se observa una diferencia de acuerdo al área de exposición ($p < 0.001$) (Tabla 6).

Tabla 5. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con la positividad de anticuerpos tiroideos.

Todos (n = 384)		Área AE (n = 184)	Área BE (n = 200)	OR (CI 95%)
ANTI-TPO	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 35 U/mL	83 (21.6)	41 (22.3)	42 (21.0)	<i>Reference</i>
< 35 U/mL	301 (78.4)	143 (77.7)	158 (79.0)	1.08 (0.66-1.75)
ANTI-TG				
≥ 40 U/mL	29 (7.6)	16 (8.7)	13 (6.5)	<i>Reference</i>
< 40 U/mL	355 (92.4)	168 (91.3)	187 (93.5)	1.37 (0.64-2.99)
Eutiroideos (n = 197)		Área AE (n = 97)	Área BE (n = 100)	OR (CI 95%)
ANTI-TPO	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 35 U/mL	23 (11.7)	12 (12.4)	11 (11.0)	<i>Reference</i>
< 35 U/mL	174 (88.3)	85 (87.6)	89 (89.0)	1.14 (0.48-2.73)
ANTI-TG				
≥ 40 U/mL	11 (5.6)	8 (8.2)	3 (3.0)	<i>Reference</i>
< 40 U/mL	186 (94.4)	89 (91.8)	97 (97.0)	2.91 (0.75-11.3)
Hipotiroides (n = 187)		Área AE (n = 87)	Área BE (n = 100)	OR (CI 95%)
ANTI-TPO	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 35 U/mL	60 (32.1)	29 (33.3)	31 (31.0)	<i>Reference</i>
< 35 U/mL	127 (67.9)	58 (66.7)	89 (89.0)	1.11 (0.60-2.06)
ANTI-TG				
≥ 40 U/mL	18 (9.6)	8 (9.2)	10 (10.0)	<i>Reference</i>
< 40 U/mL	169 (90.4)	79 (90.8)	90 (90.0)	0.91 (0.34-2.4)

Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición, anti-TPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa, anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina, OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza.

En los sujetos eutiroideos la media de volumen tiroideo en el área de AE fue 10.2 ± 14.3 cm³ y en el área de BE fue 6.3 ± 3.1 cm³, con una diferencia significativa ($p < 0.05$).

Se observó nódulos tiroideos en el 44.4% y 54.8% de las áreas de AE y BE, respectivamente, siendo nódulo único en el 31.3% de pacientes del área de AE y en el 42.5% del área de BE. Se observó 72 pacientes con nódulos tiroideos, en el área de AE y BE el 31.3% y 42.5% de los pacientes presentó nódulos únicos, respectivamente. 152 nódulos fueron observados, el 29.9% de los nódulos del área de AE tenían un tamaño ≥ 1 cm, mientras que solo el 12.0 de los nódulos del área de BE eran ≥ 1 cm, con mayor prevalencia en el área de AE (OR 3.12, 95% CI 1.33-2.31, $p < 0.05$). La media del tamaño de los nódulos tiroideos fue 0.9 ± 0.7 cm en el área de AE y 0.4 ± 0.1 cm en el área de BE, se observa una diferencia de acuerdo al área de exposición ($p = 0.001$) (Tabla 6).

En los pacientes hipotiroideos no se observa diferencia entre el diagnóstico ecográfico de nódulos tiroideos por área de exposición (OR 1.38, 95% CI 0.72-2.66). El 50.3% presentó nódulos tiroideos, siendo 47.5% nódulos únicos en el área de AE y 46.3% en el área de BE. Se observaron 158 nódulos, en el área de AE y BE, 40.5% y 20.2% tenían un tamaño ≥ 1 cm, esta diferencia es significativa (OR 2.7, 95% CI 1.3-5.4). Adicionalmente, se observó una diferencia significativa entre la media del tamaño nodular (AE 0.9 y BE 0.5, $p < 0.001$) (Tabla 6).

En la tabla 6 se describe los resultados ACR-TIRADS de las ecografías realizadas, así en el 14% de la población general se reportó un TIRADS 4 y el 8.3% presento TIRADS 5. En los pacientes del área de AE el 15.4% y el 9.1% reportó TIRADS 4 y 5, respectivamente. Mientras que, en el área de BE el 12.7% y el 7.6% presentaron TIRADS 4 y 5, no hubo diferencia entre áreas de exposición. En los sujetos eutiroideos del área de AE el 18.2% y 24.2% presentaron nódulos con características TIRADS 4 y 5, respectivamente, mientras que en el área de BE el 25.0% de los nódulos tenía características TIRADS 4 y el 7.5% TIRADS 5, sin diferencia significativa. En los pacientes hipotiroideos el 18.4% y 5.7% del área de AE tenían nódulos TIRADS 4 y 5, respectivamente, mientras que el 10.0% de los pacientes del área de BE tenían nódulos

con características TIRADS 4 Y 9% TIRADS 5, no se observó diferencia significativa entre el porcentaje de TIRADS y área de exposición (OR 0.35, 95% CI 0.1-1.3).

Tabla 6. Características ecográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

	Todos (n = 300)	Área AE (n = 143)	Área BE (n = 157)	
Diagnóstico ecográfico	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
Nódulos	150 (50.0)	69 (48.2)	81 (51.6)	Reference
Tiroiditis	7 (2.3)	7 (4.9)	-	
Normal	143 (47.7)	67 (46.9)	76 (48.4)	0.97 (0.61-1.53)
Número de nódulos (n=153)				
Solitario	65 (42.5)	29 (40.3)	36 (44.4)	1.19 (0.62-2.26)
Múltiple	88 (57.5)	43 (59.7)	45 (55.6)	Reference
Tamaño nodular (n=309)				
≥ 1cm	79 (25.6)	53 (35.1)	26 (16.5)	Reference
< 1cm	230 (74.4)	98 (64.9)	132 (83.5)	2.75 (1.60-4.70)*
ACR TI-RADS (n=300)				
TI-RADS 1	183 (61.0)	90 (62.9)	93 (59.2)	1.12 (0.49-2.58)
TI-RADS 2	16 (5.3)	4 (2.8)	12 (7.6)	3.25 (0.82-12.88)
TI-RADS 3	34 (11.3)	14 (9.8)	20 (12.7)	1.55 (0.55-4.38)
TI-RADS 4	42 (14.0)	22 (15.4)	20 (12.7)	0.98 (0.37-2.65)
TI-RADS 5	25 (8.3)	13 (9.1)	12 (7.6)	Reference
	x±DE	x±DE	x±DE	P
Volumen Tiroideo (cm³)	8.5±11.3	11.0±15.6	6.1±3.7	<0.001**
Nódulos por paciente	2.0±1.1	2.1±1.1	2.0±1.1	0.4
Tamaño nodular (cm)	0.7±0.6	1.0±0.8	0.6±0.4	<0.001**
	Eutiroideos (n = 145)	Área AE (n = 72)	Área BE (n = 73)	
Diagnóstico ecográfico	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)

Nódulos	72 (49.7)	32 (44.4)	40 (54.8)	<i>Reference</i>
Tiroiditis	1 (0.7)	1 (1.4)	-	
Normal	72 (49.7)	39 (54.2)	33 (45.2)	0.68 (0.35-1.31)
Número de nódulos (n=72)				
Solitario	27 (37.5)	10 (31.3)	17 (42.5)	1.62 (0.61-4.31)
Múltiple	45 (62.5)	22 (68.7)	23 (57.5)	<i>Reference</i>
Tamaño nodular (n=152)				
≥ 1cm	32 (21.1)	23 (29.9)	9 (12.0)	<i>Reference</i>
< 1cm	120 (78.9)	54 (70.1)	66 (88.0)	3.12 (1.33-2.31)*
ACR TI-RADS (n=73)				
TI-RADS 1	18 (24.7)	11 (33.3)	7 (17.6)	1.69 (0.33-8.67)
TI-RADS 2	7 (9.6)	1 (3.03)	6 (15.0)	16 (1.31-194)
TI-RADS 3	21 (28.8)	7 (21.2)	14 (35.0)	5.33 (1.1-26.6)
TI-RADS 4	16 (21.9)	6 (18.2)	10 (25.0)	4.4 (0.84-23.6)
TI-RADS 5	11 (15.1)	8 (24.2)	3 (7.5)	<i>Reference</i>
	x±DE	x±DE	x±DE	P
Volumen Tiroideo (cm³)	8.2±10.5	10.2±14.3	6.3±3.1	0.024*
Nódulos por paciente	2.1±1.1	2.4±1.2	1.9±1.0	0.04*
Tamaño nodular (cm)	0.7±0.6	0.9±0.7	0.4±0.1	0.001*
	Hipotiroides (n = 155)	Área AE (n = 72)	Área BE (n = 73)	
Diagnóstico ecográfico	n (%)	n (%)	n (%)	OR (CI 95%)
Nódulos	78 (50.3)	37 (52.1)	41 (48.9)	<i>Reference</i>
Tiroiditis	6 (3.9)	6 (8.5)	-	
Normal	71 (45.8)	28 (39.4)	43 (51.2)	1.38 (0.72-2.66)
Número de nódulos (n=79)				
Solitario	38 (46.9)	19 (47.5)	19 (46.3)	1.1 (0.4-2.5)
Múltiple	41 (53.1)	21 (52.5)	22 (53.7)	<i>Reference</i>
Tamaño nodular (n=158)				

≥ 1cm	47 (29.7)	30 (40.5)	17 (20.2)	<i>Reference</i>
< 1cm	111 (70.3)	44 (59.5)	67 (79.8)	2.7 (1.3-5.4)*
ACR TI-RADS (n=73)				
TI-RADS 1	22 (11.8)	12 (13.8)	10 (10.0)	0.5 (0.1-1.8)
TI-RADS 2	9 (4.8)	3 (3.4)	6 (6.0)	1.1 (0.2-6.5)
TI-RADS 3	13 (7.0)	7 (8.0)	6 (6.0)	0.5 (0.1-2.2)
TI-RADS 4	26 (13.9)	16 (18.4)	10 (10.0)	0.35 (0.1-1.3)
TI-RADS 5	14 (7.5)	5 (5.7)	9 (9.0)	<i>Reference</i>
	x±DE	x±DE	x±DE	P
Volumen Tiroideo (cm³)	8.7±12.1	11.8±16.9	2.0±1.1	0.006*
Nódulos por paciente	1.9±1.1	1.9±0.9	1.9±1.0	0.46
Tamaño nodular (cm)	0.9±0.8	0.9±0.1	0.5±0.1	<0.001**

Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición, x: media, DE; desviación estándar, OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza, * p <0.05, ** p <0.001.

4. Citología de las PAAFS de la glándula tiroides

Realizamos 18 PAAFs guiadas por ecografía, en el área de AE el diagnóstico citológico fue BETHESDA I (n=2, 16.7%) y II (n=10, 83.3%); y en el área de BE el diagnóstico citológico fue BETHESDA II (n=4, 66.7%), IV (n=1, 16.7%) y V (n=1, 16.7%). 5 sujetos con TIRADS 5 (3 del área AE, 2 del área BE) y 3 con TIRADS 4 (2 del área AE, 1 del área BE) debían realizarse la PAAF, sin embargo, debido a la pandemia por SARS COV 2 no fue posible su movilización hasta la ciudad de Quito (Tabla 7).

Tabla 7. Características citológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

	Todos (n = 18)	Área AE (n = 12)	Área BE (n = 6)
Diagnóstico citológico	n (%)	n (%)	n (%)
BETHESDA I	2 (11.1)	2 (16.7)	-
BETHESDA II	14 (77.8)	10 (83.3)	4 (66.7)
BETHESDA III	-	-	-
BETHESDA IV	1 (5.6)	-	1 (16.7)
BETHESDA V	1 (5.6)	-	1 (16.7)
	Eutiroideos (n = 7)	Área AE (n = 6)	Área BE (n = 1)
Diagnóstico citológico	n (%)	n (%)	n (%)
BETHESDA I	1 (14.3)	1 (16.7)	-
BETHESDA II	6 (85.7)	5 (83.3)	1 (100)
	Hipotiroideos (n = 11)	Área AE (n = 6)	Área BE (n = 5)
Diagnóstico citológico	n (%)	n (%)	n (%)
BETHESDA I	1 (9.1)	1 (16.7)	-
BETHESDA II	8 (72.7)	5 (83.3)	3 (60.0)
BETHESDA III	-	-	-
BETHESDA IV	1 (9.1)	-	1 (20.0)
BETHESDA V	1 (9.1)	-	1 (20.0)

Abreviaciones: AE: alta exposición, BE: baja exposición.

5. Relación entre la concentración de Pb en sangre y la TSH y FT4

Existe una relación positiva débil significativa entre el tiempo de exposición a Pb y la concentración de este metal en sangre ($p < 0.05$). No se observó una correlación entre las hormonas tiroideas y SPb, tampoco con la concentración de anticuerpos tiroideos (Tabla 8). Sin embargo, al analizar a los sujetos eutiroideos, se evidenció una correlación negativa débil ($p = 0.04$) entre los valores de anticuerpos anti-TPO y los niveles de SPb. Adicionalmente, se observó una relación positiva débil ($p = 0.03$) entre volumen tiroideo y la concentración de SPb. El tamaño del nódulo predominante se correlacionó de forma positiva y significativa con los niveles de SPb, mientras que se observó una correlación negativa débil entre el tamaño nodular y la concentración de TSH ($p < 0.05$). En los sujetos

eutiroides se mantuvo la relación entre la concentración de SPb y el tamaño del nódulo predominante ($p=0.01$), mientras que, la relación entre hormonas tiroideas y tamaño nodular no fue significativa.

Tabla 8. Correlación entre SPb, función tiroidea y tamaño nodular.

	Todos (n = 384) <i>rho (p)</i>	Eutiroides (n = 197) <i>rho (p)</i>
SPb		
Tiempo de exposición a Pb	0.19 (0.01)*	0.12 (0.09)
TSH	0.002 (0.96)	- 0.12 (0.87)
FT4	- 0.01 (0.79)	0.05 (0.52)
Anti-TPO	- 0.001 (0.97)	- 0.14 (0.04)*
Anti-Tg	- 0.004 (0.93)	- 0.12 (0.09)
Volumen tiroideo	0.09 (0.1)	0.19 (0.03)*
Nódulo predominante		
SPb	0.23 (0.04)*	0.32 (0.01)*
TSH	- 0.17 (0.03)*	- 0.06 (0.63)
FT4	0.13 (0.98)	- 0.1 (0.39)

Abreviaciones: SPb: plomo en sangre, Pb: plomo, TSH: hormona estimulante de la tiroides, FT4: tiroxina libre, anti-TPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa, anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina, * $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

Los resultados reportados sobre la relación entre Pb, función tiroidea y Cáncer de tiroides aún son controversiales. Se han informado contaminantes ambientales como posibles causas de la alteración de la función tiroidea, que influyen en el desarrollo de nódulos tiroideos benignos y malignos (H. Li et al., 2017; Rezaei et al., 2019). Varios estudios han informado la asociación de la exposición al Pb con cambios estructurales y funcionales de la tiroides (Yousif & Ahmed, 2009), como un factor ambiental importante. Otros estudios, sin embargo, no han mostrado tales asociaciones (Schumacher et al., 1998, Erfurth et al., 2001a), por lo que aún se puede decir que hay controversia en el papel del plomo en el hipotiroidismo y posiblemente también en el cáncer de tiroides. Detectamos al menos dos áreas ecuatorianas, que anteriormente se informó que tenían una mayor exposición al Pb, incluida una la ciudad a nivel del mar de Esmeraldas y la parroquia de La Victoria (S.A. Counter, Buchanan, & Ortega, 2015). Actualmente, aproximadamente 30.000 habitantes de la ciudad de Esmeraldas han vivido en asentamientos legales e ilegales a menos de uno a cinco kilómetros de la refinería de petróleo, expuestos a derivados del petróleo y desechos petroleros (PETROECUADOR, 2010). En este estudio, confirmamos que las áreas de Esmeraldas y La Victoria exhibieron niveles elevados de SPb en comparación con Quito. De hecho, un estudio previo que evaluó a 200 niños (de 5 a 12 años) realizado por nuestro grupo reveló que más de la mitad de los niños que vivían a menos de cinco kilómetros y un tercio de los niños que vivían a menos de 30 km de la refinería presentaban niveles de SPb > 5 ug/dL (resultados no publicados). En contraste, en La Victoria se han reportado niveles elevados de SPb durante más de 30 años (S.A. Counter, Buchanan, & Ortega, 2015), y estudios recientes han demostrado que la SPb ha disminuido desde ese momento hasta 2013 (Ortega, Counter, Buchanan, Parra, et al., 2013), probablemente debido a la conciencia de la población sobre el peligro de la fuente de Pb (uso y elaboración de utensilios de cocina vidriados con Pb utilizados cotidianamente en esta área).

En cuanto a la función tiroidea, no se encontró relación entre los niveles de SPb y la función tiroidea, evaluada por los niveles de TSH. Nuestros resultados coinciden con estudios previos que no reportaron relación entre la exposición al Pb y la concentración de TSH en trabajadores de fundidoras de Pb (Erfurth et al., 2001; Chen et al., 2013; Kahn et al., 2014; Krieg, 2016). De igual manera, este estudio no mostró asociación entre los niveles de SPb con los niveles de FT4, corroborando los resultados reportados por otros grupos en niños (M. Siegel et al., 1989) o en adultos (Erfurth et al., 2001; Refowitz, 1984). Finalmente, Krieg, en un meta análisis publicado en 2016, tampoco encontró relación entre la SPb, la T4 y la FT4, tanto en el grupo control como en el grupo estudio (Krieg, 2016).

A diferencia del presente trabajo, varios autores reportaron una la relación negativa entre Pb y TSH, así, Abdeluoahab reportó disminución de TSH en mujeres con alta concentración de SPb, sin embargo, no se observó una relación con TSH y las hormonas tiroideas en hombres (Abdelouahab et al., 2008). Meeker et al., también reportaron una asociación negativa entre niveles de SPb (1.1 y 2.0 ug/dL) y TSH, esta asociación sucedería aparentemente por el hipertiroidismo que ha sido reportado en la literatura (Meeker et al., 2009).

Al igual que el presente trabajo la concentración de SPb no se correlaciona con los niveles de FT4 y anticuerpos tiroideos en ninguna de las dos áreas de exposición, lo cual es consistente con varios estudios, así, Siegel M, et al. (1989) realizaron determinaciones de SPb y pruebas de función tiroidea en 68 niños, los niveles de SPb no se relacionaron con los niveles de T4 ni FT4 (M. Siegel et al., 1989). Adicionalmente, Refowitz et al, reportaron que no hubo una relación entre SPb (5 – 60 ug/dL) y las concentraciones con T4 y FT4, en 58 trabajadores de una fundidora de cobre (Refowitz, 1984). Schumacher, Erfurth y Chen tampoco encontraron relación entre los niveles de SPb con las hormonas tiroideas (Schumacher et al., 1998, Erfurth et al., 2001, Chen et al., 2013). Finalmente, Krieg en un meta análisis publicado en el año 2016, no encontró relación entre SPb, T4 y

FT4, tanto en el grupo control como en el de estudio (Krieg, 2016). De esta manera, es poco probable que el Pb tenga un efecto clínicamente significativo sobre la función tiroidea.

Otros autores en cambio reportaron una relación positiva entre SPb y T4, así, Tiwari et al. (1985) indicaron que los niveles altos de SPb elevan los niveles de T4 y FT4 posiblemente por alteración de la deionidasa 5, pero sin alteración de TSH (Tiwari et al., 1985). Se propone que esta relación podría deberse a deficiencia de albumina (proteína ligadora de T4), sin embargo, la albumina estaba normal, por lo que, aparentemente no hay relación entre Pb, hormonas tiroideas y TSH, así, aún no existe una explicación de la elevación de T4 (Tiwari et al., 1985). Dursun y Tutus reportaron en un grupo 27 trabajadores varones expuestos ocupacionalmente a Pb durante 16.70 años, que la concentración media de SPb de los trabajadores fue de 17.07 µg/dL, las concentraciones séricas de T4, FT4, y TSH estuvieron elevadas, aunque dentro del rango normal (Dursun & Tutus, 1999).

Otros autores en tanto han observado una relación negativa entre Pb y T4, así Robins et al, reportaron una correlación negativa entre los niveles de SPb y niveles séricos de T4 libre. Sin embargo, el análisis de esos datos reveló que esta relación estaba presente en sujetos de raza negra, pero no en sujetos de raza blanca, sugiriendo una posible interacción entre la genética y factores ambientales en la patogenia de hipotiroidismo asociado al Pb (Robins et al., 1983). Dundar et al., reportaron que los niveles de Pb en sangre disminuyen significativamente los niveles de FT4 en trabajadores de reparación de automóviles que tuvieron una exposición prolongada a niveles bajos de Pb en sangre en comparación con los controles. Además, 11 casos (26%) en el grupo de estudio tenían niveles de FT4 por debajo del límite inferior normal sin ninguna elevación significativa en los niveles de TSH. Así es posible que la disminución de FT4 con niveles bajos de TSH probablemente se asocian con una disfunción de la hipófisis debido a la exposición al Pb (Dundar et al., 2006). Luo y Hendryxb en un análisis del estudio NAHES del 2007 al 2008 y del 2009 al 2010 reportaron que con niveles de Pb en sangre de 1.82 µg/dl, en un rango de 0.18 a 33.10 µg/dl, se observó una relación negativa entre los niveles de Pb en sangre

con T4 en varones y positiva con T3, pero sin cambios en TSH. Así, ellos indican que la función tiroidea puede ser disrumpida por niveles bajos de Pb en sangre (Luo & Hendryx, 2014). Tuppurainen et al. estudiaron la función tiroidea en hombres expuestos ocupacionalmente al Pb durante un tiempo medio de 7.6 años, y reportaron una asociación negativa débil pero significativa con T4 y FT4, y esta asociación fue particularmente pronunciada con la exposición a Pb a largo plazo (Tuppurainen et al., 1988).

López et al., en un trabajo que involucró a 75 trabajadores de una fábrica de baterías de autos, reportaron que la relación de Pb y función tiroidea dependería de la concentración de Pb, así con valores de 8 a 26 ug/dL se encontró relación positiva con TSH, pero no con hormonas tiroideas. Con valores de 26 a 50 ug/dL se reportó una relación positiva entre niveles de SPb de 50 a 98 µg/dL con hormonas tiroideas y TSH y se observó una correlación negativa pero significativa con T3 y T4, pero no con FT4 y TSH (López et al., 2000).

Resultados controversiales se han reportado en varios estudios sobre los efectos del Pb en la función tiroidea, y se han propuesto varios mecanismos patológicos. Slingerland en 1955 fue el primero en reportar una disminución de la captación de yodo por parte de la glándula tiroidea (Slingerland, 1955), lo que fue confirmado por Sandstead et al. en 1969 en un estudio en vivo realizado en ratas expuestas a Pb (Sandstead et al., 1969). Singh reportó que el Pb puede causar deterioro funcional del eje pituitario-tiroideo (Singh et al., 2000). El mecanismo por el cual el Pb deteriora a la glándula tiroidea aparentemente se debe a la formación de radicales libres por oxidación lipídica, daño de ADN, y depresión de grupos tioles esenciales (-SH) (Stohs & Bagchi, 1995), los cuales participan en la actividad de la 5 deionidasa (Singh et al., 2000).

En el presente estudio se realizaron a 300 pacientes ECOs de la tiroidea, se encontró que la media del volumen tiroideo fue de 8.5 ml, en área de AE se encontró un volumen tiroideo de 11.0 ml a diferencia de los sujetos del área de BE con un volumen de

6.1 ml esta diferencia fue significativa ($p < 0.001$). En todos los sujetos se observó una alta prevalencia de nódulos tiroideos (50%), siendo 42.5% nódulos únicos y 57.5% nódulos múltiples, esta prevalencia es similar a lo reportado en otros estudios (Dundar et al., 2006). En el presente trabajo se encontró en área de AE 40.3 % de los sujetos presentaron nódulo solitario y el 59.7% presentaron múltiples nódulos tiroideos a diferencia del área de BE que afectó al 44.4% de los sujetos con nódulo único y el 55.6% con múltiples nódulos tiroideos esta mayor presencia de los 2 tipos de nódulos en la zona de baja exposición podría deberse a que la ciudad de Quito es una zona alto andina que históricamente ha sido considerada como una área endémica de deficiencia de yodo., sin embargo aunque no se encontró relación entre las áreas de exposición a Pb y la presencia de nódulos tiroideos, sin embargo, se evidenció una relación entre el área de AE y la presencia de nódulos tiroideos ≥ 1 cm (OR 2.75, IC: 1.60 – 4.70) con una media del tamaño nodular de 1.01 ± 0.84 vs 0.61 ± 0.44 cm del área de AE y BE a Pb, respectivamente. El tamaño del nódulo predominante se relacionó de forma negativa con los niveles séricos de TSH ($r = -0.17$, $p < 0.05$) y positiva con SPb ($r = 0.23$, $p < 0.05$), no hubo relación con los niveles de FT4. El porcentaje de nódulos que requirieron punción para estudio citológico fue bajo, en nuestro estudio solo se realizaron 18 PAAF's. A diferencia de Boelaert et al. que reportaron una prevalencia de nódulos con diagnóstico citológico benigno alto (BETHESDA II) del 70.6% y maligno (BETHESDA V/VI) del 6.5%, con TSH media de 1.25 y 2.33 mUI/L, respectivamente (K. Boelaert et al., 2006). Similar prevalencia de BETHESDA II se encontró en nuestro estudio (77.8%) y BETHESDA V (5.6%) cuya TSH media fue de 2.21 y 4.76 mUI/L, respectivamente. Boelaert et al. concluyeron que la prevalencia de cáncer es del 64% cuando la TSH es > 2.81 mUI/L, y el riesgo aumenta cuando es > 2.26 mUI/L (Golbert et al., 2017). Sin embargo, en nuestro estudio, debido al pequeño número de PAAF's realizadas no permite establecer esta relación, tampoco entre Pb y CT, como lo hace Rezaei et al., su estudio reporta que la exposición a Pb aumenta el riesgo de CT (OR 1.68, 95% 1.26 - 2.24) (Rezaei et al., 2019). Adicionalmente, Li et al. encontraron que los niveles de Pb eran significativamente más altos en pacientes con adenoma de tiroides en

comparación con PTC, la SPb se correlacionó negativamente con TSH ($r = -0,27$, $p < 0,05$) y no hubo correlación con FT4 (Li et al., 2018).

Existen varias limitaciones en el presente estudio. Debido a la distancia de las áreas de AE y BE al Pb (313km), no fue posible realizar ECOS de tiroides por un solo radiólogo, las cuales poseen una mayor variabilidad en la observación de las imágenes ecográficas, además, no todos los pacientes incluidos inicialmente se realizaron el estudio ecográfico. Debido al financiamiento limitado, no se dosificaron otros marcadores de la función tiroidea (rT3, T3, FT3 y T4), y, a pesar de la gran cantidad de nódulos tiroideos reportados, solo se realizó PAAF's guiadas por ultrasonido en aquellos que ecográficamente ameritaban, por lo que no permiten establecer el diagnóstico citológico de todos los nódulos. Sin embargo, es un trabajo que involucra a 380 sujetos de 2 áreas perfectamente diferenciadas por la exposición a Pb, lo que nos permite, confirmar que en las áreas de alta exposición a plomo hay una mayor contaminación con plomo, mas, esta exposición no se relaciona con la alteración en la función tiroidea, adicionalmente, no podemos indicar si el Pb tiene relación con cáncer de tiroides.

En conclusión, en el presente estudio confirmamos una mayor exposición a Pb en las ciudades de Esmeraldas y "La Victoria de Pujilí" en comparación con la ciudad de Quito, pero no encontramos relación entre SPb, niveles de FT4 y TSH. Sin embargo, se debe tomar medidas para el control de la contaminación por Pb en los lugares con de alta exposición.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abadin, H., Ashizawa, A., Stevens, Y.-W., Lladós, F., Diamond, G., Sage, G., Citra, M., Quinones, A., Bosch, S. J., & Swarts, S. G. (2002). Toxicological Profile for Lead. In *ATSDR's Toxicological Profiles* (Issue August, p. 582). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US).
- Abdelouahab, N., Mergler, D., Takser, L., Vanier, C., St-Jean, M., Baldwin, M., Spear, P. A., & Chan, H. M. (2008). Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environmental Research*, 107(3), 380–392.
- Ahn, H. S., Kim, H. J., & Welch, G. (2014). Korea's Thyroid-Cancer “Epidemic” — Screening and Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1763–1765.
- Alarcon, W. A. (2015). *Elevated Blood Lead Levels Among Employed Adults — United States, 1994–2012*.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6254a4.htm?mm6254a4_w
- Ali, S. Z., & Cibas, E. S. (2018). *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. (Second Edi). Springer International Publishing.
- Arboleda, F. (2003). *LA GESTIÓN AMBIENTAL EN PETROINDUSTRIAL, FILIAL DE PETROECUADOR, AÑOS 1998-2002*.
- Aufderheide, A. C., & Wittmers, L. E. (1992). Selected aspects of the spatial distribution of lead in bone. *Neurotoxicology*, 13(4), 809–819.
- Barry, P. S. (1975). A comparison of concentrations of lead in human tissues. *British Journal of Industrial Medicine*, 32(2), 119–139.
- Bergdahl, I. A., Strömberg, U., Gerhardsson, L., Schütz, A., Chettle, D. R., & Skerfving, S. (1998). Lead concentrations in tibial and calcaneal bone in relation to the history of occupational lead exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24(1), 38–45.
- Boelaert, K., Horacek, J., Holder, R. L., Watkinson, J. C., Sheppard, M. C., & Franklyn, J. A. (2006). Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4295–4301.
- Boelaert, K. (2009). The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 16(4), 1065–1072.

- Börjesson, J., Gerhardsson, L., Schütz, A., Mattsson, S., Skerfving, S., & Osterberg, K. (1997). In vivo measurements of lead in fingerbone in active and retired lead smelters. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69(2), 97–105.
- Bressler, J. P., & Goldstein, G. W. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochemical Pharmacology*, 41(4), 479–484.
- Burman, K. D., & Wartofsky, L. (2015). CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *The New England Journal of Medicine*, 373(24), 2347–2356.
- Byers, R., & Lord, E. (1943). Late Effects of Lead Poisoning on Mental Development. In *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* (Vol. 66, Issue 5, pp. 471–494).
- Center for Disease Control and Prevention. (2000). Blood Lead Levels in Young Children - United States and Selected States, 1996-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 49(50), 7–10.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Blood Lead Levels -United States, 1999-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 54(20), 513–516.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2016). *Blood Lead Levels in Children*.
- Chen, A., Kim, S. S., Chung, E., & Dietrich, K. N. (2013). Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the national health and nutrition examination survey, 2007-2008. In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 121, Issue 2, pp. 181–186).
- Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, 27(11), 1341–1346.
- Cinamon, U., Levy, D., & Marom, T. (2013). Is primary hyperparathyroidism a risk factor for papillary thyroid cancer? An exemplar study and literature review. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 19(1), 42–45.
- Counter, S. A., Buchanan, L. H., Ortega, F., Amarasiriwardena, C., & Hu, H. (2000). Environmental lead contamination and pediatric lead intoxication in an Andean Ecuadorian village. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 6(3), 169–176.
- Counter, S. Allen, Buchanan, L. H., & Ortega, F. (2009). Neurophysiologic and neurocognitive case profiles of andean patients with chronic environmental lead poisoning. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 72(19), 1150–1159.
- Counter, S. Allen, Buchanan, L. H., Rosas, H. D., & Ortega, F. (1998). Neurocognitive

- effects of chronic lead intoxication in Andean children. *Journal of the Neurological Sciences*, 160(1), 47–53.
- Counter, S.A., Buchanan, L. H., & Ortega, F. (2015). Blood Lead Levels in Andean Infants and Young Children in Ecuador: An International Comparison. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78(12), 778–787.
- Counter, S.A., Buchanan, L. H., Ortega, F., Chiriboga, R., & Correa, R. (2015). Lead Levels in the Breast Milk of Nursing Andean Mothers Living in a Lead-Contaminated Environment. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 77(17), 993–1003.
- Counter, S Allen, Buchanan, L. H., & Ortega, F. (2015). Neurocognitive Status of Andean Children with Chronic Environmental Lead Exposure. *Journal of Environmental and Occupational Science*, 4(4), 179–184.
- Cremer, J. E. (1961). The toxicity of tetraethyl lead and related alkyl metallic compounds. *The Annals of Occupational Hygiene*, 3, 226–230.
- Cremer, J. E., & Callaway, S. (1961). Further studies on the toxicity of some tetra and trialkyl lead compounds. *British Journal of Industrial Medicine*, 18(4), 277–282.
- Dirikoç, A., Faki, S., Başer, H., Özdemir, D., Aydın, C., Ersoy, R., Kiliç, M., Kiliçarslan, A., & Çakir, B. (2017). Thyroid malignancy risk in different clinical thyroid diseases. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(5), 1509–1519.
- Dundar, B., Oktem, F., Arslan, M. K., Delibas, N., Baykal, B., Arslan, C., Gultepe, M., & Ilhan, I. E. (2006). The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents. *Environmental Research*, 101(1), 140–145.
- Dursun, N., & Tutus, A. (1999). Chronic occupational lead exposure and thyroid function. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 12(1), 45–49.
- Erfurth, E. M., Gerhardsson, L., Nilsson, A., Rylander, L., Schütz, A., Skerfving, S., & Börjesson, J. (2001). Effects of lead on the endocrine system in lead smelter workers. *Archives of Environmental Health*, 56(5), 449–455.
- Figuera, T. M., Perez, C. L. S., Faris, N., Scarabotto, P. C., Da Silva, T. T., Cavalcanti, T. C. S., Junior, C. O. M., Miasaki, F., Da Paz Filho, G. J., & De Carvalho, G. A. (2015). TSH levels are associated with increased risk of thyroid carcinoma in patients with nodular disease. *Endokrynologia Polska*, 66(6), 480–485.
- Fiore, E., Rago, T., Provenzale, M. A., Scutari, M., Ugolini, C., Basolo, F., Di Coscio, G., Berti, P., Grasso, L., Elisei, R., Pinchera, A., & Vitti, P. (2009). Lower levels of TSH are

- associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: Thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*, 16(4), 1251–1260.
- Fiore, E., & Vitti, P. (2012). Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(4), 1134–1145.
- Fiore, M., Conti, G. O., Caltabiano, R., Buffone, A., Zuccarello, P., Cormaci, L., Cannizzaro, M. A., & Ferrante, M. (2019). Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: A brief review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(7), 1–18.
- Fletcher, K. (1971). Direct determination of lead in plant materials by atomic absorption spectrophotometry. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 22(5), 260–261.
- Gerschpacher, M., Göbl, C., Anderwald, C., Gessl, A., & Krebs, M. (2010). Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(4), 389–392.
- Golbert, L., De Cristo, A. P., Faccin, C. S., Farenzena, M., Folgieri, H., Graudenz, M. S., & Maia, A. L. (2017). Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS ONE*, 12(11), 1–12.
- González-Andrade, F., & López-Pulles, R. (2010). Ecuador: Public health genomics. In *Public Health Genomics* (Vol. 13, Issue 3, pp. 171–180). Karger Publishers.
- Gurer-Orhan, H., Sabir, H. U., & Özgüneş, H. (2004). Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*, 195(2–3), 147–154.
- Harach, H. R., Franssila, K. O., & Wasenius, V. M. (1985). Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in finland. A systematic autopsy study. *Cancer*, 56(3), 531–538.
- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2015a). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1–133.
- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G.,

- Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2015b). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1–133.
- Haymart, M. R., Glinberg, S. L., Liu, J., Sippel, R. S., Jaume, J. C., & Chen, H. (2009). Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clinical Endocrinology*, 71(3), 434–439.
- Hibbert, R., Bai, Z., Navia, J., Kammen, D. M., & Zhang, J. (1999). High lead exposures resulting from pottery production in a village in Michoacán State, Mexico. *Journal Of Exposure Analysis And Environmental Epidemiology*, 9(4), 343–351.
- Hohnadel, D. C., Sunderman, F. W., Nechay, M. W., & McNeely, M. D. (1973). Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc, and lead in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing. *Clinical Chemistry*, 19(11), 1288–1292.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). (n.d.). *Encuesta de Salud, Bienestar del Adulto Mayor*].
- Jurado, J. (2005). *Segunda parte Las implicaciones sociales y éticas de la política petrolera*.
- Kahn, L. G., Liu, X., Rajovic, B., Popovac, D., Oberfield, S., Graziano, J. H., & Factor-Litvak, P. (2014). Blood lead concentration and thyroid function during pregnancy: Results from the yugoslavia prospective study of environmental lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 122(10), 1134–1140.
- Khan, M., Malik, N., Khan, K., & Shahzad, M. (2017). Association of preoperative serum thyroid-stimulating hormone levels with thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease. *World Journal of Nuclear Medicine*, 16(3), 202.
- Kimmel, E. C., Fish, R. H., & Casida, J. E. (1977). Bioorganotin Chemistry. Metabolism of Organotin Compounds in Microsomal Monooxygenase Systems and in Mammals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 25(1), 1–9.
- Kitahara, C. M., & Sosa, J. A. (2016). The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(11), 646–653.
- Krieg, E. F. (2016). A Meta-Analysis of Studies Investigating the Effects of Occupational Lead Exposure on Thyroid Hormones. *Am J Ind Med*, 59(7), 583–590.
- Lauwerys, R. R. (1994). *Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales*.
- Levin, S. M., & Goldberg, M. (2000). Clinical evaluation and management of lead-exposed

- construction workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 37(1), 23–43.
- Li, H., Li, X., Liu, J., Jin, L., Yang, F., Wang, J., Wang, O., & Gao, Y. (2017). Correlation between serum lead and thyroid diseases: papillary thyroid carcinoma, nodular goiter, and thyroid adenoma. *International Journal of Environmental Health Research*, 27(5), 409–419.
- Li, L., Arnot, J. A., & Wania, F. (2018). Revisiting the Contributions of Far- and Near-Field Routes to Aggregate Human Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Environmental Science and Technology*, 52(12), 6974–6984.
- Liang, Q., Liao, R., Su, S., Huang, S., Pan, R., & Huang, J. (2003). Effects of lead on thyroid function of occupationally exposed workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi = Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 21(2), 111–113.
- López, C. M., Piñeiro, A. E., Núñez, N., Avagnina, A. M., Villaamil, E. C., & Roses, O. E. (2000). Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the buenos aires area (argentina). *Pharmacological Research*, 42(6), 599–602.
- Luo, J., & Hendryx, M. (2014). Relationship between blood cadmium, lead, and serum thyroid measures in US adults - The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *International Journal of Environmental Health Research*, 24(2), 125–136.
- McDougall I.R. (2007). 1 . Epidemiology and Etiology of Thyroid Nodules and Thyroid Cancers. *Thyroid Cancer in Clinical Practice*, 1–17.
- McLeod, D. S. A., Watters, K. F., Carpenter, A. D., Ladenson, P. W., Cooper, D. S., & Ding, E. L. (2012). Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(8), 2682–2692.
- Meeker, J. D., Rossano, M. G., Protas, B., Diamond, M. P., Puscheck, E., Daly, D., Paneth, N., & Wirth, J. J. (2009). Multiple Metals Predict Prolactin and Thyrotropin (TSH) Levels in Men. *Environ Res*, 109(7), 869–873.
- Memon, N. S., Kazi, T. G., Afridi, H. I., Baig, J. A., Arain, S. S., Sahito, O. M., Baloch, S., & Waris, M. (2016). Evaluation of calcium and lead interaction, in addition to their impact on thyroid functions in hyper and hypothyroid patients. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(1), 878–886.
- Metzger, R., & Milas, M. (2014). Inherited cancer syndromes and the thyroid: An update. In *Current Opinion in Oncology* (Vol. 26, Issue 1, pp. 51–61).

- Mielke, H. W. (1999). Lead in the Inner Cities. *American Scientist*, 87, 62–73.
- Reglamento de la ley de yodación de la sal para consumo humano, Pub. L. No. Ley No. 075-CL, 3 (2010).
- Mochas, L. (2015). *Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del hospital de especialidades de las fuerzas armadas en la ciudad de Quito - Ec.*
- Moline JM, L. P. (2005). *Metal and related compounds: Lead* (2nd ed.).
- Needleman, H. (2004). Lead poisoning. *Annual Review of Medicine*, 55(1), 209–222.
- Needleman, H. L. (2000). The removal of lead from gasoline: Historical and personal reflections. *Environmental Research*, 84(1), 20–35.
- Negro, R., Valcavi, R., & Toulis, K. A. (2013). Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? results of a meta-analysis. *Endocrine Practice*, 19(2), 212–218.
- Nikiforov, Y. E. (2006). Radiation-induced thyroid cancer: What we have learned from chernobyl. In *Endocrine Pathology* (Vol. 17, Issue 4, pp. 307–317).
- Olaiz, G., Rojas, R., Fortoul, T. I., & Palazuelos, E. (1997). High blood lead levels in ceramic folk art workers in michoacan, mexico. *Archives of Environmental Health*, 52(1), 51–55.
- Omokhodion, F. O., & Crockford, G. W. (1991). Lead in sweat and its relationship to salivary and urinary levels in normal healthy subjects. *Science of the Total Environment*, The, 103(2–3),
- Ortega, F., Counter, S. A., Buchanan, L. H., Coronel Parra, A. M., Collaguaso, M. A., Jacobs, A. B., Rifai, N., & Hoover, P. N. (2013). Declining blood lead and zinc protoporphyrin levels in Ecuadorian Andean children. *Clinical Biochemistry*, 46(13–14), 1233–1238.
- Ortega, F., Counter, S. A., Buchanan, L. H., Parra, A. M. C., Collaguaso, M. A., & Jacobs, A. B. (2013). Tracking Blood Lead and Zinc Protoporphyrin Levels in Andean Adults Working in a Lead Contaminated Environment. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 76(19), 1111–1120.
- Pacini, F., & Castagna, M. G. (2012). Approach to and Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. In *Medical Clinics of North America* (Vol. 96, Issue 2, pp. 369–383).
- Papanikolaou, N. C., Hatzidaki, E. G., Belivanis, S., Tzanakakis, G. N., & Tsatsakis, A. M.

- (2005). Lead toxicity update. A brief review. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 11(10), RA329-A336.
- Patrick, L. (2006). Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 11(1), 2–22.
- Pearce, E. N., & Braverman, L. E. (2009). Environmental pollutants and the thyroid. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 23(6), 801–813.
- Pekcici, R., Kavlakoglu, B., Yilmaz, S., Şahin, M., & Delibaşı, T. (2009). Effects of lead on thyroid functions in lead-exposed workers. *Central European Journal of Medicine*, 5(2), 215–218.
- PETROECUADOR. (2010). *AUDITORÍA INTERNA DE EP PETROECUADOR*.
- Philip, A. T., & Gerson, B. (1994). Lead poisoning--Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. *Clinics in Laboratory Medicine*, 14(2), 423–444.
- Pichtel, J., Kuroiwa, K., & Sawyerr, H. T. (2000). Distribution of Pb, Cd and Ba in soils and plants of two contaminated sites. *Environmental Pollution*, 110(1), 171–178.
- Rabinowitz, M. B. (1991). Toxicokinetics of bone lead. *Environmental Health Perspectives*, 91(5), 33–37.
- Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *Journal of Clinical Investigation*, 58(2), 260–270.
- Refowitz, R. M. (1984). Thyroid function and lead: no clear relationship. *Journal of Occupational Medicine: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 26(8), 579–583.
- Rezaei, M., Javadmoosavi, S. Y., Mansouri, B., Azadi, N. A., Mehrpour, O., & Nakhaee, S. (2019). Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(35), 35787–35796.
- Rivera, J., Vivero, S., Racines, M., Loza, V., Patajalo, S., & Martinez, E. Z. (n.d.). *Plumbemia en niños que viven alrededor de la Refinería Estatal de Esmeraldas* (Issue 8).
- Robins, J. M., Cullen, M. R., Connors, B. B., & Kayne, R. D. (1983). Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Archives of Internal Medicine*, 143(2), 220–224.
- Rosário, P. W., Ward, L. S., Carvalho, G. A., Graf, H., Maciel, R. M. B., Maciel, L. M. Z.,

- Maia, A. L., & Vaisman, M. (2013). Nódulo tireoideo e câncer diferenciado de tireoide: Atualização do consenso brasileiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 57(4), 240–264.
- Rosner, D., & Markowitz, G. (1985). A “gift of God”? The public health controversy over leaded gasoline during the 1920s. *American Journal of Public Health*, 75(4), 344–352.
- Sandstead, H. H., Stant, E. G., Brill, A. B., Arias, L. I., & Robert T. Terry. (1969). Lead Intoxication and the Thyroid. *Arch Intern Med*, 123(6), 632–635.
- Sarzosa, V., & Astudillo, M. (2012). Concentraciones de tirotrópina con relación al desarrollo de dislipidemia y determinación de punto de corte ideal para el inicio de tratamiento sustitutivo. *Endocrinología y Nutrición*, 59(10), 575–582.
- Schumacher, C., Brodtkin, C. A., Alexander, B., Cullen, M., Rainey, P. M., Van Netten, C., Faustman, E., & Checkoway, H. (1998). Thyroid function in lead smelter workers: Absence of subacute or cumulative effects with moderate lead burdens. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 71(7), 453–458.
- Seib, C. D., & Sosa, J. A. (2019). Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(1), 23–35.
- Shah, J. P. (2015). Thyroid Carcinoma: Epidemiology, histology, and diagnosis. In *Clinical Advances in Hematology and Oncology* (Vol. 13, Issue 4, pp. 3–6).
- Siegel, M., Forsyth, B., Siegel, L., & Cullen, M. R. (1989). The effect of lead on thyroid function in children. *Environmental Research*, 49(2), 190–196.
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 9–29.
- Sierra, M. S., Soerjomataram, I., & Forman, D. (2016). Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, S150–S157.
- Singh, B., Chandran, V., Bandhu, H. K., Mittal, B. R., Bhattacharya, A., Jindal, S. K., & Varma, S. (2000). Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans. *BioMetals*, 13(2), 187–192.
- Slingerland, D. W. (1955). The influence of various factors on the uptake of iodine by the thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 15(1), 131–141.
- Sociedad de Lucha contra el cáncer. (2014). *Epidemiología del cáncer en Quito 2006-2010*.
- Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. (2018). *Registro Nacional De Tumores*. https://issuu.com/solcaquito/docs/dia_mundial_del_cancer_2018/5

- Sociedad de Lucha contra el cáncer (SOLCA). (2009). *Epidemiología del cáncer en Quito 2003-2005*.
- Sociedad de Lucha contra el cáncer (SOLCA). (2017). *Cáncer en Quito 2010 - 2013*.
- Stohs, S. J., & Bagchi, D. (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 18(2), 321–336.
- Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., Cronan, J. J., Beland, M. D., Desser, T. S., Frates, M. C., Hammers, L. W., Hamper, U. M., Langer, J. E., Reading, C. C., Scoutt, L. M., & Stavros, A. T. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*, 14(5), 587–595.
- Thomas, V. M. (1995). The Elimination of Lead in Gasoline. *Annual Review of Energy and the Environment*, 20(1), 301–324.
- Tiwari, I., Timms, P., & Rothe, P. (1985). Lead Poisoning and Euthyroid Hyperthyroxinaemia. *The Lancet*, 325(8444), 1508–1509.
- Tuppurainen, M., Wägar, G., Kurppa, K., Sakari, W., Wambugu, A., Frøseth, B., Alho, J., & Nykyri, E. (1988). Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 14(3), 175–180.
- US Department of Health and Human Services. (1997). Update: Blood lead levels - United States, 1991-1994. In *Journal of the American Medical Association* (Vol. 277, Issue 13, pp. 1031–1032).
- Vázquez Aguirre, V. M., Rojas, J., & Bermudez, V. (2013). Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 8, 95–102.
- Williams, D. (2015). Thyroid Growth and Cancer. *European Thyroid Journal*, 4(3), 164–173.
- Yousif, A., & Ahmed, A. (2009). Effects of cadmium (Cd) and lead (Pb) on the structure and function of thyroid gland. *Afr J Environ Sci Technol*, 3(3), 78–85.
- Zafón, C., Obiols, G., & Mesa, J. (2014). Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: Nodule size contribution. *Endocrinología y Nutrición*, 62(1), 24–28.
- Ziegler, E. E., Edwards, B. B., Jensen, R. L., Mahaffey, K. R., & Fomon, S. J. (1978). Absorption and retention of lead by infants. *Pediatric Research*, 12(1), 29–34.