

Plaguicidas e hipotiroidismo en agricultores en zonas de cultivo de plátano y café, en Quindío, Colombia

Pesticides and hypothyroidism in farmers of plantain and coffee growing areas in Quindío, Colombia

Ángela L. Londoño, Beatriz Restrepo, Juan F. Sánchez, Alejandro García-Ríos, Adolfo Bayona y Patricia Landázuri

Recibido 26 mayo 2016 / Enviado para modificación 23 noviembre 2017 / Aceptado 07 febrero 2018

RESUMEN

Objetivos Determinar relación entre hipotiroidismo y plaguicidas en sangre.

Metodología Estudio de corte transversal, en agricultores y sus compañeros(as) permanentes en municipios productores de plátano y café. Se calculó muestra representativa. Se realizaron pruebas de función tiroidea, se utilizó un lector de ELISA Stat Fax 303/Plus, en una longitud de onda 450 nm. Se determinó la residualidad de plaguicidas organoclorados, se implementó un método de microextracción dispersiva en fase líquida (DLLME) asistida por sonicación, y se empleó cromatografía de gases con detector de micro captura de electrones (GC- μ ECD) para el análisis.

Resultados Se incluyeron 819 participantes, 58,7% hombres y 41,3% mujeres; promedio de edad 48,1 años. Prevalencia de hipotiroidismo manifiesto 1,2% y de hipotiroidismo subclínico 6,7%, mayor prevalencia en personas mayores de 60 años (2,6% y 8,9% respectivamente). Se encontró asociación no causal de hipotiroidismo subclínico con plaguicidas organoclorados 4,4'-DDE (sig.0,006), Heptacloro (sig.0,04), y Endosulfán I (sig.0,02). Los anticuerpos antiperoxidasa (Anti TPO) \geq 60 IU/ml se asociaron con h. subclínico, OR 2,6.

Conclusiones La prevalencia de hipotiroidismo hallada es similar a lo referido en la literatura, es menor que en áreas urbanas; la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es mayor y con riesgo de progresión a hipotiroidismo franco cuando se relaciona con Anti-TPO positivos, razón por la cual se requiere seguimiento en estos pacientes. Se asociaron a h. subclínico 3 plaguicidas organoclorados. Se recomienda tamizaje de TSH en personas de 40 y más años sobre todo si están expuestas a los agroquímicos mencionados.

Palabras Clave: Hipotiroidismo; disruptores endocrinos; insecticidas organoclorados; Heptaclor; endosulfano (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives To establish the correlation between hypothyroidism and blood pesticide levels.

Materials and Methods Cross-sectional study in agricultural workers and their permanent partners in plantain and coffee producing municipalities as reference population. A representative sample was estimated and thyroid function tests were performed using ELISA Stat Fax 303/Plus reader, at a wavelength of 450 nm. Organochlorine pesticide residuality was determined, a dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) assisted by sonication was implemented, and a gas chromatography-micro-electron capture detector (GC- μ ECD) was used for the analysis.

Results 819 participants, 58.7% men and 41.3% women were included; their average age was 48.1 years. Prevalence of symptomatic hypothyroidism (1.2%) and subclinical hypothyroidism (6.7%) was observed, with a higher prevalence in people older than 60 years (2.6% and 8.9%, respectively). Non-causal association was found between sub-

AL: MD. Ph. D. Medicina Preventiva y Salud Pública. Esp. Epidemiología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. angelalilianal@uniquindio.edu.co

BR: Lic. Biología y Química. Ph. D. Ciencias Biomédicas Esp. Biología Molecular y Biotecnología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

beatrizrc@uniquindio.edu.co

JS: MD. Ph. D. Medicina Preventiva y Salud Pública. M. Sc. Salud Pública. Esp. Salud Ocupacional. juanfa@uniquindio.edu.co

AG: Químico. M. Sc. Química. Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

agarcia@uniquindio.edu.co

AB: MD. Esp. Endocrinología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. adolfobayona@hotmail.com

PL: Lic. Educación-Biología y Química. Ph. D. Ciencias Biológicas. M. Sc. Biología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

plandazu@uniquindio.edu.co

clinical hypothyroidism and the organochlorine pesticides 4,4'-DDE (sig.0,006), Heptachlor (sig.0,04), and Endosulfan I (sig.0,02). Antiperoxidase (Anti TPO) antibodies ≥ 60 IU/ml were associated with subclinical hypothyroidism (OR 2.6). **Conclusions** The prevalence of hypothyroidism in the studied population is similar to that reported in the literature, and lower than in urban areas. In turn, the prevalence of subclinical hypothyroidism is higher and positive anti-TPO values are related to risk of progression to frank hypothyroidism, which is why follow-up is required in these patients. Three organochlorine pesticides were associated with subclinical hypothyroidism. TSH screening is recommended in people aged 40 and over, especially if they are exposed to the aforementioned agrochemicals.

Key Words: Hypothyroidism; endocrine disruptors; organochlorine insecticide; heptachlor; endosulfan (source: MeSH, NLM).

Existe una evidencia amplia que asocia exposición o presencia de plaguicidas con alteraciones tiroideas en humanos y animales (1-3). Se ha informado que ciertos insecticidas, herbicidas y fungicidas producen alteraciones endocrinas y, más concretamente son disruptores tiroideos actuando a través de diversos mecanismos (4-7), tales como la inhibición de la captación de yodo tiroideo, la interferencia en el receptor de la hormona tiroidea, la unión a proteínas de transporte, la interferencia con deiodinasas yodotironina, aumento del aclaramiento de las hormonas tiroideas, la interferencia con la absorción celular de las hormonas tiroideas, y la expresión con la interferencia del gen de la hormona tiroidea (4-6).

En Colombia es frecuente y común el uso de plaguicidas para control de plagas en la actividad agrícola (8). En la región cafetera, varios estudios sobre calidad de agua muestran residualidad de plaguicidas organoclorados y organofosforados en las aguas de los ríos que riegan los cultivos (9-12).

Se estima que un 5% - 9% de los adultos tienen la enfermedad tiroidea subclínica y el 0,8% - 7,5% tiene una enfermedad tiroidea clínica. En una revisión sistemática de la literatura sobre la incidencia de enfermedad autoinmune de la tiroides, encontraron un estimado de hipotiroidismo de 350/100 000/año en mujeres y 80/100 000/año en hombres. La mayoría de los estudios incluyeron población caucásica principalmente de Escandinavia, España, Reino Unido y Estados Unidos. Las incidencias de las tasas de hipotiroidismo autoinmune variaron entre 2,2/100 000/año y 498,4/100 000/año, con incidencia más alta en las mujeres (13). En Quindío, Colombia un estudio reciente en población general de mujeres por encima de los 35 años se encontró una prevalencia de hipotiroidismo de 18,5% (n 439), un 29,7% tuvo anticuerpos antiperoxidasa (Anti TPO) elevados (14). Los anticuerpos frente a peroxidasa tiroidea son los más específicos de patología tiroidea.

El propósito de este estudio fue determinar la relación entre desórdenes tiroideos y niveles de plaguicidas en sangre, y explorar entre otros factores determinantes en la etiología de la enfermedad tiroidea en población agrícola, factores que deben ser investigados para preve-

nir, reducir o intervenir el riesgo de desórdenes tiroideos en la población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal.

Población de referencia: Trabajadores del sector agrícola (TSA) y sus compañeros permanentes del Departamento del Quindío.

Población de estudio

Se seleccionó una muestra en dos etapas. Primero se escogieron los municipios, se seleccionaron aquellos productores de plátano y café. El marco muestral de las fincas se construyó con las bases de datos de la secretaría de Agricultura departamental, de las Unidades Municipales de Asistencia Técnica (Umatas) y las asociaciones de plantaneros, se seleccionaron grupos de fincas que compartían las mismas cuencas hidrográficas.

Los sujetos de estudio se seleccionaron en forma consecutiva no aleatoria hasta completar el número calculado. Para ello, se calculó una muestra con la fórmula para poblaciones finitas en estudios descriptivos (error máximo permisible 2%, prevalencia de hipotiroidismo 4%) en una población de 45 891 (correspondiente a población rural de 18 a 74 años para el año 2010 según las proyecciones del DANE); la prevalencia de hipotiroidismo se obtuvo de mediciones previas y de estudios publicados en los cuales se informaron prevalencias entre 2,2 y 18,5%; el tamaño se calculó con la menor prevalencia encontrada (13,14). A la muestra calculada (n=366) se le adicionó un 10% para un total final de 402 participantes en el estudio; como se pretendía medir prevalencia de hipotiroidismo manifiesto y de hipotiroidismo subclínico, la muestra se multiplicó por dos quedando una n mínima de 804.

Se realizó consentimiento informado para los propietarios de fincas y para los participantes.

Criterios de inclusión de participantes: Se incluyeron TSA que hayan desempeñado su actividad por más de 4 meses con edad mínima de 18 años, las compañeras(os) permanentes de los(as) mismos(as) que tuvieran contacto con las ropas de los trabajadores y las mujeres de las fincas

que realizaran actividades ocupacionales con exposición directa o indirecta (lavado de ropas contaminadas, relación con recipientes) a plaguicidas.

Se excluyeron participantes que dentro de los 2 meses previos a la recolección de muestras hayan recibido tratamientos con hormonas tiroideas, medicamentos o tratamientos naturales con sustancias que contengan yodo; antecedentes de hipotiroidismo congénito, cirugía por cáncer de tiroides, administración de yodo 131 , radioterapia en cuello y realización de pruebas diagnósticas con medios de contraste en los 6 meses previos.

Técnicas y procedimientos

Las muestras sanguíneas se tomaron después de doce horas de ayuno por punción venosa en tubo seco, el suero se obtuvo por centrifugación a 2500 g por 15 minutos, a 4 °C, separado en microtubos y almacenado a -20 °C hasta su análisis

Pruebas de tiroides: La cuantificación de la TSH y T₄ se hicieron por medio del kit comercial (Novatec Inmudiagnostica GMBH), los valores de referencia considerados normales fueron 0,3-4,5 μUI/ml para TSH y 8-20 ng/L para T₄L. Se clasificó hipotiroidismo manifiesto (TSH mayor o igual 4,6 y T₄ menor a 8 ng/L) e hipotiroidismo subclínico (TSH mayor o igual 4,6 y T₄L normal). Los Anticuerpos antiperoxidasa (Anti TPO) se analizaron con el Kit comercial (Anti TPO AESKU 7401), utilizando dilución de muestras de suero 1:101. Valores de referencia: normal < 40 IU/ml, indeterminado 40-60 IU/ml, positivo 60 IU/ml. Las pruebas se leyeron en un equipo lector de ELISA Stat Fax 303/Plus, en una longitud de onda de 450 nm.

Determinación de los niveles de plaguicidas en suero: Se efectuó a través de microextracción en fase líquida y cromatografía de gases.

Equipos: durante la preparación y extracción se empleó ultrasonido BRANSON 3510, vortex SCIOLOGEX MX-S, centrífuga HETTICH EBA 20 y balanza PRECISA XB 220^a. Para la determinación de los residuos de plaguicidas se utilizó un cromatógrafo de gases 6890N Agilent Technologies dotado con auto-muestreador, inyector split-splitless, detector de μECD y una unidad electrónica con el software controlador Chemstation. La columna cromatográfica empleada fue una Agilent J&W HP-5 (30 m x 0,320 mm x 0,25 μm) 95% polidimetilsiloxano, 5% polidifenilsiloxano.

Microextracción Dispersiva en Fase Líquida (DLLME): Las muestras de suero sanguíneo se descongelaron a temperatura ambiente y se manipularon el menor tiempo posible en un tubo vacutainer de vidrio de 7 mL. Al ser una matriz lipídica con gran contenido de proteínas, se empleó metanol grado HPLC como agente dispersante a

igual volumen de la muestra de suero (200 μL) y luego se adicionaron 3 mL del agente extractante, n-hexano grado cromatográfico. Luego de un vortex de 2 min, el extracto se dejó en sonicación durante 10 min con el fin de asistir la disolución de los plaguicidas, luego se centrifugó a 3500 rpm durante 3 min para romper las emulsiones, favorecer la extracción y evitar interferencias en el extracto, después se decantó para separar la fase líquida de la fase sólida y a ésta última se le adicionaron de nuevo 3 mL del agente extractante y se repitió el proceso hasta unir las dos fases líquidas finales y obtener un extracto limpio. Por último, se tomó 1 mL del extracto y se le adicionaron 0,2 g de sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) para eliminar la fase acuosa y posibles interferencias. Al final se obtuvo un extracto idóneo para la inyección en el cromatógrafo de gases.

Curvas de Calibración: A partir de una mezcla de 20 OCP a 2000 μg/mL, Mix AB#1 RESTEK en hexano: tolueno (1:1) con pureza entre 96,9 - 99,9%, se preparó una solución madre de 250 μg/mL y partiendo de ella se prepararon soluciones patrón de 3, 5, 10, 25, 50 y 250 ng/mL para los niveles de concentración de la curva. Se empleó 4,4-dibromobifenilo como estándar interno (ISTD). Las soluciones se prepararon utilizando n-hexano MERCK grado cromatográfico. Se empleó suero sanguíneo libre de plaguicidas como blanco matriz que fue dopado con las soluciones patrón y con 70 μL del ISTD a 200 μg/mL

Análisis Cromatográfico: El automuestreador se configuró para inyectar 2,5 μL de muestra. Las temperaturas del inyector y del detector permanecieron a 250 y 300 °C respectivamente. La temperatura del horno se programó de 140 °C hasta 180 °C (durante 5 min) a razón de 6 °C min⁻¹, de 180 °C hasta 200 °C (durante 3 min) a razón de 2 °C min⁻¹, y de 200 °C hasta 260 °C (durante 2 min) a razón de 12 °C min⁻¹. El tiempo de la corrida cromatográfica para la resolución total de los analitos fue de 29,6 min.

Procesamiento y análisis de la información

Se realizó en SPSS versión 19,0; se hizo análisis descriptivo y bivariado, se calcularon medidas de asociación estadística no causal, OR con intervalos de confianza y el test de hipótesis fue el chi cuadrado. Se determinó normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para decidir la realización de pruebas paramétricas o no con variables cuantitativas. Se exploraron factores sociodemográficos, niveles de Anti TPO, niveles de plaguicidas, buscando asociación estadística a un nivel de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron para el análisis 819 personas residentes en área rural de 8 municipios, un 58,7% hombres y 41,3%

mujeres; con edad promedio de 48,1 años (IC 95%: 47,1-49,1) rango entre 18 y 87 años; en su mayoría de estrato bajo (96,6%) y con escolaridad menor a 8 años de estudio (67,7% n 550).

La prevalencia de hipotiroidismo manifiesto fue 1,2% (n 10) y de hipotiroidismo subclínico 6,7% (n 55). Dichas prevalencias fueron mayores en personas de 60 y más años (2,6% y 8,9% respectivamente); en menores de 40 años el hipotiroidismo subclínico fue menor (6,0%) con respecto a otras edades. El hipotiroidismo manifiesto fue más prevalente en Génova (3,8%), Circasia (2,6%) y Calarcá (2,1%), en los otros municipios no se encontraron casos; el hipotiroidismo subclínico fue mayor en Córdoba (10,1%) y Quimbaya (8,9%). No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia por sexo, municipio ni por ser fumigadores (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de hipotiroidismo según variables sociodemográficas

Características	Población n (%)	H. M ^a n (%)	H. SC ^b n (%)
	819 (100)	10 (1,2)	55 (6,7)
Sexo			
Masculino	480 (58,6)	6 (1,3)	35 (7,3)
Femenino	339 (41,4)	4 (1,2)	20 (5,9)
Grupos edad			
18-39	232 (28,3)	0 (0)	14 (6,0)
40-59	395 (48,2)	5 (1,3)	24 (6,1)
60 y más	192 (23,4)	5 (2,6)	17 (8,9)
Municipios			
Calarcá	195 (23,8)	4 (2,1)	15 (7,7)
Quimbaya	179 (21,9)	0	16 (8,9)
Filandia	120 (14,7)	0	7 (5,8)
Córdoba	79 (9,6)	1 (1,3)	8 (10,1)
Génova	52 (6,3)	2 (3,8)	4 (7,7)
Buenavista	46 (5,6)	0	3 (6,5)
Circasia	76 (9,3)	2 (2,6)	1 (1,3)
Pijao	72 (8,8)	1 (1,4)	1 (1,4)
Fumigador			
Si	390 (47,6)	7 (1,8)	26 (6,7)

^a HM: H. manifiesto ^b HSC: H. subclínico

De los plaguicidas analizados en sangre se detectaron clorpirifos (organofosforados) en 328 (40%) personas; organoclorados en 600 personas (73,3%), y de estos últimos los más frecuentes fueron Heptacloro 56,8%, Endrin 55,7%, B-BHC 46,2% y lindano 29,2% (Tabla 2).

Se asociaron con hipotiroidismo subclínico el 4,4'-DDE (sig.<0,00), el Heptacloro (sig.0,04), y el Endosulfán I (sig.0,02); así mismo, la detección simultánea de tres o más organoclorados (OR 1,8). El Heptacloro fue cuantificable en 14 casos con valores entre 0,11 y 9,48 ng/mL, mediana (Me) 1,31 ng/mL. El 4,4'-DDE fue cuantificable en 21 con Me de 8,3 ng/mL y el Endosulfán I no fue cuantificable en ningún caso (Tabla 3).

La prevalencia de hipotiroidismo manifiesto en pacientes con niveles de Anti TPO positivos fue 16,7% y la de

hipotiroidismo subclínico 14,8%, la prevalencia de ambos fue significativamente más alta cuando los anti TPO eran de 60 UI/ml o más. No se relacionaron otras variables asociadas con hipotiroidismo (Tabla 3).

Tabla 2. Niveles de organofosforados y organoclorados en sangre

	ND ^a n (%)	DNC ^b n (%)	DC ^c n (%)
Organofosforados			
Clorpirifos	490 (59,9)	182 (22,2)	146 (17,8)
Organoclorados			
4,4'-DDT	788 (96,3)	19 (2,3)	11 (1,3)
Endosulfán I	808 (98,8)	10 (1,2)	0
Endosulfán sulfato	806 (98,5)	3 (0,4)	9 (1,1)
Gama-BHC (Lindano)	579 (70,8)	206 (25,2)	33(4,0)
Beta-BHC	440 (53,8)	257 (31,4)	121 (14,8)
Delta-BHC 1	804 (98,3)	10 (1,2)	4 (0,5)
Aldrin	776 (95,0)	35 (4,3)	6 (0,7)
Endrin	362 (44,3)	219 (26,7)	237 (29,0)
Heptacloro	353 (43,2)	451 (55,1)	14 (1,7)
4,4'-DDE	783 (95,7)	14 (1,7)	21 (2,6)
Metoxicloro	812 (99,3)	2 (0,2)	4 (0,5)
Cis-clordano	795 (97,2)	23 (2,8)	0
Trans-clordano	808 (98,8)	7 (0,9)	3 (0,4)

^a ND: no detectable; ^b DNC: detectable no cuantificable; ^c DC: detectable y cuantificable

DISCUSION

En el presente estudio, la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto fue menor que en otras series, tuvo una prevalencia de 1,2% significativamente mayor en las personas mayores de 60 años donde la frecuencia fue de 2,6%; se encontró asociado a la presencia de Anti-TPO con valores de 60 IU/ml y más.

A diferencia del anterior, el hipotiroidismo subclínico tuvo una prevalencia de 6,7% en toda la población de estudio y también fue más alta en mayores de 60 años con 8,9%, también se asoció a valores elevados de Anti-TPO con una OR de 2,6 (1,2-5,9). Se encontraron asociados a este tipo de hipotiroidismo los plaguicidas organoclorados: Endosulfán I OR 6,2 (1,6-24,8), el 4,4'-DDE (diclorodifenilcloroetileno) OR 3,8 (1,6-9,2) y el Heptacloro OR 1,7 (1,0-3,2).

En animales de laboratorio se ha demostrado que pesticidas como el Heptacloro, el Endosulfán y DDE entre otros organoclorados provocan toxicidad en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis- tiroides con disminución significativa de los niveles de T4 L, aumento de la TSH y cambios morfológicos en el folículo tiroideo con disminución de la cantidad de coloide y vacuolización del epitelio folicular (15).

Existe una evidencia creciente que relaciona las exposiciones ambientales, específicamente los plaguicidas organoclorados (OC), como factores de riesgo potenciales para la enfermedad de la tiroides. Se ha demostrado que la ex-

Tabla 3. Relación entre hipotiroidismo y variables estudiadas

	Hipotiroidismo manifiesto			Hipotiroidismo subclínico		
	P ^a n (%)	Sig.	OR (IC 95%)	P ^a n (%)	Sig.	OR (IC 95%)
Sexo: Hombre/mujer	6(1,3)/4(1,2)	0,6	1,1(0,3-3,8)	35(7,3)/20(5,9)	0,3	1,2(0,7-2,2)
Edad ≥ 60/< 60 años	5(2,6)/5(0,8)	0,06	3,3(0,9-11,6)	17(8,9)/38(6,1)	0,12	1,5(0,8- 2,7)
AP ^a e.tiroides si/no	1(0,7)/9(1,3)	0,47	0,5(0,07-4,3)	12(8,6)/42(6,2)	0,19	1,4(0,7-2,8)
Anti-TPO ^b ≥ 60/< 60	9(16,7)/1(0,1)	0,00	152,8(18,9-1232,2)	8(14,8)/47(6,1)	0,02	2,6(1,2-5,9)
Fumador si/no	5(2,5)/5(0,8)	0,07	3,1(0,9-10,8)	12(5,9)/43(0,7)	0,37	0,8(0,4-1,6)
Alcohol si/no	4(0,7)/6(2,3)	0,07	0,3(0,1-1,1)	39(7,1)/16(6,0)	0,34	1,2(0,7-2,2)
Fumigador si /no	7(1,8)/3 (1,7)	0,13	2,6 (0,7-10,1)	26(6,7)/29(6,8)	0,53	1,0(0,6-1,7)
OF ^c si/no	2(0,6)/8(1,6)	0,16	0,4(0,08-1,7)	26(7,9)/29(5,9)	0,16	1,4(0,8-2,4)
OC ^d ≥3/ <3	2(0,5)/8(1,9)	0,06	0,2(0,05-1,2)	35(8,6)/20(4,9)	0,02	1,8(1,1-3,3)
Lindano	1(0,4)/9(1,6)	0,16	0,3(0,03-2,1)	19(7,9)/36(6,2)	0,22	1,3(0,7-2,3)
Heptacloro	6(1,3)/4(1,1)	0,5	1,1(0,3-4,0)	38(8,2)/17(4,8)	0,04	1,7(1,0-3,2)
Aldrin	0(0)/10(1,3)	-	-	3(7,3)/52(6,7)	0,5	1,1(0,3-3,7)
Beta-BHC	2(0,5)/8(1,8)	0,08	0,3(0,06-1,3)	30(7,9)/25(5,7)	0,13	1,4(0,8-2,5)
Delta-BHC 1	1(7,1)/9(1,1)	0,15	6,8(1,8-57,6)	2(14,3)/53(6,6)	0,24	2,4(0,5-10,8)
Endosulfan I	1(10,0)/9(1,1)	0,12	9,9(1,1-86,2)	3(30)/52(6,4)	0,02	6,2(1,6-24,8)
Cis-clordano	1(4,3)/9(1,1)	0,25	4,0(0,5-32,7)	4(17,4)/51(6,4)	0,06	3,1(1,0-9,4)
Trans-clordano	1(10,0)/9(1,1)	0,12	9,8(1,1-86,2)	2(20)/53(6,6)	0,14	3,6(0,7-17,2)
4,4'-DDE	0(0)/10(1,3)	-	-	7(20)/48(6,1)	0,00	3,8(1,6-9,2)
Endrin	5(1,1)/5(1,4)	0,48	0,8(0,2-2,8)	35(7,7)/20(5,5)	0,14	1,4(0,8-2,5)
4,4'-DDT	0(0)/10(1,3)	-	-	4(13,3)/51(6,5)	0,14	2,2(0,7-6,3)
Endosulfan sulfato	0(0)/10(1,2)	-	-	2(16,7)/53(6,6)	0,19	2,8(0,6-13,3)
Metoxicloro	0(0)/10(1,2)	-	-	1(16,7)/54(6,7)	0,34	2,8(0,3-24,4)

^a AP: antecedentes personales enfermedad de tiroides; ^bAnti-TPO en IU/ml; ^c OF: Organofosforados; ^d OC ≥3/ <3: identificación de 3 o más organoclorados / menos de 3.

posición a plaguicidas diclorodifeniltricloroetano (DDT), amitrol, y sustancias químicas aplicadas como herbicidas y fungicidas en el Valle del Río Rojo en Minnesota, presentaban una mayor tasa de hipotiroidismo subclínico (utilizando una definición de TSH > 4,5 mUI/L), un 3,4% frente al 1% de la población general, cambios significativos en los niveles de TSH también se asocian con el uso de fungicidas de temporada (16). Otro estudio que evaluó la función tiroidea en los trabajadores expuestos a los pesticidas de efecto invernadero danés mostró que los trabajadores tenían un aumento del 32% de TSH sérica y una disminución del 5% a 9% en los niveles de T₃ y T₄ en la primavera y otoño en comparación con los otros meses donde el cultivo es escaso (17).

Otros estudios han demostrado que mujeres mayores con exposición ambiental a los OC como los bifenilos policlorados y dioxinas dibenzofan han disminuido los niveles de T₄ en comparación con la población general sin enfermedad de la tiroides (18). También se ha informado que poblaciones altamente expuestas a bifenilos policlorados presentan alteraciones hormonales en la tiroides, cambios en el volumen de la tiroides y anticuerpos elevados de tiroides (3,19,20). Del mismo modo, trabajadores expuestos a tetrachlorodibenzo-dioxina (21) y los bifenilos policlorados (22), tienen una mayor incidencia de la enfermedad tiroidea. Curiosamente, el grupo expuesto a los bifenilos policlorados tenía niveles elevados de TSH y anticuerpos contra la tiroides, pero ningún cambio en los niveles séricos de T₄ (24).

Como parte de un análisis exploratorio, también se han investigado las tasas de enfermedad de la tiroides en relación con el uso cada vez mayor de herbicidas específicos, insecticidas, fungicidas y fumigantes, ya que es común estar expuestos a múltiples compuestos en un entorno agrícola, dado que se estima que un 5% - 9% de los adultos tienen la enfermedad tiroidea subclínica y el 0,8% - 7,5% tiene una enfermedad tiroidea clínica (1,2,23).

El monitoreo de la calidad ambiental de las principales fuentes de agua en el Quindío muestra residualidad de plaguicidas organoclorados y organofosforados y la comprobación del uso de insecticidas como el endosulfán a pesar de tener restricción en su uso, en las aguas de los ríos que riegan los cultivos del departamento (9,10,11,12).

Entre los plaguicidas que se encontraron asociados a hipotiroidismo en este estudio, el Heptacloro está prohibido en Colombia en las resoluciones del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) 366 de 1987, 531, 540, 723, 724 y 874 de 1988, Decreto 305 de 1988 de la Presidencia de la Republica y la Resolución 10255 de 1993 del Ministerio de Salud. El endosulfán el cual resulta ser el más asociado en la enfermedad tiroidea, está restringido para su uso en la broca del café (24), pero no se han encontrado directrices de utilización máxima o de riesgo.

Se hace necesario implementar medidas de vigilancia de enfermedad tiroidea en los trabajadores agrícolas que además de los factores de riesgo para hipotiroidismo descritos ampliamente en la literatura potencian su riesgo con la ex-

posición a plaguicidas que se comportan como disruptores endocrinos; y es fundamental hacer cumplir en el país las normas que regulan el uso de plaguicidas, tal como está establecido por la ley 1159 de 2007 que aprueba el “Convenio de Rotterdam” para la Aplicación del Procedimientos de Consentimiento Fundamentado previo a ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos en Colombia (25) ♣

Agradecimientos: A los agricultores y sus familias participantes del estudio.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Financiación: Esta investigación fue financiada por el Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología de Colombia (Colciencias) Convenio 401-2013 de 2012 y la Universidad del Quindío proyecto interno número 648 de 2012.

REFERENCIAS

- Kirkhorn SR, Garry VF. Agricultural lung diseases. *Environ Health Perspect.* 2000; 108 (Suppl 4):705–712.
- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Henneberger PK, Kullman GJ, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farmwomen in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(1):11–18.
- Langer P, Kocan A, Tajta kova M, Petrik J, Chovancová J, Drobná B, et al. Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *J Occup Environ Med.* 2003 ; 45(5):526–532.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(5):599–611.
- Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid.* 2007; 17(9):811–17.
- Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, Levan TD. Pesticide Use and Thyroid Disease among Women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2010; 171:455–464.
- Lacasaña M, López-Flores I, Rodríguez-Barranco M, Aguilar-Garduño C, Blanco-Muñoz J, Pérez-Méndez O, Gamboa R, Bassol S, Cebrian M. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010, 234:19-26.
- Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de las Intoxicaciones Agudas y Crónicas por plaguicidas. Bogotá; agosto de 2003.
- Londoño A, Gómez JF, Arias JJ, Nieto MA, Toro JL, Morales IT. Evaluación de la calidad ambiental de Río Roble. *Revista Investigaciones Universidad del Quindío.* 2001; (10):18-28.
- Londoño A, Arrubla JP, Zarate MP, Beltrán M, Toro JL, Torres D. Determinación de la calidad ambiental del Río Santodomingo. *Revista de investigaciones de la Universidad del Quindío.* 2004; (14):39-48.
- Londoño A, Zarate MP, Beltrán M, Torres D, Morales IT. Caracterización de la calidad ambiental de la Quebrada el Congal, corregimiento de Barcelona, Departamento del Quindío. *Revista de investigaciones Universidad del Quindío.* 2006; (16):93-103.
- Londoño A, Rojas AM, Gómez AM, Torres D. Determinación de la residualidad de plaguicidas organoclorados y organofosforados por cromatografía de gases. Variación en los parámetros fisicoquímicos y de identificación de macroinvertebrados bentónicos como indicadores de la calidad del agua en el río espejo del Departamento del Quindío. *Revista de la asociación Colombiana de Ciencias Biológicas.* 2007; (19):82-93.
- McGrogan A, Seaman H. E, Wright J.W, de Vries C.S. Clinical endocrinology. The Incidence of Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review of the Literature. *Clin Endocrinol.* 2008; 69(5):687-696.
- Londoño AL, Gallego ML, Bayona AL, Landázuri P. Asociación de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria elevada en pacientes con hipotiroidismo en Armenia. 2009-2010. *Rev. Salud Pública (Bogotá).* 2011; 13 (6):998-1009.
- Wade M, Parent S, Finnson K, Foster W, Younglai E, McMahon A, et al. Thyroid Toxicity Due to Subchronic Exposure to a Complex Mixture of 16 Organochlorines, Lead, and Cadmium. *Toxicological Sciences.* 2002; (67):207–218.
- Garry VF. Biomarkers of thyroid function, genotoxicity and agricultural fungicide use. *J Biochem Mol Toxicol.* 2005; 19(3):175.
- Toft G, Flyvbjerg A, Bonde JP. Thyroid function in Danish greenhouse workers [electronic article]. *Environ Health.* 2006; 5:32.
- Turyk ME, Anderson HA, Persky VW. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(8):1197–1203.
- Langer P, Tajtakova M, Fodor G, Kocan A, Bohov P, Michálek J, Kreze A. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139(4):402–9.
- Langer P, Tajtakova M, Kocan A, Vlcek M, Petrik J, Chovancova J, et al. Multiple organochlorine pollution and the thyroid. *Endocr Regul.* 2006; 40(2):46–52.
- Zober A, Ott MG, Messerer P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-pdioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med.* 1994; 51(7):479-486.
- Bahn AK, Mills JL, Snyder PJ, Gann PH, Houten L, Bialik O, et al. Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *N Engl J Med.* 1980; 302(1):31–33.
- Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2010; 31:497–518.
- Instituto Colombiano Agropecuario. Restricciones, prohibiciones y suspensión de registros de plaguicidas de uso agrícola en Colombia. ICA, Colombia. Citado: mayo 25 2016. Disponible: <https://goo.gl/gKDRqY>.
- República de Colombia. Ley 1159 de 2007. Diario oficial No. 46.757 de 20 de septiembre de 2007 Congreso de la república.