

**ENFERMEDAD TIROIDEA COMO RESULTADO DE LA DISRUPCION
METABOLICA DEL YODO SECUNDARIO A LA INTOXICACION POR
PERCLORATOS**

**¿CUÁL ES EL MECANISMO DE DISRUPCION METABOLICA DE LOS
PERCLORATOS EN EL METABOLISMO DEL YODO Y LA REPERCUSION EN
LA ENFERMEDAD TIROIDEA SECUNDARIA DE LOS PERCLORATOS?**

Alejandro Gómez Arévalo

**Protocolo de trabajo de grado para optar al título de Especialista en
Toxicología clínica**

Asesor temático

Pedro Ramirez Montes

Asesor metodológico

Juan Camilo de la Hoz Castellanos

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina

Toxicología Clínica

Bogotá D.C

CONTENIDO

1. Resumen.....	7
2. Antecedentes	7
3. <u>Planteamiento del problema</u>	8
4. <u>Justificación</u>	11
5. <u>Pregunta de investigación</u>	15
5.1. ¿CUÁL ES EL MECANISMO DE DISRUPCIÓN METABOLICA DE LOS PERCLORATOS EN EL METABOLISMO DEL YODO Y LA REPERCUSIÓN EN LA ENFERMEDAD TIROIDEA SECUNDARIA DE LOS PERCLORATOS?	15
6. Estrategia PICO.....	15
6.1. Población:	15
6.2. Intervención:.....	15
6.3. Comparador:.....	15
6.4. Resultados primarios:.....	15
6.5. Resultados secundarios:	15
6.6. Tipos de estudio:.....	15
7. <u>MARCO TEÓRICO</u>	15
8. <u>OBJETIVOS</u>	29
8.1. <u>Objetivo general</u>	29
8.2. <u>Objetivos específicos</u>	29
9. <u>MÉTODOS</u>	29
9.1. <u>Tipo de estudio</u>	30
9.2. <u>Criterios de inclusión</u>	30
9.3. <u>Criterios de exclusión</u>	30
9.4. <u>Tipos de estudios:</u>	31
9.5. <u>Tipo de participantes:</u>	31
9.6. <u>Aspectos Éticos</u>	32
10. <u>Evaluación de sesgos</u>	32
11. <u>Metodología para identificar los estudios:</u>	35
11.1. Estrategia de búsqueda para identificación de artículos de disrupción endocrina y percloratos.....	35
11.1.1. Términos de búsqueda para intervención	37
11.1.2. Términos de búsqueda para resultados	37
11.1.3. Fuentes de consulta	37

11.1.4.	Términos mesh para búsqueda en base de datos de pubmed	38
11.1.4.1.	Percloratos	38
11.1.4.2.	Disrupcion Endocrina	38
11.1.4.3.	Estrategia Final.....	38
11.1.5.	Términos Emtree para búsqueda en base de datos de Embase.....	39
11.1.5.1.	Percloratos	39
11.1.5.2.	Disrupción Endocrina.....	39
11.1.5.3.	Estrategia Definitiva	39
11.1.6.	Términos Desc para búsqueda en base de datos de Biblioteca Virtual en Salud (BVS), LILACS Y Literatura Gris	40
11.1.6.1.	Percloratos	40
11.1.6.2.	Disrupción Endocrina.....	40
11.1.6.3.	Estrategia de búsqueda Definitiva	40
11.1.7.	Control de cesgos con criterios de Bradford Hills	40
11.1.7.1.	Criterios de Bradford Hills	41
11.2.	Estrategia de búsqueda para percloratos y enfermedad tiroidea.....	41
11.2.1	<u>Términos de búsqueda para intervención</u>	43
11.2.2	<u>Términos de búsqueda para resultados</u>	43
11.2.3	<u>Fuentes de consulta</u>	43
11.2.4.	Estrategias de búsqueda y Metodología de búsqueda	44
11.2.4.1.	Términos mesh para búsqueda en base de datos de pubmed	44
11.2.4.1.1.	<u>Percloratos</u>	44
11.2.4.1.2.	<u>Enfermedad tiroidea</u>	44
11.2.4.2.	Términos Emtree para búsqueda en base de datos de Embase	44
11.2.4.2.1.	<u>Percloratos</u>	44
11.2.4.2.2.	<u>Enfermedad tiroidea</u>	45
11.2.4.2.3.	<u>Estrategia Definitiva</u>	45
11.2.4.3.	Términos Desc para búsqueda en base de datos de Biblioteca Virtual en Salud (BVS), LILACS Y Literatura Gris	45
11.2.4.3.1.	<u>Percloratos</u>	45
11.2.4.3.2.	<u>Enfermedad tiroidea</u>	45
11.2.4.3.3.	<u>Estrategia de búsqueda Definitiva</u>	46
11.2.5.	Herramienta de cesgos MINORS.....	46
12.	<u>Extracción de datos:</u>	48

13. Evaluación de calidad de los estudios:	49
14. Plan de análisis:	50
15. Cesgo de publicación:	50
16. Aspectos Éticos	50
17. Declaración de conflictos	51
18. Resultados:	51
18.1. Resultados de la estrategia de búsqueda para identificación de artículos de disrupción endocrina y percloratos.	51
18.1.1. <u>Resultados de la estrategia ejecutada en PUBMED</u>	51
18.1.2. <u>Resultados de la estrategia de búsqueda ejecutada en EMBASE</u>	54
18.1.3. <u>Resultados de la estrategia de búsqueda en Biblioteca Virtual en Salud (BVS)</u>	55
18.1.4. <u>Resultados cruzados</u>	60
18.1.5. <u>Estrategia de búsqueda en clinical trials</u>	64
18.1.6. <u>Resultados de búsqueda después de los criterios de inclusión y exclusión</u>	64
18.1.7. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica	66
18.2. Resultados de las estrategias de búsqueda para percloratos y enfermedad tiroidea	67
18.2.1. <u>Resultados de las estrategias de búsqueda para PUBMED</u>	67
18.2.2. <u>Resultados de la Estrategia de Búsqueda para EMBASE</u>	72
18.2.3. <u>Resultados de la estrategia de búsqueda para la búsqueda en Biblioteca Virtual en Salud BVS</u>	75
18.2.4. <u>Estrategia de Búsqueda en Clinical Trials</u>	76
18.2.5. Artículos escogidos después de eliminar duplicados	77
18.2.6. Artículos escogidos posterior criterios de inclusion	81
18.2.7. Diagrama de flujo para la búsqueda de artículos que examinaran las repercusiones clínicas en pacientes humanos	82
18.3. Cuadros de resumen de artículos escogidos	82
18.3.1. Artículos relacionados en la búsqueda percloratos y enfermedad tiroidea	82
18.3.1.1. Alteraciones tiroideas durante el embarazo	82
18.3.1.2. Alteraciones tiroideas en mujeres adultas	83
18.3.2. <u>Análisis de la Evaluación de cesgos según escala de Newcastle-Ottawa</u>	85
18.3.3. Artículos relacionados en la búsqueda percloratos y alteraciones bioquímicas	87
18.3.3.1. Estudios experimentales en modelos animales	87
18.3.3.1.1. <u>Roedores</u>	87
18.3.3.1.2. <u>Aves</u>	87

18.3.3.1.3. <u>Peces</u>	87
18.3.3.1.4. <u>Primates</u>	87
19. Discusión	91
20. Análisis	95
21. Conclusiones	96
22. Referencias	99

1. Resumen

En esta revisión sistemática de la literatura se buscó describir el mecanismo de disrupción endocrina en el metabolismo del yodo secundario a los percloratos y evaluar la repercusión de la intoxicación por percloratos en el desencadenamiento o el empeoramiento de la enfermedad tiroidea. En la revisión de los últimos diez años de la literatura medica se, encuentran cuatro investigaciones que relacionan enfermedad tiroidea con intoxicación por percloratos y seis investigaciones relacionando el mecanismo bioquímico de disrupción metabólica y percloratos. Los estudios clínicos evidenciaron que exponerse a percloratos no se asocia con cambios de función tiroidea de mujeres en el primer mes de embarazo. Otro estudio sugiere que los niveles elevados de perclorato materno se asocia con alteración del desarrollo cognitivo del feto. Pero otro estudio muestra el aumento de los niveles de TSH neonatal asociados a altos niveles de perclorato. En contraste, se encontró otro estudio donde se evidenció que en mujeres adultas no se asoció a los percloratos con alteraciones en función tiroidea ni generación de enfermedad tiroidea, mostrando una falta de correlación entre los estudios y la evidencia clínica puesto que el cambio de niveles de TSH en poblaciones susceptibles de presentar alteraciones en la funcionalidad tiroidea como son mujeres en embarazo, fetos y niños, son una problemática de alto impacto ya que los efectos definitivos secundarios a la enfermedad tiroidea, repercuten en la calidad de vida y la funcionalidad de éstas poblaciones sumado a la alta distribución a nivel mundial de los percloratos.

2. Antecedentes

Con la modernización de la vida humana se ha aumentado la producción a elementos químicos sintéticos y manipulación de aquellos encontrados en la naturaleza, llevando a la exposición a estos; como son los percloratos. Los cuales pueden tener el potencial de interferir con los procesos biológicos de los diferentes sistemas orgánicos del ser humano, alterando la salud humana llevándola a un detrimento a través de diferentes mecanismos entre los cuales encontramos la disrupción metabólica (1).

Los percloratos se componen de un átomo de cloro y cuatro átomos de oxígeno (problemas del agua potable: el perclorato). Dado las características toxicológicas de este tipo de sustancias, como lo son: el actuar a bajas dosis y a altas dosis, el presentar una relación dosis – daño no lineal, además de presentar daño en varias generaciones dado su acumulación, al poseer periodos de latencia muy largos, y la falta de niveles de exposición seguros para los disruptores endocrinos hacen que sea necesario la reducción de la exposición a este tipo de sustancias, el evitar la exposición en niños y mujeres en estado de embarazo, el establecer nuevos métodos de identificación y evaluación de este tipo de sustancias capaces de interferir con los diferentes mecanismos metabólicos celulares. (2)

Ya que las hormonas tiroideas están envueltas en varios procesos fisiológicos a través de la regulación del metabolismo como es el remodelamiento óseo, la función cardíaca, el estado mental, el crecimiento neural y diferenciación neural en la corteza cerebral, hipocampo y cerebelo de los fetos en la primera parte del embarazo, y la dependencia neta de los fetos de las hormonas tiroideas maternas la importancia de la homeostasis hormonal de las madres es de suma importancia para el adecuado desarrollo de los fetos,(1) puesto que los percloratos interfieren competitivamente con la acumulación de yodo en la glándula tiroidea para la producción adecuada de hormona tiroidea, bloqueando la producción de la misma (3), conllevando a la generación de enfermedad tiroidea secundaria a la falta de producción de hormona tiroidea. Actuando así como disruptores endocrinológicos los cuales son sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal y por consiguiente la regulación del desarrollo embrionario por alteración en el equilibrio hormonal, por lo tanto, con la capacidad de provocar deterioro de la salud de los fetos y las mujeres en embarazo.(2)

3. Planteamiento del problema

Las intoxicaciones con percloratos empiezan a tomar importancia en el ámbito clínico debido al aumento en la frecuencia de exposición; derivando en un aumento en la presentación de la enfermedad tiroidea, con las repercusiones clínicas secundarias sobre los diferentes sistemas como lo es el dérmico, cardiovascular,

pulmonar, nervioso, renal, gastrointestinal, hígado, hematológico, esquelético y reproductivo (4), y dado que se han descrito hallazgos como hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo con necesidad de tratamiento, procesos oncológicos tiroideos en grandes poblaciones expuestas a percloratos, convirtiéndose en sustancias de sumo interés toxicológico, y clínico (1)

Según las características toxicológicas de este tipo de sustancias, como lo son: el actuar a bajas dosis, el presentar una relación dosis–daño no lineal, presentar daño en varias generaciones, poseer periodos de latencia muy largos, y la falta de niveles de exposición seguros para estos disruptores endocrinos hacen que sea necesario la búsqueda de formas de reducción de la exposición a este tipo de sustancias, dado que el evitar la exposición en niños y mujeres en estado de embarazo es de suma importancia dado el reporte de alteración del coeficiente intelectual en los niños de madres expuestas durante el embarazo a percloratos (5)

Dado que a través de la interferencia en la captación y acumulación de yodo por parte de la glándula tiroidea para la producción adecuada de tiroxina, en los fetos y mujeres embarazadas, tiene un impacto mayor en los diferentes sistemas y órganos de estas poblaciones con altos requerimientos hormonales de la misma haciendo de ellos poblaciones más susceptibles a los efectos deletreos de la intoxicación por percloratos (3,6)

Este toxico se puede encontrar en aguas contaminadas con (en zonas industriales productoras de armamento, perclorato de amonio, fuegos artificiales, combustibles para misiles), alimentos, fuegos pirotécnicos, el combustible para misiles, fertilizantes, bolsas de aire de los vehículos, además de peces provenientes de aguas contaminadas (6–8)

El servicio nacional de nutrición y salud humana de estados unidos (NHANES) realizo la medición de percloratos en orina de 3.262 residentes en estados unidos, de los cuales el 83% de las muestras examinadas dieron como resultado concentraciones detectables para percloratos (6). En consecuencia entre los años 2005 y 2006 la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA (Food and Drug Administration)) realizo muestreo de 280 alimentos diferentes en

Estados Unidos, donde evidencio la presencia de percloratos en el 74% de los alimentos examinados, con mayor nivel de concentración en productos lácteos, vegetales y productos cárnicos(6)

Además se realizó un estudio retrospectivo en poblaciones humana, donde se midieron las concentraciones de percloratos en orina y la toma de yodo tiroideo, donde en un grupo de trabajadores que se encontraban expuesto en la producción de perclorato de amonio; antes de ingreso a turno laboral, y antes de salida de turno laboral. En este estudio se evidencio el incremento de la concentración de percloratos urinarios, y la disminución de la captación de yodo en el tejido tiroideo durante el turno laboral sin embargo no fue estadísticamente relevante y tampoco se evidencio alteración en la medición de la hormona estimulante del tiroides (TSH), concluyéndose que los trabajadores, estuvieron expuestos a dosis muy bajas de percloratos o los tiempos de exposición fueron demasiado cortos para lograr alterar los mecanismos de compensación tiroidea y el mantenimiento de los niveles séricos de la hormona tiroidea. Dado que la liberación de la hormona tiroidea almacenada en la glándula tiroidea se realiza en modo compensatorio en el momento que se ve alterado el mecanismo de producción de la misma (6,9,10).

De modo accesorio, se evidencio un estudio sobre efectos del perclorato de amonio en las células leucocitarias de ratones, donde la muestra fueron sesenta ratones treinta machos y treinta hembras, que fueron divididos en seis grupos de cinco ratones, tanto para hembras como para machos de forma independiente, los cuales fueron seleccionados de forma aleatoria. Posteriormente cinco grupos fueron expuestos a diferentes dosis de percloratos, con un grupo control, el cual no fue expuesto al toxico. Con una duración de 14 días de exposición al toxico, por vía oral a través del agua potable, utilizándose una dosis segura calculada para el animal según lo establecido por la Agencia de Protección Ambiental de 0.7 microgramos / kilogramo / día, donde a cada uno de los grupos se le asigno y administro: dosis segura, el doble de la dosis segura, el quíntuple de la dosis segura o diez veces la dosis segura, para los grupos expuestos. Posteriormente tras anestesia se realizó punción cardiaca y toma de una muestra de sangre de cada ratón para realizar

conteo de leucocitos diferenciado en un extendido de sangre, además de tomarse otra muestra paralela para recuento total a través de la cámara de Nuebauer (11).

A continuación los resultados del estudio reportan que el 88% de los ratones expuestos a dosis segura o superior presentaron leucopenia, sin embargo también se detectaron otras alteraciones como leucopenia, neutropenia, monocitopenia o leucocitosis, neutrofilia, monocitosis o linfocitosis. Un hallazgo adicional que reporta el estudio es la pérdida de peso en el 40 % de las hembras y 70 % de los machos, lo cual lleva a interrogarse si la pérdida de peso es un reflejo de una deficiente respuesta inmune, dado la gran importancia de los leucocitos en la respuesta inmune (11).

Por consiguiente el problema de la intoxicación y exposición a percloratos nace en la falta de estudio de los efectos clínicos en mujeres, niños, fetos que relacionen la alteración en la producción de la hormona tiroidea dada la gran importancia de la misma en el metabolismo general, el neurodesarrollo y por ende en el desarrollo de las funciones neuropsicológicas de los niños, y cabe destacar que las disminuciones en esta hormona se han relacionado con disminuciones significativas en el coeficiente intelectual y alteraciones neurológicas.(6,12–16).

Además la repercusión en los adultos con enfermedad tiroidea ya establecida, y población sana sin adecuado seguimiento que no ha permitido la caracterización de la intoxicación y su repercusión sobre la salud humana; además no se ha evidenciado el impacto en los diferentes sistemas como los son el cardiovascular, renal, hepático, inmunológico, reproductivos y hematológicos, con suficiente claridad para generar una recomendación adecuada con el suficiente impacto clínico frente a la intoxicación y la exposición toxica a los percloratos (6).

4. Justificación

El desarrollo del presente documento busca conocer los mecanismos de enfermedad tiroidea, secundaria a la exposición e intoxicación por percloratos. Puesto que la repercusión clínica e impacto de los percloratos, en pacientes con enfermedad tiroidea establecida, y previamente sanos, no se encuentra claramente descrita secundario a la discrepancia entre los diferentes artículos médicos.

Mediante una revisión sistemática de la literatura, que usara las variables de enfermedad tiroidea, mecanismo bioquímico, función tiroidea de pacientes intoxicados o expuestos a percloratos, mediante la evidencia médica de los últimos diez años, a través de la identificación de estudios que permitan dilucidar la asociación entre enfermedad tiroidea y la intoxicación o exposición a percloratos, ya sea a través de personas previamente sanas, que presenten el desencadenamiento de enfermedades tiroideas, o por personas con enfermedad tiroidea que presenten empeoramiento de la misma, secundario a la alteración de la función tiroidea por los percloratos.

Por ende permitirá evidenciar las necesidades de establecer nuevos métodos de identificación y evaluación de los percloratos, conjuntamente con adecuados métodos en la prevención de la intoxicación o exposición por estos, optimización del manejo de enfermedad tiroidea secundaria a la intoxicación con percloratos, además la evaluación y manejo de las enfermedades derivadas de la alteración tiroidea secundaria a la intoxicación por percloratos, permitiendo así impactar positivamente en los desenlaces en calidad de vida y bienestar de estos pacientes.

Adicionalmente, la necesidad de aclaración de la asociación de intoxicación o exposición a percloratos y enfermedad tiroidea dado la imperativa prevención a la exposición de las poblaciones susceptibles como mujeres en embarazo, niños, fetos y adultos mayores a los percloratos, a este tipo de sustancias dado que no tienen clasificación por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), La EPA (Agencia de Protección Ambiental), Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer, y sumando a la falta de estudios por parte de la academia nacional de ciencias. No se ha logrado evidenciar una relación que sugiera la aparición de cáncer posterior a la exposición a percloratos o la afectación del coeficiente intelectual en niños producto de mujeres expuestas durante el embarazo, o la alteración en la función tiroidea; sin embargo se evidencia por parte del Servicio Nacional de Nutrición y Salud Humana de Estados Unidos (NHANES) quien realizó la medición de percloratos en orina de 3.262 residentes en estados unidos, de los cuales el 83% de las muestras examinadas dieron como resultado concentraciones

detectables para percloratos (6), demuestra una seria y clara necesidad de resolución al enigma de asociación de la exposición e intoxicación por percloratos con diferentes enlaces dada su alta distribución. Sumado a que entre los años 2005 y 2006 la administración de alimentos y drogas de estados unidos (FDA) realizo muestreo de 280 alimentos diferentes en Estados Unidos, donde evidencio la presencia de percloratos en el 74% de los alimentos examinados, evidenciando los alimentos con mayor nivel de concentración en productos lácteos, vegetales y productos cárnicos (6)

Sin embargo el estudio realizado en 2015 con muestras y datos recolectados de una cohorte de mujeres embarazadas en estados unidos del condado de San Diego entre el año 2000 a 2003, identificó una correlación estadísticamente significativa entre el aumento de niveles de perclorato urinario asociado a la disminución de tiroxina (T4) circulante y aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta cohorte fue tomada dado que en ese momento el rio Colorado fue contaminado por una gran cantidad de percloratos provenientes de una fábrica productora del mismo. Contaminando así el principal afluente hídrico de Arizona, California y Nevada exponiendo alrededor de 15 a 20 millones de personas. Sin embargo una gran limitación del estudio fueron la toma de muestras de las personas expuestas, además no se correlaciono estos cambios bioquímicos con la presencia de enfermedad alguna en estas pacientes (17). Impidiendo tener absoluta claridad sobre el efecto sistémico en la salud con los diferentes desenlaces como lo son: el efecto sistémico orgánico, neurológico, hematológico - inmune, y el desarrollo cognoscitivo infantil (4,15,16,18).

En consecuencia, al identificar la falta de asociación entre la exposición y/o intoxicación por percloratos con el desencadenamiento de enfermedad tiroidea, sumado a la falta de información en la descripción del mecanismo bioquímico en la disrupción endocrina por parte de los percloratos y la alta prescencia mundial tanto en fuentes hídricas como alimentarias, sin importar su origen (natural o industrial) los convierte en un tema de interés en salud publica, dado su repercusión en la población general con mayor impacto en poblaciones como las mujeres

embarazadas, los fetos producto de mujeres expuestas o intoxicadas con percloratos, los niños en desarrollo y adultos mayores. Poblaciones en las cuales se han descrito y sugerido de ser susceptibles a presentar efectos definitivos como alteraciones hematológicas, el desencadenamiento de enfermedad tiroidea o el empeoramiento de la misma. En fetos de madres que han sido expuestas a percloratos durante el embarazo, se describen alteraciones en el neurodesarrollo, tales como: disminución en el coeficiente intelectual o déficit de atención (4,5,10,11,19)

Por ende es de suma importancia establecer la asociación entre los percloratos y enfermedad tiroidea con la finalidad de lograr la generación a posteriori de políticas en salud publica adecuadas para el control y prevención de estas enfermedades, con la finalidad de obtener disminución en los costos generados al sistema de salud por la atención medica de estos pacientes; a través de la disminución de la incidencia de enfermedad tiroidea o efectos definitivos por intoxicación o exposición a percloratos. Además la búsqueda del mejoramiento del tratamiento de pacientes con enfermedad tiroidea por perclorato, inclusive llegar a obtener un pronostico de pacientes con enfermedad tiroidea agravada por percloratos. Por ende en búsqueda de darse el primer paso hacia estas metas, se da inicio con la búsqueda de asociación de enfermedad tiroidea, empeoramiento de la enfermedad tiroidea secundario a la intoxicación o exposición a percloratos, además de la descripción del mecanismo bioquímico de la disrupción endocrina por percloratos a través de una revisión sistemática de la literatura dada la falta de estudios clínicos aleatorizados doble ciego que confirmen esta asociación (10,11,18)

5. Pregunta de investigación

- 5.1. ¿CUÁL ES EL MECANISMO DE DISRUPCION METABOLICA DE LOS PERCLORATOS EN EL METABOLISMO DEL YODO Y LA REPERCUSION EN LA ENFERMEDAD TIROIDEA SECUNDARIA DE LOS PERCLORATOS?

6. **Estrategia PICO**

6.1. **Población:**

Pacientes (humanos y animales) intoxicados por percloratos

6.2. **Intervención:**

Exposición a percloratos

6.3. **Comparador:**

No se realizará comparación de la exposición

6.4. **Resultados primarios:**

Cambios en la función tiroidea con repercusión clínica directa de pacientes expuestos a la disrupción metabólica tiroidea producida por la intoxicación con percloratos.

6.5. **Resultados secundarios:**

Periodo de latencia, dosis tóxica, mecanismo de exposición, mecanismo bioquímico.

6.6. **Tipos de estudio:**

Estudios en animales, Estudios en humanos, revisiones de la literatura, series de caso, reportes de caso, estudios observacionales, ensayos clínicos

7. MARCO TEÓRICO

El perclorato es una sustancia descrita y usada en sitios de producción industrial, fuentes de agua potable y pozos de agua desde 1997 en estados unidos como sustancia toxica contaminante, sin embargo cabe destacar que la detección se realizó principalmente en aguas cercanas a la industria militar que reporta el uso de

perclorato de amonio (20), describiéndose como una molécula aniónica, compuesta por ácido perclórico el cual se compone por un átomo de cloro y cuatro átomos de oxígeno (7). Sin embargo el panel de revisión externo convocado por Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) en 1997 expreso la preocupación sobre los probables efectos adversos del hipotiroidismo inducido por percloratos. Haciendo referencia a los efectos sobre la hormona triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) de las mujeres en estado del embarazo.

No obstante las preocupaciones por los posibles efectos adversos del perclorato sobre las hormonas tiroideas (T4 y T3), en el embarazo, sumado a las preocupaciones que actualmente se sustentan en el creciente número de mujeres en edad fértil que tienen una ingesta de yoduro relativamente baja, según el informe de enero de 2001 de la Academia Nacional de Ciencias (NAS) de estados unidos, quienes indican que cerca del 25% de la población total se encontraba por debajo de la ingesta del requerimiento diario de yoduro, haciendo especial relevancia sobre la sensibilidad al aumento en las necesidades de yoduro durante el embarazo y la lactancia.(21)

Aunque los percloratos también están definidas como sustancias químicas reactivas tipo sales las cuales están compuestas por ácido perclórico asociado a elementos como: potasio, magnesio, amonio, sodio y litio. Estas sales son muy solubles en medios acuosos y en disolventes orgánicos polares; las cuales pueden ser halladas en fuegos artificiales, explosivos y propulsores de cohetes, bolsas de aire para automóviles y por ende la manufactura de perclorato de amonio. Conduciendo a la literatura a realizar el uso de los términos perclorato, sales de perclorato y percloratos de una forma indistinta.(5–7,22).

Por otra parte en la literatura no solo se encuentra la explicación de la generación de los percloratos a través de las diferentes industrias, también se describe la generación de forma natural en la atmosfera por la interacción entre radicales de cloro y el ozono de la estratosfera, causando debilitamiento de la capa de ozono para posteriormente ser arrastrados por el agua lluvia, hacia los acuíferos de la superficie terrestre o el mar (23). Inclusive los estudios de Scanlon et al. (2008) evidenciaron la presencia de percloratos de forma natural en regiones áridas en las

cuales pueden acumularse, incluso se han descrito en regiones frías como la Antártida (23)

A través de la historia se evidencia el uso de los percloratos como propelente y explosivo desde 1890 por parte de Francia, Alemania, Suiza, y Estados Unidos, pero posteriormente se describe un aumento en la producción de percloratos desde 1940 con la finalidad de uso en el campo militar y de la industria aeroespacial; en esta última fue utilizado como propelente y oxidante de los combustibles sólidos de los cohetes aeroespaciales. Sin embargo cabe señalar que los percloratos fueron usados con fines médicos desde los años 1950 hasta el año 1960 en el tratamiento del hipertiroidismo asociado a enfermedad de Graves, pero fueron retirados de su uso médico dado los efectos hematológicos secundarios lo cuales fueron anemia aplásica y agranulocitosis (4,18,22)

Las características físico-químicas de los percloratos tienen alto potencial de reducción, considerándosele un agente altamente oxidante in vitro; sin embargo aún no es clara la capacidad de interactuar como un oxidante de los sistemas biológicos dado que se comporta como un oxo-anion, el cual en presencia de mayor acidificación del medio por reducción del PH conlleva al cambio de la valencia del cloro aumentando su potencial de reducción y su capacidad de oxidación (21). Sin embargo los percloratos requieren de una alta cantidad de energía para el inicio de una reacción química confiriéndoles una gran estabilidad molecular, y por consiguiente una poca reactividad en el organismo llevando a una eliminación en un gran porcentaje sin cambios a través de leche materna, orina y heces fecales. No obstante por otro lado secundario a su estabilidad molecular le confiere la característica de acumularse en suelo (4,18,22).

Los percloratos son moléculas químicas con el potencial de alterar procesos biológicos en los sistemas orgánicos del ser humano, alterando la salud humana, deteriorándola, a través de diferentes mecanismos entre los cuales encontramos la disrupción metabólica de procesos hormonales endocrinos (1), sin embargo en la historia los disruptores endocrinos se conocen desde los años cuarenta con el uso del dietil estilbestrol como terapia de mantenimiento hormonal, el cual genero

alteración del desarrollo embrionario y fetal secundario a la exposición al mismo, por lo cual se acuña el término disruptores endocrinos, a aquellas sustancias químicas capaces de deteriorar la salud humana a través de la alteración de un proceso biológico humano ejecutado por las hormonas endocrinas. (2)(18).

Para el caso de los percloratos se han descrito como posibles vías de exposición a estas sustancias a través de la ingesta de agua contaminada, alimentos como verduras y carnes además de leche contaminada, la inhalación de aire contaminado, y exposición dérmica (5–8,11,12), en relación con las vías de exposición la literatura describe que la absorción por vía dérmica es baja, además expone que las sales poseen una baja presión de vapor lo cual conlleva a una baja inhalación de las mismas; otro factor interviniente en la inhalación es el tamaño de la partícula, el cual determina la capacidad de inhalación y depósito en las diferentes vías respiratorias, afectando así mismo su solubilidad y absorción. Por esta razón se considera la ingestión de percloratos la principal vía de intoxicación y exposición a esta sustancia.(21,22)

Dado que la vía oral es una de las vías de exposición a percloratos más importante, ya sea por el consumo de agua contaminada o alimentos contaminados secundario al uso de agua para riego contaminada con esta sustancia u otras, en 1963 la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) crean el Codex Alimentarius, con el fin de armonizar las normas alimentarias internacionales; dado que en su momento se evidenció un aumento en el consumo de alimentos producidos en países diferentes a los de producción de estos. Donde se establecen los mecanismos de regulación en la seguridad alimentaria, por los expertos en aditivos alimentarios del comité mixto de la FAO y la OMS (JECFA), a través del establecimiento de los niveles de exposición seguros de cualquier contaminante presente en la cadena alimentaria, con la evaluación de exposición y monitorización de los mismos. (23)

Ahora bien los percloratos pueden encontrarse en las aguas de riego de cultivos en consecuencia, en la reunión de 2007 del comité del Codex Alimentarius los incluye como sustancias contaminantes alimentarias, al presentar efectos sobre la función

tiroidea impactando en la salud de los seres humanos, asimismo en la reunión de abril de 2010 El JECFA estableció la dosis de 0.01 mg/kg de peso corporal como la ingesta diaria máxima provisional, considerándose en la exposición a través de alimentos y agua. Sin embargo en el comité celebrado en 2016 se decide no establecer límite máximo en alimentos (23).

Dado la excreción de percloratos a través de la leche materna con acto seguido la ingesta-exposición de los lactantes y fetos secundario al paso placentario durante el embarazo, se ha sospechado alteraciones en el crecimiento y desarrollo infantil secundarios a la exposición e intoxicación con percloratos. Ya que el estudio realizado en 2015 con muestras y datos recolectados de una cohorte de mujeres embarazadas en estados unidos en el condado de San Diego entre el año 2000 a 2003, identificó una correlación estadísticamente significativa entre el aumento de niveles de perclorato urinario asociado a la disminución de tiroxina circulante y el aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) materna, hormona que es de fundamental en el feto, neonato y lactante para el adecuado neurodesarrollo del mismo (4,5,12,17,18).

Cabe destacar que tejidos como el tiroideo, glándulas salivales, glándulas mamarias, plexo coroideo, mucosa gástrica tienen la capacidad de acumular yoduro a través de la molécula simportadora de sodio/ yoduro, la cual funciona como un mecanismo asociado al uso del trifosfato de adenosina (ATP), realizando un movimiento iónico en contra de gradientes electroquímicos convirtiéndose en un transporte activo. Dado las características tanto metabólicas como electroquímicas, este mecanismo no funciona en ausencia de ATP, en presencia de frío o en ausencia de oxígeno además debemos recordar también que el yoduro, a través de este mecanismo es excretado en saliva y en jugo gástrico con la posibilidad de presentar reabsorción en el intestino delgado en caso de requerirse; Por el mismo mecanismo. Cabe destacar la importancia del yoduro en el tejido tiroideo; puesto que es el único tejido con capacidad de metabolización del yoduro a través del proceso de yodación el cual interviene en la producción de hormonas tiroideas y es regulado por la TSH; con la finalidad de producción de las hormonas tiroideas las cuales presentan una gran importancia para la síntesis de proteínas reguladoras e

intervinientes en el proceso del metabolismo general, crecimiento, desarrollo y mantenimiento de la homeostasis general del cuerpo humano (21).

Siendo importante considerar el proceso fisiológico de producción de las hormonas tiroideas activado por la unión de la TSH a la membrana celular de las células foliculares tiroideas para lograr el aumento de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) intracelular, el cual funcionara como segundo mensajero intracelular, en la célula folicular de la glándula tiroidea. Iniciando así con la síntesis de la proteína tiro globulina por estimulación del cAMP sobre el núcleo celular generando la producción del ARN mensajero correspondiente para que posteriormente en el retículo endoplásmico rugoso se realice la traducción y subsiguientemente la producción proteica correspondiente de la tiro globulina, con la subsiguiente adición de los residuos de carbohidrato en el aparato de Golgi y acumulación en las vesículas secretoras apicales, las cuales se fusionaran posteriormente con la membrana celular apical de la célula, liberando la tiro globulina a la luz del folículo tiroideo, conformando en gran parte el coloide tiroideo; mientras simultáneamente el yoduro hace su ingreso a la célula apical a través del simportador de sodio/yoduro ubicado en la porción baso lateral de la membrana celular mediado por un proceso de transporte activo, para luego ubicarse en la superficie apical donde es liberado al espacio folicular y oxidado por la acción enzimática de la per oxidasa tiroidea, haciendo uso del peróxido de hidrogeno generado por la célula apical. Obteniéndose como resultado un yoduro oxidado que será incorporado a los residuos de tirosina en su enlace peptídico de la tiro globulina.

Luego de este proceso la tiro globulina yodada es tomada por la célula apical, a través del mecanismo de pinocitosis de la luz folicular, en vesículas, las cuales se fusionaran con los lisosomas con el fin de llevar a la proteólisis de la tiroglobulina yodada dando como resultado la obtención de tiroxina (T4) la cual consiste en dos grupos tirosilo yodados unidos por un enlace éter además de triyodotironina (T3), diyodotirosina y monoyodotirosina, donde los dos últimos serán tomados por la yodo tirosina deshalogenasa para realizar regeneración del yoduro con el fin de hacer reutilización del mismo o llevarlo a excreción celular y la tiroxina en conjunto con la triyodotironina serán liberadas a torrente sanguíneo donde la enzima yodotironina

deiodinasa convierte T4 en T3 por retiro de un residuo de yodo. Al encontrarse en la circulación van a ser transportadas por una glicoproteína plasmática, la globulina transportadora de tiroxina por una unión no covalente, sin embargo esta proteína transportadora presenta una mayor afinidad de unión por la tiroxina (T4) comparado con la triyodotirosina (T3) (21).

En la producción y liberación de hormonas tiroideas; la tiroxina es la hormona que se encuentra en mayor cantidad, pero es considerada una pre hormona dado que la triyodotirosina (T3) presenta una mayor potencia de acción, siendo hasta cuatro veces más potente, en comparación a la tiroxina (T4) en los tejidos periféricos, y así mismo el 33% de la T4 producida y secretada desde la glándula tiroidea a través del proceso de des yodación de la enzima yodotironina deiodinasa, es convertida en T3 considerándose la hormona activa porque es la forma hormonal que activa la respuesta del DNA nuclear, a través de la unión de los receptores Intracelulares para las hormonas tiroideas (TH) estimulados por las mismas, mediante el acople e interacción con los elementos de respuesta tiroidea en el ADN que conllevara a alterar la expresión de los ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) y la posterior síntesis de proteínas, fenómeno que repercute directamente sobre la salud de los seres vivos, y su interrupción conlleva al deterioro de la salud y adecuado desarrollo de los seres vivos (21).

Es importante agregar que la regulación de las concentraciones circulantes de las hormonas tiroideas, está dado por la glándula pituitaria, el hipotálamo y la glándula tiroides, por un mecanismo de retroalimentación negativa donde la glándula pituitaria e hipotálamo, reaccionan según las concentraciones séricas de tiroxina (T4) y triyodotirosina (T3), realizando la liberación de tirotropina (TRH) desde el hipotálamo, cuando los niveles de hormonas tiroideas es bajo, que a su vez estimula la liberación de hormona estimulante del tiroides (TSH) por parte de la glándula pituitaria, que incita a la producción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroidea, sin embargo cuando los niveles séricos de hormona tiroidea son muy altos; estos niveles hacen que la producción de tirotropina (TRH) por parte del hipotálamo disminuya, efecto que se traducirá en la menor producción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroidea, constituyéndose la forma de respuesta a las

necesidades dinámicas corporales del cuerpo humano de estas hormonas. En relación al mecanismo de depuración de las hormonas tiroideas, se describe la metabolización por reacción enzimática irreversible de conjugación con glucuronidos o sulfatos por parte de la enzima uridin difosfidil glucoronosil trasferasa (UDPGT) por parte del hígado, para transportarse en la bilis hacia el lumen intestinal donde finalmente serán excretadas en las heces constituyendo así el modo de eliminación obteniéndose una vida media de 6 a 7 días de las hormonas tiroideas, sin embargo al encontrarse en el lumen intestinal pueden ser hidrolizadas de su conjugado, dando la posibilidad de reabsorberse por la circulación entero hepática (21).

La interrupción del proceso fisiológico de producción de hormonas tiroideas secundario a percloratos; La literatura médica según los estudios de exposición lo definió inicialmente según los tiempos de exposición a los percloratos como agudos (una exposición no mayor a 14 días), intermedio (exposición de 15 – 364 días) y crónico (exposición mayor a 365 días). Los cuales permitió identificar y describir efectos serios y efectos menos serios, correlacionados con el nivel del perclorato sin embargo las mediciones realizadas no se correlacionan correctamente con los efectos adversos observados, los cuales pueden aumentar la morbilidad y mortalidad por estas sustancias, por lo cual se describieron niveles con efectos adversos bajamente observables (LOAEL) y niveles con efectos adversos no observables (NOAEL) que a su vez pueden dividirse en serios y menos serios.(18)

Los efectos adversos menos serios son aquellos que no presentan o no se espera una disfunción orgánica significativa; incluyendo la muerte, o aquellos que la significancia para el organismo no es enteramente claro, por lo cual para la descripción del perfil toxicológico de los percloratos, se realizan por estudios exposicionales, donde se busca realizar la caracterización de los efectos en los diferentes órganos y sistemas, sin embargo dado la exposición a bajas dosis como lo son 0,01 mg/kg/día no se han evidenciado efectos sistémicos, hematológicos, hepáticos, renales, inmunológicos, neurológicos, reproductivos, y sobre el desarrollo fetal, neonatal e infantil con adecuada correlación entre la exposición y el efecto sobre la salud humana, sin embargo si se describe el fenómeno de vida

media acumulada, además se describe en un estudio de exposición ocupacional en trabajadores expuestos a 0,02 – 0,63 mg/m³ de aire contaminado con perclorato donde se encontró el aumento de los niveles en orina del perclorato pero sin alteración en los niveles de TSH, T4 libre y T3 , pero se evidencio que la medición de TSH fallo, y las mediciones de perclorato en orina solo se realizaron al inicio de la jornada laboral y finalización de la misma, impidiendo la correlación de un efecto real y trascendente en las personas expuestas (18)

En los estudios de Durand et, en 1938 se reportó una eliminación urinaria para los percloratos; con estudios en los cuales se administraron 794 mg de perclorato de sodio en 100 cc de agua, estos estudios reportaron que el 50 % de la dosis que se administró se eliminaba a través de la vía urinaria en 5 horas y el 95% en las primeras 48 horas. Así mismo también se han reportado vidas medias en diferentes estudios experimentales en animales desde 8 horas hasta 20 horas, pero Standury y Wyngarden et, al 1952 indicaron que los percloratos lograban ser detectables a los 10 minutos posterior al suministro oral, además describieron el proceso de eliminación en dos fases en estudios con ratas; demostrando que durante la primera etapa el 96% de la dosis suministrada presento una vida media de 1 a 2 horas pero en la segunda fase el 4 % de la dosis restante tuvo una vida media variante de 72 horas a 80 horas. (21).

Dado que en el feto y el niño en desarrollo, la hormona tiroidea es vital para el adecuado desarrollo neurológico y de habilidades cognitivas desde el primer trimestre de embarazo hasta casi los dos años de vida (24–26), siendo el yodo el principal componente de las hormonas tiroides y la deficiencia severa de este elemento se ha relacionado con deficiencias mentales en la infancia que son prevenibles. (24) Las disminuciones en esta hormona se han relacionado con disminuciones significativas en el CI y otros resultados neurológicos adversos. Por consiguiente y dado que el embarazo es un momento de estrés tiroideo asociado a un aumento de la demanda de yodo, es una situación que podría llevar a que el embarazo sea un período de susceptibilidad particular a los efectos del perclorato (12,13,16). Ya que el perclorato puede alterar la actividad del yodo, dando como

consecuencia una disminución en la producción de hormona tiroidea con sus respectivos efectos secundarios de su alteración en este periodo de vida. (4,18,22)

Con el creciente uso y producción de percloratos se ha aumentado la exposición a los mismos que podría conllevar a un incremento en la incidencia de la enfermedad tiroidea o el agravamiento de la misma, Sin embargo en diferentes estudios realizados, no se ha logrado realizar una adecuada correlación entre la exposición a percloratos y cambios en la función tiroidea materna. dado que la tiroides fetal inicia su funcionamiento alrededor entre las 16 a 20 semanas de gestación, antes de este momento depende de la glándula materna y la alteración en la captación de yodo por parte de la glándula materna, por exposición a percloratos con la alteración en los niveles de la hormona tiroidea materna de forma consecuente o por otro lado la alteración en el funcionamiento de la tiroides fetal o del niño en desarrollo hace de este periodo de tiempo un momento de vulnerabilidad dado la alta tasa de recambio de yodo en esta glándula para la producción de hormona tiroidea necesaria para el neuro desarrollo, haciendo de estas poblaciones susceptibles de sufrir efectos secundarios a largo plazo (24,26).

Del estudio CATS (estudio controlado de tiroides prenatal), ensayo aleatorizado con intervención, con levo tiroxina, sobre el desarrollo neurológico de la descendencia de 21846 mujeres embarazadas en las que fueron evaluadas en su función tiroidea, donde el criterio de exclusión en este estudio fue las mujeres con enfermedad tiroidea previamente diagnosticada, donde 1050 mujeres fueron llevadas a un grupo de selección con posterior aleatorización en dos grupos, con toma de muestra de sangre y orina previamente. Las mujeres seleccionadas fueron aleatorizadas en dos grupos, uno de control y otro seleccionado del cual las mujeres en quienes se inició levo tiroxina presentaban una TSH mayor al percentil 97.5 y tiroxina libre mayor al percentil 2.5, donde posteriormente los descendientes de las mujeres fueron llevados a evaluación psicológica a los tres años de edad (27)(24). sin embargo posteriormente se tomó una muestra de aquella población, siendo mujeres con mayor riesgo de efectos adversos por exposición a percloratos, por presentar una función tiroidea ya inferior al optimo en el embarazo asociado a

deficiencia de yodo, con el fin de evaluar el desarrollo neurológico de la descendencia evaluando el coeficiente de inteligencia asociado a los niveles urinarios de percloratos maternos, muestra tomada al inicio del estudio CATS, de las cuales 487 madres presentaban percloratos en la muestra de orina y una función tiroidea inferior al nivel óptimo asociado a déficit de yodo, de las cuales 219 recibieron tratamiento con levo tiroxina, sin embargo en este estudio se tuvieron en cuenta varios factores como la edad materna, sexo de la descendencia, grado de escolaridad materna y paterna, además las pruebas de evaluación intelectual se sometieron a doble evaluación, sin olvidar el centro donde se evaluó la materna y el descendiente, a pesar de esto se observó que en el 10% de las muestras con niveles de percloratos más altos se asociaba con el 10% de las muestras que evidenciaban los niveles más bajos de yodo, aunque sin ser una relación estadísticamente significativa, pero en el momento de la correlación con el coeficiente intelectual si se logró demostrar que este tipo de muestras se relacionaban con niveles de coeficiente intelectual disminuido, pero no se logró identificar relación entre los niveles más altos de percloratos y los niveles más bajos de coeficiente intelectual, sumado a que no se logró hacer asociación entre la deficiencia de yodo materno y la disminución en el coeficiente intelectual (24). Sin embargo la relación de disminución en el coeficiente intelectual y niveles altos de percloratos demostró durante las pruebas de coeficiente intelectual, mayor alteración en el coeficiente intelectual verbal y de rendimiento, sin ser influenciado este efecto por el tratamiento o no, con levo tiroxina. (24).

Por otro lado el estudio “Las concentraciones bajas de tiroxina libre materna durante el embarazo temprano se asocian con el desarrollo psicomotor deteriorado en la infancia” de 1999 por Pop et al., 1995, consistió, en una muestra tomada en 1994 de 448 mujeres embarazadas del sur este de países bajos. Áreas con insuficiencia en el aporte de yodo, presentaban una función tiroidea normal, con exclusión de las mujeres que presentaban consumo de medicamentos anti tiroideos y/o suplementos tiroideos. A las participantes les fue evaluada a las 12 semanas de gestación y las 32 semanas de gestación la función tiroidea con la medición de TSH, T4 y TPO-Ab (Anticuerpos anti per oxidasa tiroidea) con seguimiento además a la cuarta

semana post parto, y posteriormente cada ocho semanas hasta cumplir la semana 36 post parto, adicionalmente estas mujeres debían presentar un embarazo y parto normal. En este estudio conjuntamente se realizó una evaluación del desarrollo infantil teniendo en cuenta los diferentes factores medio ambientales y psicosociales de los niños a la edad de los 10 meses, empero simultáneamente a estos niños la función tiroidea les fue medida en el lapso de tiempo del quinto al séptimo día post parto como parte del “programa nacional de detección del hipotiroidismo congénito en los Países Bajos”. Las mujeres que terminaron satisfactoriamente el estudio fueron 220 y los investigadores evidenciaron en sus resultados que el índice de desarrollo psicomotor, con la sub escala del índice de desarrollo mental evaluado en los niños de madres con niveles T4 bajos a las 12 semanas de gestación fueron menores que el resto de los niños evaluados, también los investigadores evidenciaron asociación entre las variables maternas como consumo de alcohol, depresión gestacional, bajo nivel educativo de la madre, bajos niveles de T4 con el bajo puntaje en el índice de desarrollo psicomotor de los niños evaluados de una forma significativa, sin embargo las concentraciones bajas de T4 a la semana 32 de gestación no se correlaciono con deterioro en el desarrollo psicomotor, aparte de estos resultados se reportó que todos los niños presentaron T4 y TSH dentro de valores normales (26).

Sin embargo en el estudio “deficiencia materna de tiroides durante el embarazo y posterior desarrollo neuropsicológico del niño” realizado en 1999 por James E. Haddow. Et al, se seleccionó una cohorte de mujeres que se encontraban en embarazo entre enero de 1987 y marzo de 1990 con feto único y viable, los cuales presentaron un peso mínimo de 1500 grs al nacer. De las cuales se tomaron muestras de sangre que se encontraban en la Fundación para la Investigación de Sangre, en el programa de detección prenatal para defectos abiertos del tubo neural y Síndrome de Down el cual es administrado de forma estatal, quienes toman suero en el segundo trimestre. De dichas muestras sanguíneas se determinó la concentración sérica de tiotropina y si su concentración era alta ingresaba a dicho estudio con el fin de evaluar a los hijos de estas mujeres en el periodo de marzo de 1996 y diciembre de 1997. En dicho estudio el suero de las madres fue enviado a

Nueva Inglaterra, Boston, donde se evaluó la tirotropina sérica, llegándose a analizar 25,216 muestras, durante un período de dos años, a pesar de esto solo se logró contacto con 55 de 75 mujeres con niveles de tirotropina mayor al percentil 99, pero solo 47 pacientes aceptaron participar en este estudio, por lo cual los investigadores deciden ingresar a 18 mujeres más que presentaban concentraciones de tirotropina más baja, argumentando buscar incrementar la variabilidad de los pacientes (15). Posterior al proceso de selección de los pacientes, se realizó un emparejamiento con dos mujeres control; el cual defirieron por la evidencia de concentraciones de hormona tiroidea inferior al percentil 98, empero también se realizó uso de otros criterios como edad de la madre, número de años de educación de la madre, momento de toma de la muestra, fecha de parto, edad de la madre, sexo del niño y tiempo de almacenamiento de la muestra, y así encaminar a la realización de pruebas neuropsicológicas en los niños, no obstante para la realización de estas pruebas se tuvo en cuenta el estado, calidad laboral y nivel escolar de los padres, también se consideró el rendimiento escolar existente del niño y si había repetido años escolares o no, comprobando previamente la existencia de problemas de aprendizaje (15).

Las pruebas realizadas en estos niños buscaron evaluar habilidades atencionales, lingüísticas, lectura, habilidades de integración viso-motor, inteligencia, además de rendimiento escolar, realizando uso de la pruebas Wechsler Intelligence Scale for Children tercera edición, Test of Language Development segunda edición, además de la prueba individual de Peabody revisada, prueba de rendimiento continuo de conners, prueba de Desarrollo de la integración viso-motor por último la prueba de tablero perforado, a la postre los resultados reportados por los investigadores describen que los hijos de madres hipotiroideas obtuvieron un bajo desempeño comparados con los hijos de madres sin alteración en la función tiroidea, llevando a la conclusión de que el hipotiroidismo de mujeres embarazadas puede impactar de forma negativa el desarrollo y rendimiento neuropsicológico de los niños (15).

Por ende la preocupación de la alteración en la homeostasis tiroidea por sustancias químicas es secundario a la probabilidad de originar posibles efectos del hipotiroidismo por deficiencia de yodo sobre el embarazo, en la organogénesis y el

desarrollo de diferentes sistemas del feto. En la literatura se describe una dependencia de las hormonas tiroideas maternas por el feto y el niño lactante para el adecuado desarrollo cerebral y físico que inicia desde el útero, extendiéndose hasta los 3 años de edad, ya que las hormonas tiroideas regulan, controlan la proliferación, migración y diferenciación celular (26,28).

Aunque se tenga la evidencia de una dependencia de los niveles de hormona tiroidea materna inicialmente y subsiguientemente la toma por parte del feto la producción de sus propias hormonas tiroideas, la preocupación no deja de existir ya que el perclorato tiene la capacidad de atravesar la placenta y aun así llevar a un hipotiroidismo durante el embarazo que puede inducir alteraciones en el neurodesarrollo del feto y lactantes que puede llegar a perdurar hasta la vida adulta dependiendo de la etapa del desarrollo afectada (21,26,28), efectos que pueden nombrarse como interrupciones transitorias con efectos permanentes, dado que en la vida embrionaria puede o no activarse el ciclo de retroalimentación hipófisis-tiroides dependiendo el mecanismo de acción del disruptor endocrinológico asociado al momento en el que se presente la disrupción endocrina. En el caso de las interrupciones transitorias con efectos permanentes se evidencia un retraso reflejo en la ontogenia, alteraciones de la motricidad fina, espasticidad, sordera-mutismo, retraso mental, alteraciones de la marcha, alteraciones en el lenguaje en el caso de estas poblaciones, no obstante en los adultos también se han descrito alteraciones como motricidad lenta, deprimido, sensación de frío, fragilidad del cabello, sequedad en mucosas, sensación de cansancio, xerodermia asociado a prurito, calambres musculares, alteraciones del flujo menstrual, y estreñimiento (29).

Como ya se mencionó anteriormente las hormonas tiroideas son esenciales para lograr un adecuado desarrollo del embarazo, empero la toxicidad reproductiva también es una preocupación dado el potencial efecto del perclorato puesto que se puede señalar que en las mujeres, las hormonas tiroideas aparentan tener un rol en la producción de gonadotropina coriónica humana (hCG) por la placenta al principio del embarazo; y a su vez la gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona que regula la secreción de la hormona tiroidea, disminuyendo las concentraciones

de tirotopina materna (TRH) provisionalmente, especialmente al inicio del embarazo no obstante manteniéndose en niveles seguros de forma transitoria. Situación que dificulta la definición del nivel de referencia para la TSH sérica en esta población llevándonos a una situación controvertida (28)(21). Consecuentemente, un hipotiroidismo tiene la capacidad de entorpecer la función placentaria normal y comprometer la supervivencia fetal, así mismo da cabida a alterar la lactancia secundaria a la supresión del lactogeno placentario, efecto que es explicado por la disminución en la liberación de prolactina hormona regulada parcialmente a través de las hormonas tiroideas, Por lo cual se debe considerar especialmente el papel de los percloratos en la generación de enfermedades tiroideas, o el empeoramiento de las mismas, dado los efectos secundarios producidos por el hipotiroidismo de forma definitiva en la salud humana (28).

8. OBJETIVOS

8.1. Objetivo general

ESTABLECER EL MECANISMO DE DISRUPCION METABOLICA EN LA ENFERMEDAD TIROIDEA SECUNDARIA A LA INTOXICACION POR PERCLORATOS ADEMAS SUS REPERCUSIONES CLINICAS EN PACIENTES HUMANOS.

8.2. Objetivos específicos

- Establecer el mecanismo bioquímico para la producción de efectos tóxicos derivados de la exposición a percloratos
- Definir dosis toxica en la intoxicación por percloratos para la presentación del cuadro clínico de las disrupciones metabólicas
- Establecer la asociación entre la producción de enfermedad tiroidea, en humanos intoxicados con percloratos

9. MÉTODOS

Se realiza una búsqueda de artículos científicos publicados en las principales bases de datos (PubMed [Medline], Embase, Lilacs y Biblioteca virtual en salud), mediante

dos estructuras de búsqueda, en las cuales una identifique artículos que relacionen la generación de enfermedad tiroidea tipo hipotiroidismo o empeoramiento de la misma secundario a la intoxicación o exposición a percloratos. La segunda estrategia de búsqueda esta dirigida a la identificación de artículos de correlación experimental del mecanismo de acción y alteración bioquímica tiroidea de los percloratos en los últimos diez años de producción en la literatura medica, dado que los artículos publicados antes de 2008 han sido base para la producción de los artículos posteriores.

9.1. Tipo de estudio

“Revisión sistemática de la literatura”. Se realizó una revisión sistemática de la literatura de tipo integrativo con el fin de identificar y obtener la mejor evidencia disponible mediante la identificación e interpretación de los diferentes estudios.

9.2. Criterios de inclusión

- Artículos que describan pacientes (humanos y animales) expuestos a percloratos
- Haberse producido con una antigüedad no mayor a diez años
- Artículos que describan el mecanismo de acción exclusivamente de percloratos
- Artículos que asocien cambios en la función tiroidea a la exposición o intoxicación por percloratos
- Artículos que describan la asociación entre el empeoramiento o generación de enfermedad tiroidea secundario a la intoxicación o exposición a percloratos

9.3. Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan pacientes con exposiciones combinadas de percloratos con otros compuestos químicos

- Estudios en sujetos con patologías de base previas a la exposición con percloratos
- Estudios que no describan la función tiroidea asociada a la exposición o intoxicación por percloratos
- Estudios que no identifiquen la presencia de percloratos
- Haberse producido en una antigüedad mayor a diez años.

9.4. Tipos de estudios:

Se realizará una revisión sistemática de la literatura con la finalidad de asociar la generación o empeoramiento de la enfermedad tiroidea secundario a la intoxicación con percloratos y la correlación de entre la alteración bioquímica, en la glándula tiroidea secundario a la exposición a percloratos. La búsqueda incluirá literatura gris relacionada con el tema, por ejemplo, trabajos de grado especialización, maestría o doctorado. Se incluirán, además, reportes de caso y series de caso tanto de seres humanos como de animales intoxicados con este elemento químico sin embargo se excluirán aquella literatura que incluyan otro tipo de sustancias, en los últimos diez años de la literatura medica dado que los artículos anteriores a 2008 se han resumido e incluido en artículos recientes.

Se revisarán en conjunto los títulos y resúmenes de acuerdo a su pertinencia, y en consenso decidirán los artículos a evaluar según los criterios de inclusión y de exclusión. Posteriormente se hará una revisión completa de los artículos seleccionados y se clasificarán según el grado de evidencia que aportan.

9.5. Tipo de participantes:

Se realizará una selección de estudios de acuerdo a los siguientes criterios y variables siendo: publicaciones que incluyan pacientes intoxicados o expuestos por percloratos que describan secundario a esto; enfermedad tiroidea, que en lo posible permitan evaluar el curso clínico de la enfermedad tiroidea y la asociación con los desenlaces adversos siendo la generación de enfermedad tiroidea, o el empeoramiento de la enfermedad tiroidea, además de la detección y descripción

del mecanismo de acción de los percloratos en su intoxicación o exposición a los mismos como disruptores endocrinos.

Realizándose una búsqueda en las bases de datos pubmed, embase, brithis medical journal y Liliacs con terminología mesh, desc y emtree además, asociándose la búsqueda de literatura gris a través de la biblioteca virtual en salud con el fin de incluir en la búsqueda de literatura, trabajos de grado especialización, maestría o doctorado, producidos en los últimos diez años de la literatura medica.

9.6. Aspectos Éticos

En consecución a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para investigación de seres humanos en Colombia se considera una investigación sin riesgo, puesto que se trata de una revisión sistemática de la literatura considerándose un método de investigación documental retrospectivo que no realiza ninguna intervención. El cual será utilizado exclusivamente con fines académicos para publicación en revistas médicas y reuniones académicas. Dado el caso de darse la publicación de este documento se otorgarán los méritos respectivos a la Universidad del Rosario, dado que se plantea una problemática de alto impacto en la salud de poblaciones susceptibles como lo son mujeres, niños, neonatos y lactantes, con repercusiones permanentes en la salud humana, llevando muy probablemente a evidenciar la necesidad del plantemiento de políticas en la salud publica para control de los percloratos dada la falta de estudios, además de la falta en la caracterización de la intoxicación o exposicion de la población colombiana, representando una gran necesidad del aclaramiento de las reales repercusiones en la salud humana.

10. Evaluación de cesgos

Se empleara la escala de Newcastle Ottawa para la evaluación de cesgos en estudios no aleatorizados. La Escala Newcastle-Ottawa (NOS) se utiliza para evaluar los cesgos de los estudios con metodología no aleatorizada, incluidos los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes. Esta escala fue

desarrollada por las Universidades de Newcastle, Australia y Ottawa, Canadá con la finalidad de evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados con su diseño, contenido y obtener una facilidad de uso orientada al incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de los resultados meta-analíticos, y así obtener una evaluación de la calidad de los estudios no aleatorizados para uso en una revisión sistemática, usando tres perspectivas: la selección de los grupos de estudio; la comparabilidad de los grupos; y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios de casos y controles o de cohortes, respectivamente.

La escala NOS se describe de la siguiente forma:

I. Selección

1) Representatividad de la cohorte expuesta.

- a) verdaderamente representativo del promedio _____
(describir) en la comunidad
- b) un tanto representativo del promedio _____ en la
comunidad
- c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras,
voluntarios
- d) No hay descripción de la derivación de la cohorte.

2) Selección de la cohorte no expuesta.

- a) extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta
- b) extraído de una fuente diferente
- c) ninguna descripción de la derivación de la cohorte no expuesta

3) Determinación de la exposición.

a) registró seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)

b) entrevista estructurada

c) auto-informe escrito

d) sin descripción

4) Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio

a) si

b) no

II. Comparabilidad

1) Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis

a) controles de estudio para _____ (seleccione el factor más importante)

b) controles del estudio para cualquier factor adicional (este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).

III. Resultados

1) Evaluación del resultado

a) evaluación ciega independiente

b) enlace de registro

c) auto-informe

d) sin descripción

2) Fue el seguimiento el tiempo suficiente para que se produzcan resultados, (período de seguimiento adecuado para el resultado de interés)

a) sí

b) no

3) Adecuación de seguimiento de cohortes.

a) seguimiento completo - todas las asignaturas explicadas

b) los sujetos perdidos durante el seguimiento no es probable que presenten sesgo (número pequeño perdido $\Rightarrow$ ____% (seleccione un porcentaje adecuado) seguimiento, o descripción proporcionada de los perdidos)

c) tasa de seguimiento $<$ ____% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos

d) ninguna declaración

11. Metodología para identificar los estudios:

11.1. Estrategia de búsqueda para identificación de artículos de disrupción endocrina y percloratos.

Los términos de búsqueda en las diferentes bases de datos se encuentran relacionados en el siguiente cuadro a continuación para la asociación de disrupción endocrina del yodo y exposición a percloratos:

TÉRMINOS MESH Y DESC				
BASES DE DATOS	DE	TERMINOS DE BUSQUEDA	COMPLEMENTO	TÉRMINOS RELACIONADOS.
PUB MED		Perchlorates	Adverse effects Biosynthesis Chemistry Classification Metabolism Pharmacokinetics Pharmacology Poisoning toxicity	Endocrine Disruptors administration and dosage adverse effects chemistry classification metabolism pharmacokinetics pharmacology physiology poisoning toxicity
TERMINOS DESC		Perchlorates ESPAÑOL percloratos PORTUGES percloratos	Chemistry History Pharmacokinetics Intoxication Adverse effects Classification Pharmacology toxicity	Endocrine Disruptors adverse event chemistry classification metabolism pharmacokinetics pharmacology physiology intoxication toxicity
TERMINOS EMTREE		Perchlorate	Chemistry History Pharmacokinetics Intoxication Adverse effects Classification Pharmacology toxicity	Endocrine Disruptors adverse event chemistry classification metabolism pharmacokinetics pharmacology physiology intoxication toxicity

11.1.1. Términos de búsqueda para intervención

Los términos identificados para la intervención en los diferentes descriptores se encuentran enunciados a continuación:

Terminos Mesh: Perchlorates

Términos Desc: Perchlorates

Términos Emtree: Pechlorate

11.1.2. Términos de búsqueda para resultados

Los términos identificados para la intervención en los diferentes descriptores se encuentran enunciados a continuación:

Términos Mesh: Endocrine Disruptors

Términos Desc: Endocrine Disruptors

Términos Emtree: Endocrine Disruptors

11.1.3. Fuentes de consulta

11.1.3.1. MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, LILACS. Se adicionará a los términos la estrategia estandarizada sensible desarrollada por la Colaboración Cochrane para la identificación de ECA (30) para MEDLINE.

11.1.3.2. Se hará registro periódico en el Registro Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) de Cochrane, así como en www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en curso

11.1.3.3. Citaciones de revisiones sistemáticas y meta análisis sobre el tema

11.1.3.4. En otros recursos se hará búsqueda de literatura gris (resumen de congresos, memorias) y búsqueda manual en bola de nieve sobre los artículos recuperados.

11.1.4. Términos mesh para búsqueda en base de datos de pubmed

11.1.4.1. Percloratos

("Perchlorates/adverse effects"[Mesh] OR "Perchlorates/biosynthesis"[Mesh] OR "Perchlorates/chemistry"[Mesh] OR "Perchlorates/classification"[Mesh] OR "Perchlorates/metabolism"[Mesh] OR "Perchlorates/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Perchlorates/pharmacology"[Mesh] OR "Perchlorates/poisoning"[Mesh] OR "Perchlorates/toxicity"[Mesh])

11.1.4.2. Disrupcion Endocrina

(("Endocrine Disruptors/administration and dosage"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/adverse effects"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/chemistry"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/classification"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/metabolism"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/pharmacology"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/physiology"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/poisoning"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/toxicity"[Mesh]))

11.1.4.3. Estrategia Final

(("Endocrine Disruptors/administration and dosage"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/adverse effects"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/chemistry"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/classification"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/metabolism"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/pharmacology"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/physiology"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/poisoning"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors/toxicity"[Mesh])) AND ("Perchlorates/adverse effects"[Mesh] OR "Perchlorates/biosynthesis"[Mesh] OR "Perchlorates/chemistry"[Mesh] OR "Perchlorates/classification"[Mesh] OR "Perchlorates/metabolism"[Mesh] OR

"Perchlorates/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Perchlorates/pharmacology"[Mesh]
OR "Perchlorates/poisoning"[Mesh] OR "Perchlorates/toxicity"[Mesh])

11.1.5. Términos Emtree para búsqueda en base de datos de Embase

Posteriormente a realizar la búsqueda en la base de datos de PUBMED, se inicio la búsqueda en la base de datos de EMBASE , utilizando los términos EMTREE términos descriptivos de esta base de datos utilizando la siguiente metodología de búsqueda :

11.1.5.1. Percloratos

('perchlorate'/exp) AND ('chemistry'/exp OR 'history'/exp
OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'intoxication'/exp OR 'adverse event'/exp
OR 'classification'/exp OR 'toxicity and intoxication'/exp))

11.1.5.2. Disrupción Endocrina

((('endocrine disruptor'/exp) AND ('endocrine disruptor'/exp OR 'adverse event'/exp
OR 'chemistry'/exp OR 'classification'/exp OR 'metabolism'/exp OR
'pharmacokinetics'/exp OR 'pharmacology'/exp OR 'physiology'/exp OR
'physiology'/exp OR 'intoxication'/exp OR 'toxicity'/exp))

11.1.5.3. Estrategia Definitiva

((('perchlorate'/exp) AND ('chemistry'/exp OR 'history'/exp
OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'intoxication'/exp OR 'adverse event'/exp
OR 'classification'/exp OR 'toxicity and intoxication'/exp)) AND ((('endocrine
disruptor'/exp) AND ('endocrine disruptor'/exp OR 'adverse event'/exp OR
'chemistry'/exp OR 'classification'/exp OR 'metabolism'/exp OR
'pharmacokinetics'/exp OR 'pharmacology'/exp OR 'physiology'/exp OR
'physiology'/exp OR 'intoxication'/exp OR 'toxicity'/exp)))

11.1.6. Términos Desc para búsqueda en base de datos de Biblioteca Virtual en Salud (BVS), LILACS Y Literatura Gris

11.1.6.1. Percloratos

(tw:(perchlorates))

11.1.6.2. Disrupción Endocrina

(tw:(endocrine disruptor))

11.1.6.3. Estrategia de búsqueda Definitiva

(tw:(perchlorates)) AND (tw:(endocrine disruptor))

11.1.7. Control de sesgos con criterios de Bradford Hills

Los artículos obtenidos a partir de la búsqueda anteriormente relacionada en las diferentes bases de datos serán examinados con los criterios de Bradford Hills. El autor inicialmente recopilara individualmente los títulos de los artículos obtenidos en la búsqueda inicial. Posteriormente se compararon los títulos de los artículos seleccionados. Posteriormente, los resúmenes de cada título, son revisados identificando aquellos que cumplan con criterios de inclusión. siendo elegidos aquellos artículos cumplan con los criterios de inclusión. En caso de presentarse una duda sobre la inclusión o no de un estudio en particular, un autor diferente participará en el proceso.

Los estudios incluidos resultantes de la estrategia de búsqueda utilizada para el objetivo alteraciones bioquímicas, y mecanismo de acción de los percloratos en el tejido tiroideo serán examinados mediante resúmenes , serán tamizados por un segundo autor. Además los artículos completos serán revisados mediante los criterios de Bradford Hills de acuerdo a su naturaleza de experimento animal realizado en los estudios.

Ante cualquier duda o falta de información, los autores se pondrán en contacto por escrito con los autores de correspondencia de los artículos faltantes o con información incompleta.

11.1.7.1. Criterios de Bradford Hills

Secundario a la naturaleza experimental y asociativa de los estudios encontrados, no se considera que exista un sesgo de publicación o de selección que pueda afectar la evidencia acumulada. Sin embargo se llevara a cabo evaluación de la calidad metodológica de los estudios obtenidos y elegidos, mediante la aplicación de los criterios de Bradfor Hills

Estos criterios consisten en una evaluación de 9 ítems para estudios descriptivos y 10 ítems para descriptivos psicológicos. Los ítems evaluados se enumeran a continuación:

- ☐ Fuerza de la asociación.
 - Consistencia de la asociación.
 - Especificidad de la asociación.
 - Secuencia temporal de los eventos.
 - Relación dosis-respuesta.
 - Plausibilidad biológica a la asociación observada.
 - Evidencia experimental.
 - Reversibilidad.

A éstos, agregaríamos los siguientes si se trata de patologías psicológicas:

- ☐ Plausibilidad psicológica.
- ☐ Plausibilidad sociocultural

11.2. Estrategia de búsqueda para percloratos y enfermedad tiroidea

Los términos de búsqueda en las diferentes bases de datos se encuentran relacionados en el siguiente cuadro a continuación para la asociación de enfermedad tiroidea y exposición a percloratos:

TÉRMINOS MESH Y DESC				
BASES DE DATOS	TERMINOS DE BUSQUEDA	COMPLEMENTO	TÉRMINOS RELACIONADOS.	
PUB MED	Perchlorates	Adverse effects Biosynthesis Chemistry Classification Metabolism Pharmacokinetics Pharmacology Poisoning toxicity	Thyroid Diseases	chemically induced complications congenital etiology epidemiology physiology physiopathology
TERMINOS DESC	Perchlorates ESPAÑOL percloratos PORTUGES percloratos	Chemistry History Pharmacokinetics Poisoning Adverse effects Classification Pharmacology toxicity	Thyroid Diseases	chemically induced classification complications diagnosis epidemiology etiology physiopathology
TERMINOS EMTREE	Perchlorate	Chemistry History Pharmacokinetics Intoxication Adverse effects Classification Pharmacology toxicity	thyroid disease	adverse event chemically induced disorder classification complication diagnosis epidemiology etiology pathophysiology

11.2.1 Términos de búsqueda para intervención

Los términos identificados para la intervención en los diferentes descriptores se encuentran enunciados a continuación:

Términos Mesh: Perchlorates

Términos Desc: Perchlorates

Términos Emtree: Pechlorate

11.2.2 Términos de búsqueda para resultados

Los términos identificados para la intervención en los diferentes descriptores se encuentran enunciados a continuación:

Términos Mesh: Thyroid Diseases

Términos Desc: Thyroid Diseases

Términos Emtree: Thyroid Diseases

11.2.3 Fuentes de consulta

11.2.3.1. MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, LILACS. Se adicionará a los términos la estrategia estandarizada sensible desarrollada por la Colaboración Cochrane para la identificación de ECA (30) para MEDLINE.

11.2.3.2 Se hará registro periódico en el Registro Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) de Cochrane, así como en www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en curso

11.2.3.3 Citaciones de revisiones sistemáticas y meta análisis sobre el tema

11.2.3.4 En otros recursos se hará búsqueda de literatura gris (resumen de congresos, memorias) y búsqueda manual en bola de nieve sobre los artículos recuperados.

11.2.4. Estrategias de búsqueda y Metodología de búsqueda

11.2.4.1. Términos mesh para búsqueda en base de datos de pubmed

11.2.4.1.1. Percloratos

("Perchlorates/adverse effects"[Mesh] OR "Perchlorates/biosynthesis"[Mesh] OR "Perchlorates/chemistry"[Mesh] OR "Perchlorates/classification"[Mesh] OR "Perchlorates/metabolism"[Mesh] OR "Perchlorates/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Perchlorates/pharmacology"[Mesh] OR "Perchlorates/poisoning"[Mesh] OR "Perchlorates/toxicity"[Mesh])

11.2.4.1.2. Enfermedad tiroidea

("Thyroid Diseases/adverse effects"[Mesh] OR "Thyroid Diseases/chemically induced"[Mesh] OR "Thyroid Diseases/physiopathology"[Mesh] OR "Thyroid Diseases/poisoning"[Mesh] OR "Thyroid Diseases/statistics and numerical data"[Mesh])

11.2.4.2. Términos Emtree para búsqueda en base de datos de Embase

Posteriormente a realizar la búsqueda en la base de datos de PUBMED, se inicio la búsqueda en la base de datos de EMBASE , utilizando los términos EMTREE términos descriptivos de esta base de datos utilizando la siguiente metodología de búsqueda :

11.2.4.2.1. Percloratos

('perchlorate'/exp) AND ('chemistry'/exp OR 'history'/exp OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'intoxication'/exp OR 'adverse event'/exp OR 'classification'/exp OR 'toxicity and intoxication'/exp))

11.2.4.2.2. Enfermedad tiroidea

((('thyroid disease'/exp) AND ('adverse event'/exp OR 'chemically induced disorder'/exp OR 'classification'/exp OR 'complication'/exp OR 'diagnosis'/exp OR 'epidemiology'/exp OR 'etiology'/exp OR 'pathophysiology'/exp))

11.2.4.2.3. Estrategia Definitiva

((('perchlorate'/exp) AND ('chemistry'/exp OR 'history'/exp OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'intoxication'/exp OR 'adverse event'/exp OR 'classification'/exp OR 'toxicity and intoxication'/exp)) AND (('thyroid disease'/exp) AND ('adverse event'/exp OR 'chemically induced disorder'/exp OR 'classification'/exp OR 'complication'/exp OR 'diagnosis'/exp OR 'epidemiology'/exp OR 'etiology'/exp OR 'pathophysiology'/exp))

11.2.4.3. Términos Desc para búsqueda en base de datos de Biblioteca Virtual en Salud (BVS), LILACS Y Literatura Gris

11.2.4.3.1. Percloratos

(tw:(("Perchlorates/adverse effects" OR "Perchlorates/chemistry" OR "Perchlorates/classification" OR "Perchlorates/pharmacokinetics" OR "Perchlorates/pharmacology" OR "Perchlorates/poisoning" OR "Perchlorates/toxicity"))))

11.2.4.3.2. Enfermedad tiroidea

(tw:(("Thyroid Diseases/adverse event" OR "Thyroid Diseases/chemically induced" OR "Thyroid Diseases/physiopathology" OR "Thyroid Diseases/poisoning" OR "Thyroid Diseases/statistics and numerical data")))

11.2.4.3.3. Estrategia de búsqueda Definitiva

(tw:(("Perchlorates/adverse effects" OR "Perchlorates/chemistry" OR "Perchlorates/classification" OR "Perchlorates/pharmacokinetics" OR "Perchlorates/pharmacology" OR "Perchlorates/poisoning" OR "Perchlorates/toxicity")))) AND (tw:(("Thyroid Diseases/adverse event" OR "Thyroid Diseases/chemically induced" OR "Thyroid Diseases/physiopathology" OR "Thyroid Diseases/poisoning" OR "Thyroid Diseases/statistics and numerical data")))

11.2.5. **Herramienta de cesgos MINORS**

Secundario a la naturaleza observacional y a su vez descriptiva de los estudios incluidos en esta revisión sistemática de la literatura, no se considera que exista un sesgo de publicación o de selección que pueda afectar la evidencia acumulada. Sin embargo se llevara a cabo evaluación de la calidad metodológica de los estudios obtenidos y elegidos, mediante la aplicación del Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados (MINORS). La escala que consiste en una evaluación de 8 ítems para estudios no comparativos y 12 ítems para estudios comparativos. Los puntaje máximos obtenidos son de 16 puntos y 24 puntos, respectivamente. Los ítems evaluados en esta escala se enumeran a continuación:

Puntaje	0 = No reportado	1 = Reportado pero inadecuado	2 = Reportado y adecuado
ITEM	<u>ÍTEMS METODOLÓGICOS</u>		Puntaje
	La pregunta de investigación es ser precisa y relevante de acuerdo a la literatura disponible.		
	Todos los pacientes potenciales para inclusión (satisfaciendo los criterios de inclusión) fueron incluidos durante el periodo de estudio (sin detalles de los criterios de exclusión).		
	Los datos fueron recolectados de forma prospectiva de acuerdo a un protocolo establecido antes del inicio del estudio.		
	Explicación clara de los criterios utilizados para la evaluación del desenlace principal, de conformidad con la pregunta de investigación. Los desenlaces también deben ser evaluados con base a la intención de tratar.		
	Evaluación ciega de los desenlaces objetivos y doble-ciega de los desenlaces subjetivos. De lo contrario, se describen las razones para el no-cegamiento.		
	El seguimiento debe ser suficiente. De lo contrario, la proporción de pérdidas de seguimiento del desenlace principal y los posibles eventos adversos deben estar mencionados.		
	Todos los pacientes deben ser incluidos en el seguimiento. De lo contrario, esta proporción no debe exceder la proporción de los pacientes que experimentaron el desenlace principal.		

	Información sobre el tamaño de la muestra para detección de diferencias de interés mediante el cálculo del IC 95%, de acuerdo a la incidencia esperada del desenlace, información sobre el nivel de significancia estadística y estimaciones de poder, cuando se comparan los desenlaces.	
Criterios adicionales para estudios comparativos		
	El estudio utiliza una prueba diagnóstica “estándar de oro” o una intervención terapéutica reconocida como “intervención óptima” de acuerdo con los datos publicados.	
	El grupo estudio y el grupo control son estudiados durante el mismo periodo de tiempo.	
	Los grupos deben ser similares en cuanto a los criterios adicionales a los desenlaces estudiados. Ausencia de factores de confusión que puedan sesgar la interpretación de los resultados.	
	El análisis estadístico está de acuerdo con el tipo de estudio y los cálculos de intervalos de confianza o riesgos relativos	

12. Extracción de datos:

A los artículos definitivos, se les aplicará la declaración CONSORT para los ensayos clínicos aleatorizados o el Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados (MINORS) para estudios no aleatorizados o los criterios de Bradford Hill, con el propósito de determinar su calidad metodológica.

Se realizará una lectura de los estudios seleccionados y se procederá a la extracción de los resultados de manera independiente por parte del investigador.

Los estudios seleccionados para la revisión sistemática serán organizados en una base de datos en un archivo tipo EXCEL en donde se incluirán los siguientes datos de los artículos que fueron sometidos a aplicabilidad de criterios de inclusión y exclusión: nombre del artículo, Autores, Base de datos donde fue extraído, Año de publicación, revista o *journal*, tipo de estudio, número de pacientes, descripción de función tiroidea, descripción de resultados sobre desarrollo neuropsicológico.

En los casos de los estudios multicéntricos, se extraerán independientemente los datos para cada institución incluida en el estudio. Este proceso será realizado por los autores principales.

13. Evaluación de calidad de los estudios:

Los artículos obtenidos a partir de la búsqueda en las diferentes bases de datos. El autor inicialmente recopilara individualmente los títulos de los artículos obtenidos en la búsqueda inicial. Posteriormente se compararon los títulos de los artículos seleccionados. Ulteriormente, los resúmenes (*abstracts*) de cada título, son revisados identificando aquellos que cumplan con criterios de inclusión. Siendo elegidos aquellos artículos cumplan con los criterios de inclusión. En caso de presentarse una duda sobre la inclusión o no de un estudio en particular, un autor diferente participará en el proceso.

Los estudios incluidos resultantes de la estrategia de búsqueda utilizada para el objetivo de asociación entre la exposición a percloratos y la generación o empeoramiento de la enfermedad tiroidea serán examinados mediante resúmenes, serán tamizados por un segundo autor. Además los artículos completos serán revisados por los dos autores para completar el proceso de tamizaje con la declaración CONSORT o el Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados (MINORS) de acuerdo a su naturaleza de experimento clínico aleatorizado o no aleatorizado.

Los estudios resultantes de la estrategia de búsqueda destinada a la investigación de los cambios bioquímicos y mecanismo de acción de los percloratos sobre la

glándula tiroides, serán examinados inicialmente por medio de la lectura de los resúmenes y cuerpo entero del artículo para la aplicación de los criterios de Bradford Hills de acuerdo a la naturaleza del experimento animal realizado.

Ante cualquier duda o falta de información, los autores se pondrán en contacto por escrito con los autores de correspondencia de los artículos faltantes o con información incompleta.

14. Plan de análisis:

A partir de la lectura de los estudios identificados fueron construidos los consolidados de información con la asociación entre la enfermedad tiroidea y la exposición a percloratos o el empeoramiento de la enfermedad tiroidea extractándose los resultados de las descripciones realizadas para concluirse posteriormente sobre la real o no asociación de este desenlace según cada estudio. Además Fueron descritos y consolidados estudios de origen experimental con el fin de permitir dilucidar y evidenciar las alteraciones bioquímicas y mecanismo de acción de los percloratos en el tejido tiroideo.

15. Sesgo de publicación:

Con el objetivo de realizar un adecuado control de la calidad metodológica de los artículos escogidos, y el rigor científico de los estudios incluidos, los principales sesgos propios de los ensayos clínicos además de los estudios experimentales como los sesgos de selección y sesgos de confusión, son controlados mediante la aplicación de los criterios de Bradford Hills y escala de MINORS.

Adicionalmente, con el fin de controlar el sesgo de publicación, fueron revisadas las bases de datos de literatura gris a través de la Biblioteca virtual en salud en búsqueda de publicaciones con estas características.

16. Aspectos Éticos

En consecución a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para investigación de seres humanos en Colombia se considera una investigación sin riesgo, puesto que se trata de una revisión sistemática de la literatura

considerándose un método de investigación documental retrospectivo que no realiza ninguna intervención. El cual será utilizado exclusivamente con fines académicos para publicación en revistas médicas y reuniones académicas. Dado el caso de darse la publicación de este documento se otorgarán los méritos respectivos a la Universidad del Rosario

17. Declaración de conflictos

Alejandro Gómez Arévalo: No declara conflictos de interés.

Pedro Antonio Ramírez Montes: No declara conflictos de interés.

18. Resultados:

18.1. Resultados de la estrategia de búsqueda para identificación de artículos de disrupción endocrina y percloratos.

18.1.1. Resultados de la estrategia ejecutada en PUBMED

En el momento de ejecución de estas estrategias de búsqueda obteniéndose como resultado la obtención de 18 resultados sin uso de límites de fecha tipo de estudio u otro límite relacionado, sin embargo en revisión de títulos se evidencian solo 15 artículos relacionados con el objetivo de investigación, artículos que se encuentran relacionados y enumerados a continuación

- **“Evaluation of hypothalamus-pituitary-thyroid axis function by chronic perchlorate exposure in male rats.”** Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Dalbosco R, Zorn TT, Nunes MT. Environ Toxicol. 2018 Feb;33(2):209-219. doi: 10.1002/tox.22509. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29139221
- **“Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti.”** von Oettingen JE, Brathwaite TD, Carpenter C, Bonnell R, He X, Braverman LE, Pearce EN, Larco P, Larco NC, Jean-Baptiste E, Brown RS. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):644-651. doi: 10.1210/jc.2016-2630. PMID: 27768855

- **“CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women.”** Horton MK, Blount BC, Valentin-Blasini L, Wapner R, Whyatt R, Gennings C, Factor-Litvak P. Environ Res. 2015 Nov;143(Pt A):1-9. doi: 10.1016/j.envres.2015.09.013. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26408806
- **“Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.”** Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):372-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000090. Review. PMID: 25106002
- **“The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women.”** Charatcharoenwithaya N, Ongphiphadhanakul B, Pearce EN, Somprasit C, Chanthasenont A, He X, Chailurkit L, Braverman LE. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jul;99(7):2365-71. doi: 10.1210/jc.2013-3986. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24701986
- **“Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses.”** Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Endocr Rev. 2012 Jun;33(3):378-455. doi: 10.1210/er.2011-1050. Epub 2012 Mar 14. Review. PMID: 22419778
- **“Thyroid status of female rhesus monkeys and preliminary information on impact of perchlorate administration.”** Ozpinar A, Golub MS, Poppenga RH, Blount BC, Gillespie JR. Lab Anim. 2011 Jul;45(3):209-14. doi: 10.1258/la.2011.010047. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21669905
- **“Regulation of iodothyronine deiodinases and sodium iodide symporter mRNA expression by perchlorate in larvae and adult Chinese rare minnow (Gobiocypris rarus).”** Li W, Zha J, Yang L, Li Z, Wang Z. Mar Pollut Bull. 2011;63(5-12):350-5. doi: 10.1016/j.marpolbul.2011.02.006. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21377174
- **“[Study advance of the toxic effect of ammonium perchlorate and its endocrine disruptor activity].”** Wu FH, Peng KL. Zhonghua Lao Dong Wei

Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2010 Aug;28(8):607-10. Review. Chinese. No abstract available. PMID: 21126458 (**ARTICULO NO DISPONIBLE**)

- **“Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology.** Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. Biochem Pharmacol. 2010 Apr 1;79(7):939-47. doi: 10.1016/j.bcp.2009.11.006. Epub 2009 Nov 12. Review. PMID:19913515
- **“Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks.”** Chen Y, McNabb FM, Sible JC. Arch Environ Contam Toxicol. 2009 Oct;57(3):598-607. doi: 10.1007/s00244-009-9304-0. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19308637
- **“Perchlorate and ethylenethiourea induce different histological and molecular alterations in a non-mammalian vertebrate model of thyroid goitrogenesis.”** Opitz R, Schmidt F, Braunbeck T, Wuertz S, Kloas W. Mol Cell Endocrinol. 2009 Jan 27;298(1-2):101-14. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.020. Epub 2008 Aug 28. PMID:18801409
- **“Evaluation of ammonium perchlorate in the endocrine disruptor screening and testing program's male pubertal protocol: ability to detect effects on thyroid endpoints.”** Stoker TE, Ferrell JM, Laws SC, Cooper RL, Buckalew A. Toxicology. 2006 Nov 10;228(1):58-65. Epub 2006 Aug 26. PMID: 17011691
- **“Thyrototoxicity of sodium arsenate, sodium perchlorate, and their mixture in zebrafish *Danio rerio*.”** Liu FJ, Wang JS, Theodorakis CW. Environ Sci Technol. 2006 May 15;40(10):3429-36. PMID: 16749717 (**NO DISPONIBLE**)
- **“Thyroid endocrine disruption in stonerollers and cricket frogs from perchlorate-contaminated streams in east-central Texas.”** Theodorakis CW, Rinchard J, Carr JA, Park JW, McDaniel L, Liu F, Wages M. Ecotoxicology. 2006 Feb;15(1):31-50. Epub 2005 Dec 9. PMID: 16341611

18.1.2. Resultados de la estrategia de búsqueda ejecutada en EMBASE

Obteniéndose 11 resultados para esta búsqueda , dentro de los cuales a través de la lectura de títulos y resúmenes se identifican los siguientes resultados relacionados con el tema de investigación :

- **“Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses”**
Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R., Lee D.-H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T., Myers J.P. *Endocrine Reviews* 2012 33:3 (378-455)
- **“Thyroid hormone-disrupting effects and the amphibian metamorphosis assay”** Miyata K., Ose K. *Journal of Toxicologic Pathology* 2012 25:1 (1-9)
- **“Do thyroid disrupting chemicals influence foetal development during pregnancy?”** Hartoft-Nielsen M.-L., Boas M., Bliddal S., Rasmussen A.K., Main K., Feldt-Rasmussen U. *Journal of Thyroid Research* 2011 2011 Article Number 342189
- **“Do life-history parameters predict susceptibility to an endocrine disruptor? Thyroid development in anadromous and freshwater fish populations”** Gray E.M., Petersen A.M., Bremiller R.A., Yan Y.-L., Buck C.L., Von Hippel F.A., Cresko W.A., Postlethwait J.H. *Endocrine Reviews* 2011 32:3 Meeting Abstracts
- **“The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in teleosts and amphibians: Endocrine disruption and its consequences to natural populations”**
Carr J.A., Patiño R. *General and Comparative Endocrinology* 2011 170:2 (299-312)
- **“Toward less confusing terminology in endocrine disruptor research”**
Foster W.G., Agzarian J. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews* 2008 11:3-4 (152-161)

- **“Identification of gene expression indicators for thyroid axis disruption in a *Xenopus laevis* metamorphosis screening assay. Part 1. Effects on the brain”**
Helbing C.C., Bailey C.M., Ji L., Gunderson M.P., Zhang F., Veldhoen N., Skirrow R.C., Mu R., Lesperance M., Holcombe G.W., Kosian P.A., Tietge J., Korte J.J., Degitz S.J. *Aquatic Toxicology* 2007 82:4 (227-241)
- **“Current and potential rodent screens and tests for thyroid toxicants”**
Zoeller R.T., Tyl R.W., Tan S.W. *Critical Reviews in Toxicology* 2007 37:1-2 (55-95)

18.1.3. Resultados de la estrategia de búsqueda en Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

Posteriormente a realizar la búsqueda en la base de datos de PUBMED y EMBASE, se inicio la búsqueda en la base de datos de lilacs, brithisn medical journal, y uso de la Biblioteca Virtual en Salud , utilizando los términos DECS como términos descriptivos de esta base de datos utilizando la anterior metodología de búsqueda, cubriendo así la literatura indexada además de la literatura gris, obteniéndose como resultado 29 artículos como producto de la búsqueda enlistándose a continuación posteriormente escogiéndose según su titulo y resumen de los artículos obtenidos :

- **CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women.** Horton, Megan K; Blount, Benjamin C; Valentin-Blasini, Liza; Wapner, Ronald; Whyatt, Robin; Gennings, Chris; Factor-Litvak, Pam. *Environ Res; 143(Pt A): 1-9, 2015 Nov.* Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-26408806
- **Perchlorate exposure does not modulate temporal variation of whole-body thyroid and androgen hormone content in threespine stickleback.** Gardell, Alison M; Dillon, Danielle M; Smayda, Lauren C; von Hippel, Frank A; Cresko, William A; Postlethwait, John H; Buck, C Loren. *Gen Comp Endocrinol; 219: 45-52, 2015 Aug 01.* Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25733204

- **We are what we eat: Regulatory gaps in the United States that put our health at risk.** Maffini, Maricel V; Neltner, Thomas G; Vogel, Sarah. *PLoS Biol*; 15(12): e2003578, 2017 Dec. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-29261673
- **Reversible, Selective Trapping of Perchlorate from Water in Record Capacity by a Cationic Metal-Organic Framework.** Colinas, Ian R; Silva, Rachel C; Oliver, Scott R J. *Environ Sci Technol*; 50(4): 1949-54, 2016 Feb 16. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-26765213
- **Perchlorate Exposure Reduces Primordial Germ Cell Number in Female Threespine Stickleback.** Petersen, Ann M; Earp, Nathaniel C; Redmond, Mandy E; Postlethwait, John H; von Hippel, Frank A; Buck, C Loren; Cresko, William A. *PLoS One*; 11(7): e0157792, 2016. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-27383240
- **Correlation of Serum Thyroid Hormones Autoantibodies with Self-Reported Exposure to Thyroid Disruptors in a Group of Nonsegmental Vitiligo Patients.** Colucci, Roberta; Lotti, Francesco; Arunachalam, Meena; Lotti, Torello; Dragoni, Federica; Benvenga, Salvatore; Moretti, Silvia. *Arch Environ Contam Toxicol*; 69(2): 181-90, 2015 Aug. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25700983
- **Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.** Leung, Angela M; Pearce, Elizabeth N; Braverman, Lewis E. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21(5): 372-6, 2014 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25106002
- **Removal of perchlorate in water by calcined MgAl-CO₃ layered double hydroxides.** Yang, Yiqiong; Gao, Naiyun; Deng, Yang; Yu, Guoping. *Water Environ Res*; 85(4): 331-9, 2013 Apr. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-23697237
- **Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low dose effects and nonmonotonic dose responses.** Vandenberg, Laura N; Colborn, Theo;

Hayes, Tyrone B; Heindel, Jerrold J; Jacobs, David R; Lee, Duk-Hee; Shioda, Toshi; Soto, Ana M; vom Saal, Frederick S; Welshons, Wade V; Zoeller, R Thomas; Myers, John Peterson. *Endocr Rev*; 33(3): 378-455, 2012 Jun. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-22419778

- **Study of potential inhibitors of thyroid iodide uptake by using CHO cells stably expressing the human sodium/iodide symporter (hNIS) protein.** Agretti, P; Dimida, A; De Marco, G; Ferrarini, E; Rodríguez González, J C; Santini, F; Vitti, P; Pinchera, A; Tonacchera, M. *J Endocrinol Invest*; 34(3): 170-4, 2011 Mar. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-20479570
- **Determination of perchlorate in infant formula by isotope dilution ion chromatography/tandem mass spectrometry.** Wang, Z; Lau, B P-Y; Tague, B; Sparling, M; Forsyth, D. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 28(6): 799 806, 2011 Jun. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21623505
- **Perchlorate and ethylenethiourea induce different histological and molecular alterations in a non mammalian vertebrate model of thyroid goitrogenesis.** Opitz, R; Schmidt, F; Braunbeck, T; Wuertz, S; Kloas, W. *Mol Cell Endocrinol*; 298(1-2): 101-14, 2009 Jan 27. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-18801409
- **Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks.** Chen, Yu; McNabb, F M Anne; Sible, Jill C. *Arch Environ Contam Toxicol*; 57(3): 598-607, 2009 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-19308637
- **Risk assessment of dietary exposure to perchlorate for the Austrian population.** Vejdovszky, Katharina; Grossgut, Roland; Unterluggauer, Hermann; Inreiter, Norbert; Steinwider, Johann. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 35(4): 623-631, 2018 Apr. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-29324080
- **Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti.** von Oettingen, Julia E;

Brathwaite, Tesha D; Carpenter, Christopher; Bonnell, Ric; He, Xuemei; Braverman, Lewis E; Pearce, Elizabeth N; Larco, Philippe; Larco, Nancy Charles; Jean-Baptiste, Eddy; Brown, Rosalind S. *J Clin Endocrinol Metab*; 102(2): 644-651, 2017 Feb 01. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-27768855

- **Evaluation of ammonium perchlorate in the endocrine disruptor screening and testing program's male pubertal protocol: ability to detect effects on thyroid endpoints.** Stoker, T E; Ferrell, J M; Laws, S C; Cooper, R L; Buckalew, A. *Toxicology*; 228(1): 58-65, 2006 Nov 10. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-17011691
- **Perchlorate in fish from a contaminated site in east central Texas.** Theodorakis, Christopher; Rinchar, Jacques; Anderson, Todd; Liu, Fujun; Park, June-Woo; Costa, Filipe; McDaniel, Leslie; Kendall, Ronald; Waters, Aaron. *Environ Pollut*; 139(1): 59-69, 2006 Jan. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-15993996
- **[Study advance of the toxic effect of ammonium perchlorate and its endocrine disruptor activity].** Wu, Feng-hong; Peng, Kai-liang. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*; 28(8): 607-10, 2010 Aug. Artículo en Zh | MEDLINE | ID: mdl-21126458 **(NO DISPONIBLE)**
- **The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women.** Charatcharoenwittaya, Natthinee; Ongphiphadhanakul, Boonsong; Pearce, Elizabeth N; Somprasit, Charintip; Chanthasenont, Athita; He, Xuemei; Chailurkit, Laor; Braverman, Lewis E. *J Clin Endocrinol Metab*; 99(7): 2365-71, 2014 Jul. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-24701986
- **Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit development and metamorphosis in *Xenopus laevis*.** Goleman, Wanda L; Urquidí, Lina J; Anderson, Todd A; Smith, Ernest E; Kendall, Ronald J; Carr, James A. *Environ Toxicol Chem*; 21(2): 424-30, 2002 Feb. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-11833812
- **Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized**

clinical trial. Eskes, Silvia A; Endert, Erik; Fliers, Eric; Geskus, Ronald B; Dullaart, Robin P F; Links, Thera P; Wiersinga, Wilmar M. *J Clin Endocrinol Metab*; 97(2): 499-506, 2012 Feb. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-22130792

- **Thyroid status of female rhesus monkeys and preliminary information on impact of perchlorate administration.** Ozpinar, Aysel; Golub, Mari S; Poppenga, Robert H; Blount, Benjamin C; Gillespie, Jerry R. *Lab Anim*; 45(3): 209-14, 2011 Jul. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21669905
- **Pendrin mediates uptake of perchlorate in a mammalian in vitro system.** Attanasio, Roberta; Scinicariello, Franco; Blount, Benjamin C; Valentin-Blasini, Liza; Rogers, Kenneth A; Nguyen, Doan C; Murray, H Edward. *Chemosphere*; 84(10): 1484-8, 2011 Sep. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21550633
- **Regulation of iodothyronine deiodinases and sodium iodide symporter mRNA expression by perchlorate in larvae and adult Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*).** Li, Wei; Zha, Jinmiao; Yang, Lihua; Li, Zhaoli; Wang, Zijian. *Mar Pollut Bull*; 63(5-12): 350-5, 2011. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21377174
- **Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology.** Jugan, Mary-Line; Levi, Yves; Blondeau, Jean-Paul. *Biochem Pharmacol*; 79(7): 939-47, 2010 Apr 01. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-19913515
- **Thyroid endocrine disruption in stonerollers and cricket frogs from perchlorate-contaminated streams in east central Texas.** Theodorakis, Christopher W; Rinchar, Jacques; Carr, James A; Park, June-Woo; McDaniel, Leslie; Liu, Fujun; Wages, Michael. *Ecotoxicology*; 15(1): 31-50, 2006 Feb. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-16341611
- **Thyrotoxicity of sodium arsenate, sodium perchlorate, and their mixture in zebrafish *Danio rerio*.** Liu, Fu-Jun; Wang, Jia-Sheng; Theodorakis, Chris W. *Environ Sci Technol*; 40(10): 3429-36, 2006 May 15. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-16749717
- **The thyroid endocrine disruptor perchlorate affects reproduction,**

growth, and survival of mosquitofish. Park, June-Woo; Rinchard, Jacques; Liu, Fujun; Anderson, Todd A; Kendall, Ronald J; Theodorakis, Christopher W. *Ecotoxicol Environ Saf*; 63(3): 343-52, 2006 Mar. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-16507371

- **Water analysis: emerging contaminants and current issues.** Richardson, Susan D; Ternes, Thomas A. *Anal Chem*; 77(12): 3807-38, 2005 Jun 15. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-15952758

18.1.4. Resultados cruzados

Posteriormente se realizó objetivación de los artículos obtenidos entre las diferentes búsquedas, donde se identifican los siguientes artículos no duplicados siendo un total de 27 y relacionándose a continuación:

- **CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women.** Horton, Megan K; Blount, Benjamin C; Valentin-Blasini, Liza; Wapner, Ronald; Whyatt, Robin; Gennings, Chris; Factor-Litvak, Pam. *Environ Res*; 143(Pt A): 1-9, 2015 Nov. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-26408806
- **“Do thyroid disrupting chemicals influence foetal development during pregnancy?”** Hartoft Nielsen M.L., Boas M., Bliddal S., Rasmussen A.K., Main K., Feldt-Rasmussen U. *Journal of Thyroid Research* 2011 2011 Article Number 342189
- **“Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology.** Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. *Biochem Pharmacol*. 2010 Apr 1;79(7):939-47. doi: 10.1016/j.bcp.2009.11.006. Epub 2009 Nov 12. Review. PMID:19913515
- **Determination of perchlorate in infant formula by isotope dilution ion chromatography/tandem mass spectrometry.** Wang, Z; Lau, B P-Y; Tague, B; Sparling, M; Forsyth, D. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 28(6): 799 806, 2011 Jun. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21623505

- **Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.** Leung, Angela M; Pearce, Elizabeth N; Braverman, Lewis E. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21(5): 372-6, 2014 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25106002
- **“Evaluation of hypothalamus-pituitary-thyroid axis function by chronic perchlorate exposure in male rats.”** Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Dalbosco R, Zorn TT, Nunes MT. *Environ Toxicol*. 2018 Feb;33(2):209-219. doi: 10.1002/tox.22509. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29139221
- **“Evaluation of ammonium perchlorate in the endocrine disruptor screening and testing program's male pubertal protocol: ability to detect effects on thyroid endpoints.”** Stoker TE, Ferrell JM, Laws SC, Cooper RL, Buckalew A. *Toxicology*. 2006 Nov 10;228(1):58-65. Epub 2006 Aug 26. PMID: 17011691
- **Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit development and metamorphosis in *Xenopus laevis*.** Goleman, Wanda L; Urquidi, Lina J; Anderson, Todd A; Smith, Ernest E; Kendall, Ronald J; Carr, James A. *Environ Toxicol Chem*; 21(2): 424-30, 2002 Feb. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-11833812
- **“Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses”** Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R., Lee D.-H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T., Myers J.P. *Endocrine Reviews* 2012 33:3 (378-455)
- **“Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks.”** Chen Y, McNabb FM, Sible JC. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2009 Oct;57(3):598-607. doi: 10.1007/s00244-009-9304-0. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19308637
- **“Perchlorate and ethylenethiourea induce different histological and molecular alterations in a non-mammalian vertebrate model of thyroid goitrogenesis.”** Opitz R, Schmidt F, Braunbeck T, Wuertz S, Kloas W. *Mol*

Cell Endocrinol. 2009 Jan 27;298(1-2):101-14. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.020. Epub 2008 Aug 28. PMID:18801409

- **Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks.** Chen, Yu; McNabb, F M Anne; Sible, Jill C. *Arch Environ Contam Toxicol*; 57(3): 598-607, 2009 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-19308637
- **Regulation of iodothyronine deiodinases and sodium iodide symporter mRNA expression by perchlorate in larvae and adult Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*).** Li, Wei; Zha, Jinmiao; Yang, Lihua; Li, Zhaoli; Wang, Zijian. *Mar Pollut Bull*; 63(5-12): 350-5, 2011. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21377174
- **Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti.** von Oettingen, Julia E; Brathwaite, Tesha D; Carpenter, Christopher; Bonnell, Ric; He, Xuemei; Braverman, Lewis E; Pearce, Elizabeth N; Larco, Philippe; Larco, Nancy Charles; Jean-Baptiste, Eddy; Brown, Rosalind S. *J Clin Endocrinol Metab*; 102(2): 644-651, 2017 Feb 01. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-27768855
- **Perchlorate Exposure Reduces Primordial Germ Cell Number in Female Threespine Stickleback.** Petersen, Ann M; Earp, Nathaniel C; Redmond, Mandy E; Postlethwait, John H; von Hippel, Frank A; Buck, C Loren; Cresko, William A. *PLoS One*; 11(7): e0157792, 2016. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-27383240
- **Perchlorate exposure does not modulate temporal variation of whole-body thyroid and androgen hormone content in threespine stickleback.** Gardell, Alison M; Dillon, Danielle M; Smayda, Lauren C; von Hippel, Frank A; Cresko, William A; Postlethwait, John H; Buck, C Loren. *Gen Comp Endocrinol*; 219: 45-52, 2015 Aug 01. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25733204
- **Reversible, Selective Trapping of Perchlorate from Water in Record Capacity by a Cationic Metal-Organic Framework.** Colinas, Ian R; Silva,

Rachel C; Oliver, Scott R J. *Environ Sci Technol*; 50(4): 1949-54, 2016 Feb 16. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-26765213

- **Risk assessment of dietary exposure to perchlorate for the Austrian population.** Vejdovszky, Katharina; Grossgut, Roland; Unterluggauer, Hermann; Inreiter, Norbert; Steinwider, Johann. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 35(4): 623-631, 2018 Apr. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-29324080
- **Study of potential inhibitors of thyroid iodide uptake by using CHO cells stably expressing the human sodium/iodide symporter (hNIS) protein.** Agretti, P; Dimida, A; De Marco, G; Ferrarini, E; Rodríguez González, J C; Santini, F; Vitti, P; Pinchera, A; Tonacchera, M. *J Endocrinol Invest*; 34(3): 170-4, 2011 Mar. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-20479570
- **The association between perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant Thai women.** Charatcharoenwithaya, Natthinee; Ongphiphadhanakul, Boonsong; Pearce, Elizabeth N; Somprasit, Charintip; Chanthasenanon, Athita; He, Xuemei; Chailurkit, Laor; Braverman, Lewis E. *J Clin Endocrinol Metab*; 99(7): 2365-71, 2014 Jul. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-24701986
- **The thyroid endocrine disruptor perchlorate affects reproduction, growth, and survival of mosquitofish.** Park, June-Woo; Rinchard, Jacques; Liu, Fujun; Anderson, Todd A; Kendall, Ronald J; Theodorakis, Christopher W. *Ecotoxicol Environ Saf*; 63(3): 343-52, 2006 Mar. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-16507371
- **“The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in teleosts and amphibians: Endocrine disruption and its consequences to natural populations”** Carr J.A., Patiño R. *General and Comparative Endocrinology* 2011 170:2 (299-312)
- **“Thyroid endocrine disruption in stonerollers and cricket frogs from perchlorate-contaminated streams in east-central Texas.”** Theodorakis CW, Rinchard J, Carr JA, Park JW, McDaniel L, Liu F, Wages M. *Ecotoxicology*. 2006 Feb;15(1):31-50. Epub 2005 Dec 9. PMID: 16341611

- **“Thyroid status of female rhesus monkeys and preliminary information on impact of perchlorate administration.”** Ozpinar A, Golub MS, Poppenga RH, Blount BC, Gillespie JR. *Lab Anim.* 2011 Jul;45(3):209-14. doi: 10.1258/la.2011.010047. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21669905
- **Thyroid hormone-disrupting effects and the amphibian metamorphosis assay** Miyata K., Ose K. *Journal of Toxicologic Pathology* 2012 25:1 (1-9)
- **“Water analysis: emerging contaminants and current issues.”** Richardson, Susan D; Ternes, Thomas A. *Anal Chem*; 77(12): 3807-38, 2005 Jun 15. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-15952758

18.1.5. Estrategia de búsqueda en clinical trials

18.1.6. Resultados de búsqueda después de los criterios de inclusión y exclusión

posteriormente a la objetivación de los artículos obtenidos entre las diferentes búsquedas, se realizó aplicación de los criterios de inclusión y exclusión donde se identifican los siguientes artículos, obteniéndose un total de 10 y relacionándose a continuación, sin embargo al revisarse los artículos a través de lectura completa se identifican dos revisiones de la literatura que no cumplen con los criterios de ingreso y se decide excluirse dado que no representan utilidad para la investigación de asociación:

- **Determination of perchlorate in infant formula by isotope dilution ion chromatography/tandem mass spectrometry.** Wang, Z; Lau, B P-Y; Tague, B; Sparling, M; Forsyth, D. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 28(6): 799 806, 2011 Jun. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21623505
- **Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.** Leung, Angela M; Pearce, Elizabeth N; Braverman, Lewis E. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21(5): 372-6, 2014 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25106002

- **“Evaluation of hypothalamus-pituitary-thyroid axis function by chronic perchlorate exposure in male rats.”** Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Dalbosco R, Zorn TT, Nunes MT. *Environ Toxicol*. 2018 Feb;33(2):209-219. doi: 10.1002/tox.22509. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29139221
- **Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks.** Chen, Yu; McNabb, F M Anne; Sible, Jill C. *Arch Environ Contam Toxicol*; 57(3): 598-607, 2009 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-19308637
- **Regulation of iodothyronine deiodinases and sodium iodide symporter mRNA expression by perchlorate in larvae and adult Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*).** Li, Wei; Zha, Jinmiao; Yang, Lihua; Li, Zhaoli; Wang, Zijian. *Mar Pollut Bull*; 63(5-12): 350-5, 2011. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21377174
- **Perchlorate exposure does not modulate temporal variation of whole-body thyroid and androgen hormone content in threespine stickleback.** Gardell, Alison M; Dillon, Danielle M; Smayda, Lauren C; von Hippel, Frank A; Cresko, William A; Postlethwait, John H; Buck, C Loren. *Gen Comp Endocrinol*; 219: 45-52, 2015 Aug 01. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25733204
- **Risk assessment of dietary exposure to perchlorate for the Austrian population.** Vejdovszky, Katharina; Grossgut, Roland; Unterluggauer, Hermann; Inreiter, Norbert; Steinwider, Johann. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 35(4): 623-631, 2018 Apr. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-29324080
- **“Thyroid status of female rhesus monkeys and preliminary information on impact of perchlorate administration.”** Ozpinar A, Golub MS, Poppenga RH, Blount BC, Gillespie JR. *Lab Anim*. 2011 Jul;45(3):209-14. doi: 10.1258/la.2011.010047. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21669905
- **Thyroid hormone-disrupting effects and the amphibian metamorphosis assay”** Miyata K., Ose K. *Journal of Toxicologic Pathology* 2012 25:1 (1-9)

18.1.7. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica

En el uso inicial de las estrategias de búsqueda en las diferentes bases de datos se identifican 58 artículos

Al realizarse cruce de identificación de artículos duplicados se identificaron 26 artículos

Al revisarse títulos y resúmenes de los artículos se identificaron 13 Artículos

Al aplicarse el límite de límite de años de publicación se identificaron 8 artículos

De estos ocho artículos al leerse y examinarse al detalle se evidencian dos artículos tipo revisión de la literatura por lo cual se excluyeron

Se evidencian 6 artículos experimentales que cumplen con criterios de inclusión e útiles para el estudio.

18.2. Resultados de las estrategias de búsqueda para percloratos y enfermedad tiroidea

18.2.1. Resultados de las estrategias de búsqueda para PUBMED

En el momento de ejecución de estas estrategias de búsqueda se realizaron combinaciones entre las diferentes estrategias. Donde la combinación entre las estrategias a y b arrojó como resultado la obtención de 69 resultados sin uso de límites de fecha tipo de estudio u otro límite relacionado, sin embargo en revisión de títulos se evidencian solo 24 artículos relacionados con el objetivo de investigación, artículos que se encuentran relacionados y enumerados a continuación:

- **“Exogenous iodide ameliorates perchlorate-induced thyroid phenotypes in threespine stickleback”**. Gardell AM, von Hippel FA, Adams EM, Dillon DM, Petersen AM, Postlethwait JH, Cresko WA, Buck CL. Gen Comp Endocrinol. 2017 Mar 1;243:60-69. doi: 10.1016/j.ygcen.2016.10.014. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815158
- **“Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti”**. von Oettingen JE, Brathwaite TD, Carpenter C, Bonnell R, He X, Braverman LE, Pearce EN, Larco P, Larco NC, Jean-Baptiste E, Brown RS. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):644-651. doi: 10.1210/jc.2016-2630. PMID: 27768855
- **“Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.”** Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):372-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000090. Review. PMID: 25106002
- **“Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study”**. Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, Joomun M, Bestwick JP, Smyth P, Paradise R, Channon S, Braverman LE, Dayan CM, Lazarus JH, Pearce EN.

J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4291-8. doi: 10.1210/jc.2014-1901. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25057878

- **“Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site”.** Gold EB, Blount BC, O'Neill Rasor M, Lee JS, Alwis U, Srivastav A, Kim K. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2013 Jul;23(4):399-408. doi: 10.1038/jes.2012.90. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968349
- **“Relative source contribution of perchlorate and other goitrogens in newborn thyroid function.”** Kimbrough DE. J Occup Environ Med. 2011 May;53(5):465-6; author reply 466-7. doi: 10.1097/JOM.0b013e31821aa4ac. No abstract available. PMID: 21555923
- **“Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California”.** Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, He X, Leung AM, Braverman LE. Endocr Pract. 2011 May-Jun;17(3):412-7. doi: 10.4158/EP10293.OR. PMID: 21324827
- **“Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California”.** Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. J Occup Environ Med. 2010 Dec;52(12):1217-24. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181fd6fa7. PMID: 21124239
- **“Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks”.** Chen Y, McNabb FM, Sible JC. Arch Environ Contam Toxicol. 2009 Oct;57(3):598-607. doi: 10.1007/s00244-009-9304-0. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19308637
- **“Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period.”** Téllez Téllez R, Michaud Chacón P, Reyes Abarca C, Blount BC, Van Landingham CB, Crump KS, Gibbs JP. Thyroid. 2005 Sep;15(9):963-75. PMID: 16187904
- **“Crump et al. study among school children in Chile: subsequent urine and serum perchlorate levels are consistent with perchlorate in water in**

Taltal".Gibbs JP, Narayanan L, Mattie DR. J Occup Environ Med. 2004 Jun;46(6):516-7. No abstract available. PMID: 15213511

- **"Primary congenital hypothyroidism, newborn thyroid function, and environmental perchlorate exposure among residents of a Southern California community."** Kelsh MA, Buffler PA, Daaboul JJ, Rutherford GW, Lau EC, Barnard JC, Exuzides AK, Madl AK, Palmer LG, Lorey FW. J Occup Environ Med. 2003 Oct;45(10):1116-27. Erratum in: J Occup Environ Med. 2004 May;46(5):509. PMID: 14534454
- **"In utero and lactational exposure to ammonium perchlorate in drinking water: effects on developing deer mice at postnatal day 21."** Thuett KA, Roots EH, Mitchell LP, Gentles BA, Anderson TA, Smith EE. J Toxicol Environ Health A. 2002 Aug 9;65(15):1061-76. PMID: 12167219
- **"Prevalence of thyroid diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water."** Li FX, Squartsoff L, Lamm SH. J Occup Environ Med. 2001 Jul;43(7):630-4. PMID: 11464394
- **"Two-generation reproduction study of ammonium perchlorate in drinking water in rats evaluates thyroid toxicity."** York RG, Brown WR, Girard MF, Dollarhide JS. Int J Toxicol. 2001 Jul-Aug;20(4):183-97. PMID: 11563414
- **"Prevalence of thyroid diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water."** Li FX, Squartsoff L, Lamm SH. J Occup Environ Med. 2001 Jul;43(7):630-4. PMID: 11464394
- **"Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona".** Brechner RJ, Parkhurst GD, Humble WO, Brown MB, Herman WH. J Occup Environ Med. 2000 Aug;42(8):777-82. PMID: 10953814
- **"Does perchlorate in drinking water affect thyroid function in newborns or school-age children?"** Crump C, Michaud P, Téllez R, Reyes C, Gonzalez G, Montgomery EL, Crump KS, Lobo G, Becerra C, Gibbs JP. J Occup Environ Med. 2000 Jun;42(6):603-12. PMID: 10874653

- **“Has perchlorate in drinking water increased the rate of congenital hypothyroidism?”**Lamm SH, Doemland M. J Occup Environ Med. 1999 May;41(5):409-11. PMID: 10337612
- **“Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: a cross-sectional occupational health study.”** Lamm SH, Braverman LE, Li FX, Richman K, Pino S, Howearth G. J Occup Environ Med. 1999 Apr;41(4):248-60. PMID: 10224590
- **“Perchlorate and the thyroid gland.”** Wolff J. Pharmacol Rev. 1998 Mar;50(1):89-105. Review. PMID: 9549759
- **“[Physiological and histological criteria of thyroid gland function following single or long-term administration of potassium perchlorate in adult mice (Mus musculus L.). I. Long-term experiments].”** Gauss W. Z Mikrosk Anat Forsch. 1972;85(4):469-500. German. No abstract available. PMID: 4345187
- **Effect of potassium perchlorate on the foetal rabbit thyroid.”** Lampé L, Módis L, Géhl A. Acta Med Acad Sci Hung. 1967;23(3):223-32. No abstract available. PMID: 4168139
- **“in utero and lactational ammonium perchlorate exposure on thyroid gland”** Kerry A. Thuett a , Ellen H. Roots b , Lisa, J Toxicol Environ Health A. 2002 Aug 9;65(15): 2119–2130.

Posteriormente a la búsqueda realizada con las estrategias a y b se aplico el filtro de artículos publicados en los últimos cinco años , evidenciándose un resultado de tres artículos los cuales se encuentran enumerados y relacionados a continuación :

- **“Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti.”** von Oettingen JE, Brathwaite TD, Carpenter C, Bonnell R, He X, Braverman LE, Pearce EN, Larco P, Larco NC, Jean-Baptiste E, Brown RS. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):644-651. doi: 10.1210/jc.2016-2630. PMID: 27768855
- **“Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.”** Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Curr Opin Endocrinol

Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):372-6. doi:
10.1097/MED.0000000000000090. Review. PMID: 25106002

- **“Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study.”** Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, Joomun M, Bestwick JP, Smyth P, Paradise R, Channon S, Braverman LE, Dayan CM, Lazarus JH, Pearce EN. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4291-8. doi: 10.1210/jc.2014-1901. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25057878

Posteriormente a la búsqueda realizada con las estrategias a y b se aplicó el filtro de artículos publicados en los últimos diez años, evidenciándose un resultado de tres artículos los cuales se encuentran enumerados y relacionados a continuación:

- **“Exogenous iodide ameliorates perchlorate-induced thyroid phenotypes in threespine stickleback.”** Gardell AM, von Hippel FA, Adams EM, Dillon DM, Petersen AM, Postlethwait JH, Cresko WA, Buck CL. Gen Comp Endocrinol. 2017 Mar 1;243:60-69. doi: 10.1016/j.ygcen.2016.10.014. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815158
- **“Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti”.** von Oettingen JE, Brathwaite TD, Carpenter C, Bonnell R, He X, Braverman LE, Pearce EN, Larco P, Larco NC, Jean-Baptiste E, Brown RS. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):644-651. doi: 10.1210/jc.2016-2630. PMID: 27768855
- **“Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.”** Leung AM, Pearce EN, Braverman LE.” Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):372-6. doi:
10.1097/MED.0000000000000090. Review. PMID: 25106002
- **“Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study.”** Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, Joomun M, Bestwick JP, Smyth P, Paradise R, Channon S, Braverman LE, Dayan CM, Lazarus JH, Pearce EN.

J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4291-8. doi: 10.1210/jc.2014-1901. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25057878

- **“Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site.”** Gold EB, Blount BC, O'Neill Rasor M, Lee JS, Alwis U, Srivastav A, Kim K. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2013 Jul;23(4):399-408. doi: 10.1038/jes.2012.90. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968349
- **“Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California”.** Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, He X, Leung AM, Braverman LE. Endocr Pract. 2011 May-Jun;17(3):412-7. doi: 10.4158/EP10293.OR. PMID: 21324827
- **“Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California.”** Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. J Occup Environ Med. 2010 Dec;52(12):1217-24. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181fd6fa7. PMID: 21124239
- **“Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks.”** Chen Y, McNabb FM, Sible JC. Arch Environ Contam Toxicol. 2009 Oct;57(3):598-607. doi: 10.1007/s00244-009-9304-0. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19308637

18.2.2. Resultados de la Estrategia de Búsqueda para EMBASE

Obteniéndose 73 resultados para esta búsqueda, dentro de los cuales a través de la lectura de títulos y resúmenes se identifican los siguientes resultados relacionados con el tema de investigación:

- **“Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures”** Wang A., Padula A., Sirotta M., Woodruff T.J. *Fertility and Sterility* 2016 106:4 (905-929)
- **“Preliminary information on impact of perchlorate exposure on thyroid function”**
Serdar M., Blount B., Kumru P., Muhcu M., Eroglu M., Akin C., Yildirim

Keles Z., Ucal Y., Turan C., Valentin L., Morel-Espinosa M., Atan O., Serteser M., Unsal I., Ozpinar A. *Thyroid* 2015 25 SUPPL. 1 (A365-)

- **“Maternal perchlorate levels during pregnancy and offspring cognitive development: Data from the controlled antenatal thyroid screening study**

(cats)”Taylor P., Okosieme O.E., Channon S., Smyth P., Dayan C.M., Braverman L.E., Lazarus J., Pearce E.N. *Thyroid* 2013 23 SUPPL. 1 (A79-A80)

- **“The NAS perchlorate review: Is the RfD acceptable?” (multiple letters)**
[4] Strawson J., Dourson M.L., Zhao Q., Ginsberg G., Rice D. *Environmental Health Perspectives* 2005 113:11(A729 A732) Cited by: 2

- **“Oral (Drinking Water) Developmental Toxicity Study of Ammonium Perchlorate in Sprague-Dawley Rats”**
York R.G., Funk K.A., Girard M.F., Mattie D., Strawson J.E. *International Journal of Toxicology* 2003 22:6 (453-464) Cited by: 19

- **“Oral (drinking water) developmental toxicity study of ammonium perchlorate in New Zealand white rabbits”**
York R.G., Brown W.R., Girard M.F., Dollarhide J.S. *International Journal of Toxicology* 2001 20:4 (199-205) Cited by: 30

- **“Perchlorate and the thyroid gland”** Wolff J. *Pharmacological Reviews* 1998 50:1 (89-105) Cited by: 452

- **“Long-term use of potassium perchlorate”** Connell J.M.C. *Postgraduate Medical Journal* 1981 57:670 (516-517) Cited by: 12

Posteriormente a la búsqueda realizada se aplico el filtro de articulos publicados en los ultimos cinco años, evidensiandose un resultado de tres articulos los cuales se encuentran enumerados y relacionados a continuacion:

- **“Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures”** Wang A., Padula A., Sirota M., Woodruff T.J. *Fertility and Sterility* 2016 106:4 (905-929)
- **“Preliminary information on impact of perchlorate exposure on thyroid function”**

Serdar M., Blount B., Kumru P., Muhcu M., Eroglu M., Akin C., Yildirim Keles Z., Ucal Y., Turan C., Valentin L., Morel Espinosa M., Atan O., Serteser M., Unsal I., Ozpinar A. *Thyroid* 2015 25 SUPPL. 1 (A365-)

- **“Maternal perchlorate levels during pregnancy and offspring cognitive development: Data from the controlled antenatal thyroid screening study (cats)”**

Taylor P., Okosieme O.E., Channon S., Smyth P., Dayan C.M., Braverman L.E., Lazarus J., Pearce E.N. *Thyroid* 2013 23 SUPPL. 1 (A79-A80)

Posteriormente a la busqueda realizada se aplico el filtro de articulos publicados en los ultimos diez años , evidenciandose un resultado de tres articulos los cuales se encuentran enumerados y relacionados a continuacion :

- **“Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures”** Wang A., Padula A., Sirota M., Woodruff T.J. *Fertility and Sterility* 2016 106:4 (905-929)
- **“Preliminary information on impact of perchlorate exposure on thyroid function”**Serdar M., Blount B., Kumru P., Muhcu M., Eroglu M., Akin C., Yil dirim Keles Z., Ucal Y., Turan C., Valentin L., Morel Espinosa M., Atan O., Serteser M., Unsal I., Ozpinar A. *Thyroid* 2015 25 SUPPL. 1 (A365-)
- **“Maternal perchlorate levels during pregnancy and offspring cognitive development: Data from the controlled antenatal thyroid screening study (cats)”**
Taylor P., Okosieme O.E., Channon S., Smyth P., Dayan C.M., Braverman L.E., Lazarus J., Pearce E.N. *Thyroid* 2013 23 SUPPL. 1 (A79-A80)

18.2.3. Resultados de la estrategia de búsqueda para la búsqueda en Biblioteca Virtual en Salud BVS

Posteriormente a realizar la búsqueda en la base de datos de PUBMED y EMBASE, se inicio la búsqueda en la base de datos de lilacs, brithisn medical journal, y uso de la Biblioteca Virtual en Salud , utilizando los términos DECS como términos descriptivos de esta base de datos utilizando la siguiente metodología de búsqueda, cubriendo así la literatura indexada además de la literatura gris, obteniéndose como resultado 13 artículos como producto de la búsqueda y enlistándose a continuación sin dejar por fuera ningún articulo de los artículos obtenidos :

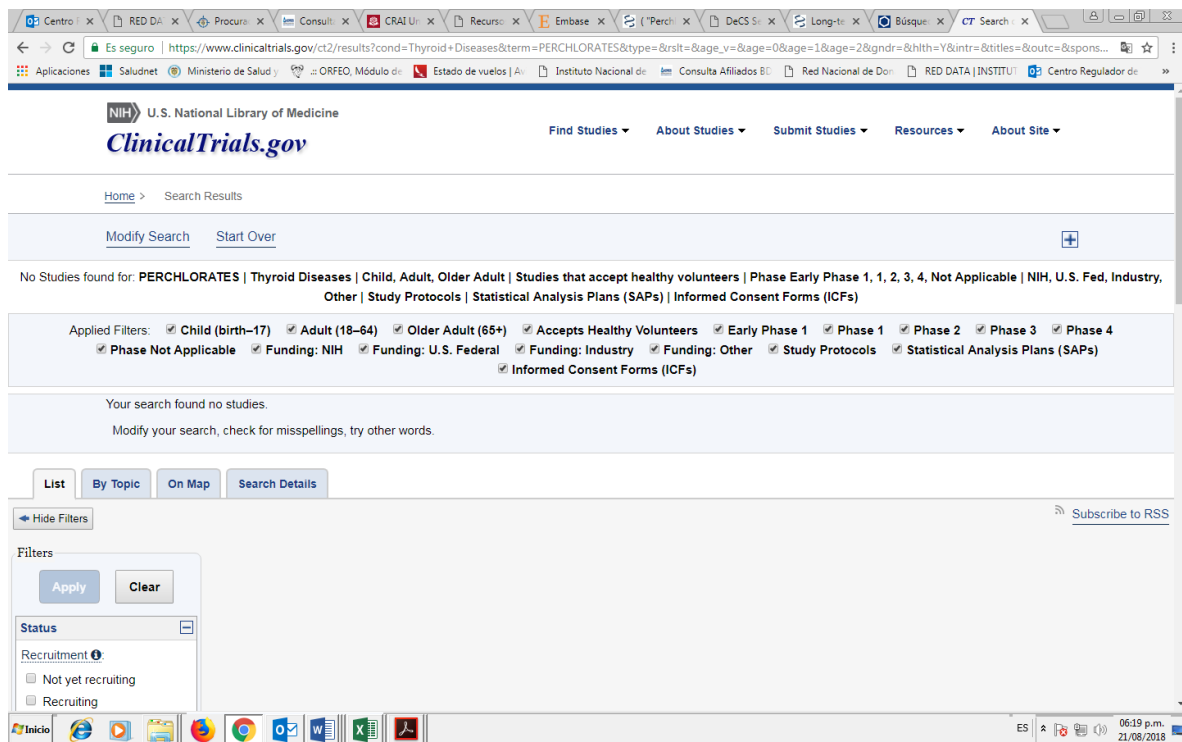
- **“Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.”** Leung, Angela M; Pearce, Elizabeth N; Braverman, Lewis E. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21(5): 372-6, 2014 Oct. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-25106002
- **“Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site”.** Gold, Ellen B; Blount, Benjamin C; O'Neill Rasor, Marianne; Lee, Jennifer S; Alwis, Udeni; Srivastav, Anup; Kim, Kyoungmi. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; 23(4): 399-408, 2013 Jul. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-22968349
- **“Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California”.** Pearce, Elizabeth N; Spencer, Carole A; Mestman, Jorge H; Lee, Richard H; Bergoglio, Liliana M; Mereshian, Paula; He, Xuemei; Leung, Angela M; Braverman, Lewis E. *Endocr Pract*; 17(3): 412-7, 2011 May-Jun. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21324827
- **“Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California”.** Steinmaus, Craig; Miller, Mark D; Smith, Allan H. *J Occup Environ Med*; 52(12): 1217-24, 2010 Dec. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-21124239
- **“Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period.”**

Téllez Téllez, Rafael; Michaud Chacón, Patricio; Reyes Abarca, Carlos; Blount, Ben C; Van Landingham, Cynthia B; Crump, Kenny S; Gibbs, John P. *Thyroid*; 15(9): 963-75, 2005 Sep. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-16187904

- **“In utero and lactational exposure to ammonium perchlorate in drinking water: effects on developing deer mice at postnatal day 21.”** Thuett, Kerry A; Roots, Ellen H; Mitchell, Lisa P; Gentles, B Angella; Anderson, Todd A; Smith, Ernest E. *J Toxicol Environ Health A*; 65(15): 1061-76, 2002 Aug 09. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-12167219
- **“Two-generation reproduction study of ammonium perchlorate in drinking water in rats evaluates thyroid toxicity.”** York, R G; Brown, W R; Girard, M F; Dollarhide, J S. *Int J Toxicol*; 20(4): 183-97, 2001 Jul-Aug. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-11563414
- **“Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona.”** Brechner, R J; Parkhurst, G D; Humble, W O; Brown, M B; Herman, W H. *J Occup Environ Med*; 42(8): 777-82, 2000 Aug. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-10953814
- **“Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: a cross-sectional occupational health study.”** Lamm, S H; Braverman, L E; Li, F X; Richman, K; Pino, S; Howearth, G. *J Occup Environ Med*; 41(4): 248-60, 1999 Apr. Artículo en Inglés | MEDLINE | ID: mdl-10224590

18.2.4. Estrategia de Búsqueda en Clinical Trials

Posteriormente se realizó búsqueda y investigación en la página de clinical trials sobre ensayos clínicos que se estén llevando a cabo en el momento sin identificarse ninguno en el momento, por lo cual se anexa imagen de la consulta.



18.2.5. Artículos escogidos después de eliminar duplicados.

posteriormente se realizó objetivación de los artículos obtenidos entre las diferentes búsquedas, donde se identifican los siguientes artículos no duplicados siendo un total de 27 y relacionándose a continuación:

- **“Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona”.** Brechner RJ, Parkhurst GD, Humble WO, Brown MB, Herman WH. J Occup Environ Med. 2000 Aug;42(8):777-82. PMID: 10953814
- **“Crump et al. study among school children in Chile: subsequent urine and serum perchlorate levels are consistent with perchlorate in water in Taltal”.** Gibbs JP, Narayanan L, Mattie DR. J Occup Environ Med. 2004 Jun;46(6):516-7. No abstract available. PMID: 15213511
- **“Does perchlorate in drinking water affect thyroid function in newborns or school-age children”** Crump C, Michaud P, Téllez R, Reyes C, Gonzalez

G, Montgomery EL, Crump KS, Lobo G, Becerra C, Gibbs JP. J Occup Environ Med. 2000 Jun;42(6):603.

- **“Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California”.** Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, He X, Leung AM, Braverman LE. Endocr Pract. 2011 May-Jun;17(3):412-7. doi: 10.4158/EP10293.OR. PMID: 21324827
- **“Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures”** Wang A., Padula A., Sirota M., Woodruff T.J. *Fertility and Sterility* 2016 106:4 (905-929)
- **“Environmental perchlorate exposure: potential adverse thyroid effects.”** Leung AM, Pearce EN, Braverman LE.” Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Oct;21(5):372-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000090. Review. PMID: 25106002
- **“Exogenous iodide ameliorates perchlorate-induced thyroid phenotypes in threespine stickleback.”** Gardell AM, von Hippel FA, Adams EM, Dillon DM, Petersen AM, Postlethwait JH, Cresko WA, Buck CL. Gen Comp Endocrinol. 2017 Mar 1;243:60-69. doi: 10.1016/j.ygcen.2016.10.014. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815158
- **“Has perchlorate in drinking water increased the rate of congenital hypothyroidism?”** Lamm SH, Doemland M. J Occup Environ Med. 1999 May;41(5):409-11. PMID: 10337612
- **“In utero and lactational exposure to ammonium perchlorate in drinking water: effects on developing deer mice at postnatal day 21.”** Thuett KA, Roots EH, Mitchell LP, Gentles BA, Anderson TA, Smith EE. J Toxicol Environ Health A. 2002 Aug 9;65(15):1061-76. PMID: 12167219
- **“Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period.”** Téllez Téllez R, Michaud Chacón P, Reyes Abarca C, Blount BC, Van Landingham CB, Crump KS, Gibbs JP. Thyroid. 2005 Sep;15(9):963-75. PMID: 16187904

- **“Long-term use of potassium perchlorate”** Connell J.M.C. *Postgraduate Medical Journal* 1981 57:670 (516-517) Cited by: 12
- **“Maternal perchlorate levels during pregnancy and offspring cognitive development: Data from the controlled antenatal thyroid screening study (cats)”** Taylor P., Okosieme O.E., Channon S., Smyth P., Dayan C.M., Braverman L.E., Lazarus J., Pearce E.N. *Thyroid* 2013 23 SUPPL. 1 (A79-A80)
- **“Oral (drinking water) developmental toxicity study of ammonium perchlorate in New Zealand white rabbits”** York R.G., Brown W.R., Girard M.F., Dollahide J.S. *International Journal of Toxicology* 2001 20:4 (199-205) Cited by: 30
- **“Oral (Drinking Water) Developmental Toxicity Study of Ammonium Perchlorate in Sprague-Dawley Rats”** York R.G., Funk K.A., Girard M.F., Mattie D., Strawson J.E. *International Journal of Toxicology* 2003 22:6 (453-464) Cited by: 19
- **“Perchlorate and the thyroid gland”** Wolff J. *Pharmacological Reviews* 1998 50:1 (89-105) Cited by: 452
- **“Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks”**. Chen Y, McNabb FM, Sible JC. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2009 Oct;57(3):598-607. doi: 10.1007/s00244-009-9304-0. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19308637
- **“Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California”**. Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. *J Occup Environ Med*. 2010 Dec;52(12):1217-24. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181fd6fa7. PMID: 21124239
- **“Population Survey of Iodine Deficiency and Environmental Disruptors of Thyroid Function in Young Children in Haiti”**. von Oettingen JE, Brathwaite TD, Carpenter C, Bonnell R, He X, Braverman LE, Pearce EN, Larco P, Larco NC, Jean-Baptiste E, Brown RS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;102(2):644-651. doi: 10.1210/jc.2016-2630. PMID: 27768855

- **“Preliminary information on impact of perchlorate exposure on thyroid function”**Serdar M., Blount B., Kumru P., Muhcu M., Eroglu M., Akin C., Yilirim, Keles Z., Ucal Y., Turan C., Valentin L., Morel-Espinosa M., Atan O., Serteser M., Unsal I., Ozpinar A. *Thyroid* 2015 25 SUPPL. 1 (A365-)
- **“Prevalence of thyroid diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water.”** Li FX, Squartsoff L, Lamm SH. *J Occup Environ Med.* 2001 Jul;43(7):630-4. PMID: 11464394
- **“Primary congenital hypothyroidism, newborn thyroid function, and environmental perchlorate exposure among residents of a Southern California community.”** Kelsh MA, Buffler PA, Daaboul JJ, Rutherford GW, Lau EC, Barnard JC, Exuzides AK, Madl AK, Palmer LG, Lorey FW. *J Occup Environ Med.* 2003 Oct;45(10):1116-27. Erratum in: *J Occup Environ Med.* 2004 May;46(5):509. PMID: 14534454
- **“Relative source contribution of perchlorate and other goitrogens in newborn thyroid function.”** Kimbrough DE. *J Occup Environ Med.* 2011 May;53(5):465-6; author reply 466-7. doi: 10.1097/JOM.0b013e31821aa4ac. No abstract available. PMID: 21555923
- **“The NAS perchlorate review: Is the RfD acceptable?” (multiple letters) [4]** Strawson J., Dourson M.L., Zhao Q., Ginsberg G., Rice D. *Environmental Health Perspectives* 2005 113:11(A729 A732) Cited by: 2
- **“Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: a cross-sectional occupational health study.”** Lamm SH, Braverman LE, Li FX, Richman K, Pino S, Howearth G. *J Occup Environ Med.* 1999 Apr;41(4):248-60. PMID: 10224590
- **“Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site”.** Gold EB, Blount BC, O'Neill Rasor M, Lee JS, Alwis U, Srivastav A, Kim K. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013 Jul;23(4):399-408. doi: 10.1038/jes.2012.90. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968349

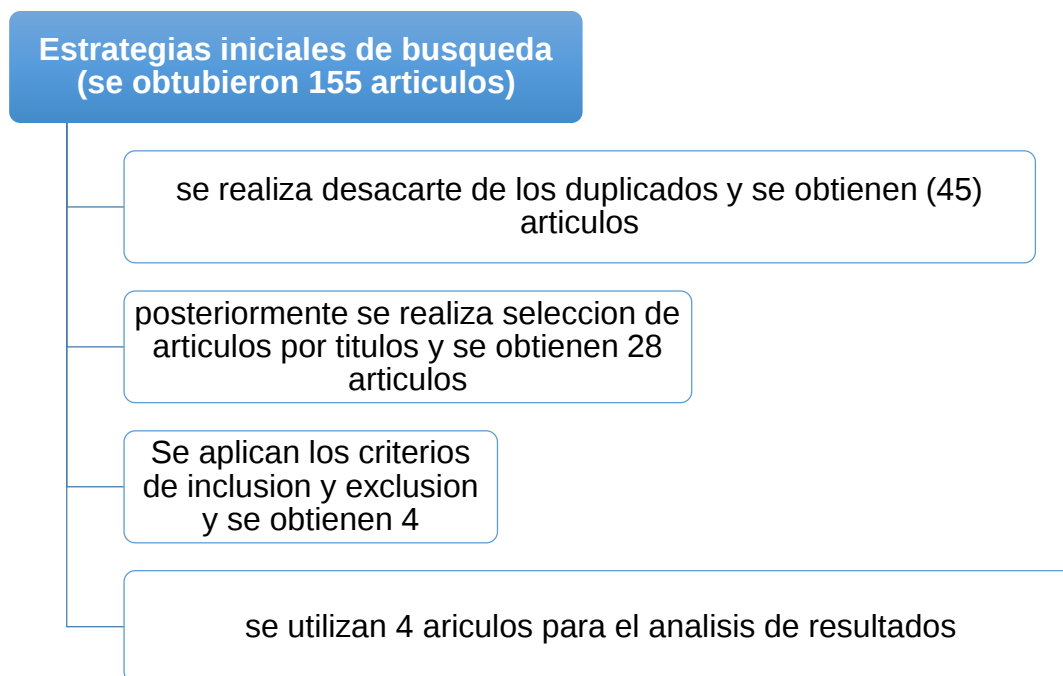
- **“Two-generation reproduction study of ammonium perchlorate in drinking water in rats evaluates thyroid toxicity.”** York RG, Brown WR, Girard MF, Dollarhide JS. *Int J Toxicol.* 2001 Jul-Aug;20(4):183-97. PMID: 11563414

18.2.6. Artículos escogidos posterior criterios de inclusion

Posterior a la aplicación de los criterios de exclusion en los artículos obtenidos posterior a la ejecución de las estrategias de búsqueda se identifican tres artículos que no cumplen con estos criterios por lo cual se eliminan de los artículos elegidos, y se evidencian los siguientes artículos elegidos del resultado de la búsqueda. Se enlistan los artículos elegidos hasta el momento a continuación:

- **“Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California”.** Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, He X, Leung AM, Braverman LE. *Endocr Pract.* 2011 May-Jun;17(3):412-7. doi: 10.4158/EP10293.OR. PMID: 21324827
- **“Maternal perchlorate levels during pregnancy and offspring cognitive development: Data from the controlled antenatal thyroid screening study (cats)”** Taylor P., Okosieme O.E., Channon S., Smyth P., Dayan C.M., Braverman L.E., Lazarus J., Pearce E.N. *Thyroid* 2013 23 SUPPL. 1 (A79-A80)
- **“Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California”.** Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. *J Occup Environ Med.* 2010 Dec;52(12):1217-24. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181fd6fa7. PMID: 21124239
- **“Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site”.** Gold EB, Blount BC, O'Neill Rasor M, Lee JS, Alwis U, Srivastava A, Kim K. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013 Jul;23(4):399-408. doi: 10.1038/jes.2012.90. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968349

18.2.7. Diagrama de flujo para la búsqueda de artículos que examinaran las repercusiones clínicas en pacientes humanos.



18.3. Cuadros de resumen de artículos escogidos

18.3.1. Artículos relacionados en la búsqueda percloratos y enfermedad tiroidea

En los 4 artículos describían la relación entre la exposición a percloratos y la alteración de la función tiroidea en humanos, de estos tres artículos evaluaban alteraciones en mujeres embarazadas y recién nacidos. Los hallazgos se relacionan en la tabla 1.

18.3.1.1. Alteraciones tiroideas durante el embarazo

En el trabajo de Pearce et al. (31)(31), se determinó que la exposición a bajas concentraciones de perclorato es ubicua, pero no está asociada con cambios en la función tiroidea en mujeres durante el primer mes de embarazo. Al estimar el poder estadístico para detectar asociaciones, con un alfa de 0.05, tenían un 80% de poder

para detectar coeficientes de correlación de ± 0.27 para la cohorte de Córdoba, ± 0.24 para la cohorte de Los Ángeles y ± 0.18 para las 2 cohortes combinadas.

El estudio Taylor et al (24). Evaluó la exposición de madres hipotiroideas / hipotiroxinémicas, y su asociación con el neurodesarrollo de la descendencia. Sugiere que los niveles elevados de perclorato materno se asocian con un efecto adverso en el desarrollo cognitivo.

Steinmaus et al (32). Evaluaron asociaciones entre la exposición materna al agua potable durante el embarazo y los niveles de hormona tiroidea en el recién nacido. Los hallazgos relacionados en la tabla sugieren que el perclorato se asocia con un aumento de los niveles de TSH neonatal.

18.3.1.2. Alteraciones tiroideas en mujeres adultas

Gold et al (33). Compararon la función tiroidea en mujeres con diferentes probabilidades de exposición al perclorato a través del agua potable. La ubicación residencial y la dosis actual de perclorato no se asociaron con la función o enfermedad tiroidea. No se encontraron efectos persistentes del perclorato en la función o enfermedad tiroidea varios años después de que se disminuyera la exposición a perclorato.

Tabla 1

Referencia y locacion	Numero de pacientes	Estimación de exposición a perclorato	T4	TSH	Medida de asociación	Población
Pearce et al, 2011, Córdoba, Argentina. Los Ángeles, EUA	Total 241pacientes	NR	NR	Media (DE):	Análisis de correlación de Spearman entre TSH y concentración urinaria de perclorato r = 0.05 (p = 0.5)	Mujeres embarazadas (edad gestacional media ± DE = 9.1 ± 2.2 semanas)
	Córdoba, Argentina: 107 pacientes	Concentración media de perclorato en orina 13,5 µg/L	Media (DE) 11.9 µg/L	2.27 (4.4) mIU/L	r = 0.02 (p = 0.9)	
	Los Ángeles, Estados unidos. 134	Concentración media de perclorato en orina: 7,8 µg/L [rango, 0.4-284 µg/L]	Media (DE) 10.7 µg/L	1.58 (1.6) mIU/L	r = -0.02 (p = 0,9)	
Taylor et al, 2014. Cardiff, RU y Turin, Italia	487 parejas de madre-hijo	Concentración media de perclorato en orina (2.58 µg/L rango 0.08 - 38.9µg/L)	Perclorato urinario en el 10% más alto. media 20.4 µg/L (RIQ 13,4 -38,9 µg/L, rango 11,1-368,2 µg/L)	RU 3.58 mIU/L Italia 2.39 mIU/L	Asociacion entre niveles de perclorato materno en el 10% más alto de la población y CI de la descendencia en el 10% más bajo. OR = 3.14 (95% CI 1.38, 7.13) P = 0.006	Parejas madre-hijo en madres hipotiroideas / hipotiroxinémicas durante el embarazo
Craig Steinmaus et al, 2010, California	497,458 pacientes	NR		Tsh promedio 4.06 mu/L	Se evidencia un OR en recién nacidos de 1,53 con TSH de 25 mu/l con CI de 1,24 a 1,89 adems de un OR de 1,27 en pacientes con 8 mu/l 24 horas post nacimiento con un CI de 1,22 a 1,33	Recién nacidos en 1998
Gold EB, el al, 2013, Sacramento EUA	814 pacientes	Dosis de perclorato de 0.034 mu/Kg/día a 0,42/kg/día	1.8 ug/kg/día	Tsh media : 1,52 ug/kg/día	Se identifica un OR para presentación de hipotiroidismo de 1.07 con CI de 1.03 a 1.11	mujeres

DE: Desviación estándar; CI: Coeficiente intelectual; EUA: Estados Unidos de América; RIQ: Rango intercuartil; RU: Reino Unido;T4: tiroxina; TSH: hormona tiroestimulante NR: No reporttado

18.3.2. Análisis de la Evaluación de sesgos según escala de Newcastle-Ottawa

Como se logra evidenciar en la tabla 2. Al realizar la evaluación de los artículos elegidos para la estrategia de búsqueda para la asociación entre la aparición de enfermedad tiroidea o empeoramiento de la misma secundaria a la intoxicación u exposición a percloratos, podemos evidenciar que son artículos con datos heterogéneos aunque cumplen describen las categorías de la escala de Newcastle – Ottawa, sin embargo se evidencia reportan en diferentes medidas de asociación, o como en algunos otros casos no se reportan. Sin embargo también se logran identificar variedad en el tamaño de las poblaciones entre los diferentes estudios, un tiempo de seguimiento variable y diferente para cada estudio, asimismo las metodologías para la evaluación de la función tiroidea, y el tiempo de seguimiento y el tiempo de exposición u intoxicación fue diferente para cada estudio. Impidiendo así lograr realizar una adecuada asociación entre los percloratos y la aparición de enfermedad tiroidea; sin embargo se identificó que los tipos de población a seguir si fueron mas homogéneos entre los diferentes estudios. A continuación en la tabla número 2. Se describe las calificaciones de los diferentes artículos elegidos según los criterios de inclusión y exclusión además de la aplicación de la estrategia de búsqueda descrita posteriormente

Tabla 2

Estudio	Selección				Comparabilidad	Decenlace		
	Representatividad de la cohorte expuesta.	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio		Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que se produjeran resultados?	Adecuado seguimiento
Pearce et al, 2011, Córdoba, Argentina. Los Ángeles, EUA	A	A	A	B	B	D	B	A
Taylor et al, 2014. Cardiff, RU y Turin, Italia	C	A	A	B	B	C	B	B
Craig Steinmaus et al, 2010, California	A	A	A	B	B	D	B	A
Gold EB, et al, 2013, Sacramento EUA	A	A	A	B	B	D	B	A

18.3.3. Artículos relacionados en la búsqueda percloratos y alteraciones bioquímicas

18.3.3.1. Estudios experimentales en modelos animales

18.3.3.1.1. Roedores

un estudio realizado en ratas Wistar macho expuestas (34) a perclorato (35 mg / kg / día) durante 60 días. Se observaron alteraciones en la expresión génica de proteínas involucradas en el eje hipotálamo hipófisis y un aumento en la expresión de citoquinas inflamatorias.

18.3.3.1.2. Aves

En otro estudio,(35) pollos de codorniz japoneses se expusieron a 2000 mg/L de perclorato de amonio en agua potable durante 7,5 semanas a partir del día 5 posterior al nacimiento. Esta exposición produjo hipotiroidismo y altero la expresión génica de la deionidasa tipo 2 5' (D2).

18.3.3.1.3. Peces

Usando como modelo el pez raro adulto (*Gobiocypris rarus*) expuestos a 5 y 50 µg / L de perclorato por 21 días. Extra exposición produjo un aumento en la expresión de ARNm de D2 y NIS en las larvas y en el cerebro de los adultos. Demostrando una alteración en la desyodación del anillo externo, la captación de yodina y una mayor disminución de la desyodación del anillo interno, respectivamente, lo que refleja la autorregulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT) en adultos después de la exposición al perclorato(36) .

En otro experimento se expusieron peces espinosos adultos (*Gasterosteus aculeatus*) se expuso a 100 ppm de perclorato o agua control. Sin diferencias significativa en la concentración de T3 ni de T4 en todo el cuerpo de los modelos control y los expuestos a perclorato(37).

18.3.3.1.4. Primates

En monos rhesus hembra en el Centro Nacional de Investigación de Primates de California se realizó una evaluación de la función tiroidea al inicio de la temporada de

reproducción. En esta cohorte tres monos rhesus lactantes sanas recibieron tres dosis diferentes de perclorato de amonio (0.006, 0.34, 12.8 mg / kg / día, respectivamente) en los alimentos durante dos semanas. En mono que recibió la dosis más alta de perclorato, la captación de yodo se suprimió en relación con el valor inicial (38).

Tabla 3

Referencia y locación	n	Mecanismo de acción	T4 y T3	TSH	Poder estadístico para detección de asociación	Dosis de perclorato	Sujeto experimental
Serrano-Nascimento C, 2018, sao pablo	NR	El perclorato actúa como un potente inhibidor competitivo del NIS	los niveles séricos de T3 (DISMINUYO EN 54%) disminución de concentración sérica de T4 (EN 12%)	TSH sérica (AUMENTO EN 362%) vs grupo control.	NR	35 mg / kg / día durante 60 días	Ratas Wistar macho
Chen Y, et al, 2009, virgina EUA	NR	Inhibidor competitivo del NIS	Concentración plasmática (grupo de perclorato / grupo control) similar a las 2 semanas (* 0,31) y 6 semanas (* 0,29)	NR	Alteracion en función tiroidea a las dos semanas (MANOVA: F5,4 = 12.258, p = 0.015) y 7.5 semanas (MANOVA: F3,16 = 81.228; p \ 0.001).	2000 mg / l de perclorato de amonio en agua potable durante 7,5 semanas a partir del día 5 posterior al nacimiento	Pollos de Codorniz
Li, Wei, et al, 2011, Beijing china	90 peces	Inhibe la captación de yodo por la glándula tiroides	T3 disminuyó tratamiento con 50 µg / L de perclorato para el macho (p <0.05)	NR	NR	5 y 50 µg / L de perclorato para 21 días.	Pez raro adulto (<i>Gobiocypris rarus</i>)
Gardell, et al, 2015, oregon EUA	NR	NR	Concentración de T3 y de T4 no difirió significativamente a lo largo del día entre controles y expuestos.	Encontramos que la exposición percloroidea no altera los patrones de contenido de TH de todo el cuerpo	NR	El espinoso adulto se expuso a 100 ppm de perclorato o agua de control con muestras a intervalos de 4 h durante el día de 24 horas y en un punto de tiempo (1100 h) semanalmente a lo largo de la temporada reproductiva (mayo-julio)	Peces espinosos (<i>Gasterosteus aculeatus</i>)
Vejdovszky, et al 2018, Austria	NR	NR	NR	NR	Los estimados de exposición alcanzaron solo el 12%, 26% y 24% de la IDT para adultos, niños y bebés	ingesta diaria tolerable (IDT) de 0,3 µg / kg de peso corporal / día	Alimentos
Ozpinar A, et al, 2011, california	tres monos rhesus lactantes sanos	NR	La TSH no se T3 y T4 aparentemente no se modificaron en los monos tratados con perclorato	evaluaron las hormonas tiroideas (suero T4, T3 y TSH). En los días 0 y 15, se evaluó la absorción de yoduro radioactivo (RAIU)	NR	recibieron tres dosis diferentes de perclorato de amonio (0.006, 0.34, 12.8 mg / kg / día, respectivamente) en los alimentos durante dos semanas	Monos rehusus

DE: Desviación estándar; CI: Coeficiente intelectual; EUA: Estados Unidos de América; NIS: symporter de yoduro de sodio; RIQ: Rango intercuartil; RU: Reino Unido;T4: tiroxina; TSH: hormona tiroestimulante NR : No reportado

Tabla 4

AUTOR	AÑO	Fuerza	Consistencia	Especificidad	Secuencia temporal	Relación dosis-respuesta	Plausibilidad biológica	Evidencia experimental:	Reversibilidad:
Serrano-Nascimento C, sao pablo	2018	Sin medida de asociación	niveles de TSH (aumento 362%) vs grupo control. Y redujo los niveles T3 (en 54%) y disminuyó T4 (en 12%)	inhibición del NIS, por perclorato	animales previamente sanos	35 mg/kg/da,TSH grupo control 0.73, grupo con perclorato 3.35 , t4 grupo control 3.65, grupo perclorato 3.19	perclorato inhibe captación de yodo	buena forma de causalidad	Sin mediciones posterior a retiro de exposición
Chen Y, et al, virgina EUA	2009	Función tiroidea alterada en 2 semanas (MANOVA: F5,4 = 12.258, p = 0.015) y 7.5 semanas (MANOVA: F3,16 = 81.228; p \ 0.001)	T4 en el grupo expuesto mas bajo vs control (ANOVA: F1,8 = 36.55; p \ 0.001)	inhibición del NIS, por perclorato	animales previamente sanos	2000 mg/l, grupo sin perclorato vs grupo con perclorato con disminución de t4	perclorato inhibe captación de yodo	buena forma de causalidad	Sin mediciones posterior a retiro de exposición
Li, Wei, et al, Beijing china	2011	T3 disminuyó con 50 lg / L de perclorato en el macho (p <0,05)	T3 disminuyó con 50 ug / L de perclorato en machos (p <0,05)	inhibición del NIS, por perclorato	animales previamente sanos	50 ug/l, 5 ug/l, Control , grupo 1 disminuyo t4 , vs grupo dos y control	perclorato inhibe captación de yodo	buena forma de causalidad	Sin medición es posterior a retiro de exposición
Gardell, et al, oregon EUA	2015	Sin medida de asociación	T3 y T4 sin cambios entre controles y casos	inhibición del NIS, por perclorato	animales previamente sanos	No se administra perclorato solo se mide tsh	Estudio sin aplicación a seres vivos	No es buena forma de causalidad	Sin medición es posterior a retiro de exposición
Ozpinar A, et al, california	2011	Sin medida de asociación	TSH, T3 y T4 sin cambios en monos tratados	inhibición del NIS, por perclorato	animales previamente sanos	tres dosis diferentes de perclorato (0.006, 0.34, 12.8 mg / kg / día) por dos semanas	Inhibición de captación de yodo	buena forma de causalidad	Sin medición es posterior a retiro de exposición
Vejdovszky, et al, Austria	2018	Sin medida de asociación	Sin medición de TSH o percloratos	inhibición del NIS, por perclorato	animales previamente sanos	Los estimados de exposición el 12%, 26% y 24% de la IDT para adultos, niños y bebés	detección de riesgo de exposición	No es buena forma de causalidad	Sin medición es posterior a retiro de exposición

EUA: Estados Unidos de América; NIS: symporter de yoduro de sodio; RIQ: Rango intercuartil; RU: Reino Unido;T4: tiroxina; TSH: hormona tiroestimulante

19. Discusión

En el trabajo de Pearce et al. (39), se determinó que la exposición a bajas concentraciones de perclorato es ubicua, y no está asociada con cambios en la función tiroidea en mujeres durante el primer mes de embarazo. Al estimar el poder estadístico para detectar asociaciones, con un alfa de 0.05, tenían un 80% de poder para detectar coeficientes de correlación de ± 0.27 para la cohorte de Córdoba, ± 0.24 para la cohorte de Los Ángeles y ± 0.18 para las 2 cohortes combinadas, no permitiendo asociar la presencia de percloratos con alteración en la función tiroidea, pero este estudio discute que el grado de exposición a percloratos fue diferente en las tres poblaciones dado que la concentración de la exposición ambiental fue diferente obteniéndose así diferentes resultados en las tres poblaciones, pero los autores exponen el argumento que de aumentarse las concentraciones de perclorato lo suficiente para alterar la función tiroidea tendría un efecto negativo en el neurodesarrollo de los fetos de estas madres tanto por afectación de la misma como afectación tiroidea del mismo feto dado su libre paso a través de la placenta, posteriormente concluye que los efectos de la exposición a percloratos ambientales no presenta alteración sobre la función tiroidea siempre y cuando la ingesta de yodo en la dieta diaria sea adecuada.

En el estudio Taylor et al (24). Evaluó la exposición de madres hipotiroideas / hipotiroxinémicas a percloratos, y su asociación con el neurodesarrollo de la descendencia de estas madres. Sugiriendo que los niveles elevados de perclorato materno se asocian con un efecto adverso en el desarrollo cognitivo de los niños producto de estas madres. Evidenciando que estas madres presentaban una concentración de percloratos cinco veces mas comparado con las mujeres del estudio NHANES, además la descendencia de estas madres presentaban un coeficiente intelectual verbal y auditivo menor comparados con los niños del estudio NHANES, también que los niños de peor desempeño provenían de madres con niveles de perclorato mas alto; habilidades que pueden verse alterados secundario

a variación en la función tiroidea, situación que nos puede indicar una asociación entre la exposición a percloratos y la alteración en la función tiroidea; dada la importancia de la adecuada función tiroidea para el neurodesarrollo de los menores durante el periodo fetal, neonatal y postnatal. Sin embargo este estudio presenta limitaciones como un tamaño de muestra pequeño, además de no haber realizado un análisis de causalidad adecuado, por demás esta mencionar que evidenciaron múltiples factores socio económico que podrían influir en el neurodesarrollo de estos menores.

Steinmaus et al (32). Evaluo la asociación entre la exposición materna al agua potable con percloratos durante el embarazo, y los niveles de hormona tiroidea en el recién nacido, además de los niveles de TSH maternos. Donde los hallazgos se relacionan en la tabla 4 del artículo, sugiriendo que el perclorato se asocia con un aumento de los niveles de TSH neonatal con un OR de 1.53 asociado a un intervalo de confianza de 1.24 – 1.89 comparado con el grupo de neonatos no expuestos a percloratos interpretándose como una elevación en la función tiroidea secundaria a la exposición a percloratos, empero en este estudio se logra evidenciar un número de sujetos con esta condición muy pequeño, además de dosis de exposición variable a percloratos, además no se controló la ingesta diaria de yodo, sin tener en cuenta si se presentaba una deficiencia de yodo, por último tampoco se identificó la exposición a tiocianatos y nitratos elementos que pueden alterar la potencialidad de daño de los percloratos, no obstante una fortaleza del estudio es la correlación con otros factores como la edad materna, estado socioeconómico, raza y geolocalización de la madre y el neonato aportándonos enormemente en el camino hacia la correcta detección de la asociación entre enfermedad tiroidea y la intoxicación por percloratos que nos demuestra si una alteración inicial en la función tiroidea de los neonatos expuestos a percloratos.

En la estrategia de para el análisis de la disrupción metabólica en un estudio realizado en ratas Wistar macho expuestas (34) a perclorato (35 mg / kg / día) durante 60 días, se observaron alteraciones en la expresión génica de proteínas involucradas en el eje hipotálamo hipófisis y un aumento en la expresión de

citoquinas inflamatorias. Sin embargo, en este estudio los autores no solamente proponen como mecanismo de acción la inhibición del simportador de yodo / sodio en estos animales sino que también proponen la inducción de la expresión génica de proteínas que realizan una regulación positiva del eje hipotálamo-hipofisis justificando así el incremento de la TSH e hipertrofia folicular de la glándula tiroidea sin embargo dado la inhibición de la captación de yodo se ve disminuida la producción de hormonas tiroideas. No obstante este trabajo presenta dificultades dado que la evaluación de este ensayo no fue multidisciplinario además que no logra identificar cual es el mecanismo de acción predominante en los percloratos.

En otro estudio, (35) pollos de codorniz japoneses se expusieron a 2000 mg/L de perclorato de amonio en agua potable durante 7,5 semanas a partir del día 5 posterior al nacimiento, esta exposición produjo hipotiroidismo y alteró la expresión génica de la deionidasa tipo 2 5' (D2) aumentando su producción como respuesta ejecutada por las células al perclorato; con la finalidad de aumentar la producción de T3 y así proteger los tejidos de los efectos secundarios a la falta de hormonas tiroideas. Además el autor realizó seguimiento a otras características como el peso la talla y el desarrollo sexual de estos polluelos donde evidencio retraso en el desarrollo de características sexuales secundarias y un menor peso de los polluelos expuestos comparados con los polluelos no expuestos, concluyendo así la inducción de un hipotiroidismo por percloratos con repercusión clínica, además propone que la cronicidad de la exposición es un factor para la inducción de la enfermedad tiroidea. Además propone diferentes mecanismos de acción bioquímicos de los percloratos por los cuales pueden tener mayor repercusión clínica. Proponiendo no solo la inhibición del simportador de yodo/sodio si no también la alteración génica a través de la desregulación en la producción de proteínas reguladoras de la yodación y en la deiodación de las hormonas tiroideas. Considerándose un estudio con evaluación además del reconocimiento de las diferentes características de los animales, con la repercusión en diferentes tejidos y órganos, aportando así mejores parámetros para la identificación de los mecanismos de acción de los percloratos en la disrupción metabólica inclusive en la caracterización de una asociación entre los percloratos con enfermedad tiroidea .

Sin embargo usando como modelo el pez raro adulto (*Gobiocypris rarus*) expuestos a 5 y 50 µg / L de perclorato por 21 días, se produjo un aumento en la expresión de ARNm de D2 y NIS en las larvas y en el cerebro de los adultos. Demostrando una alteración en la capacidad de desyodación del anillo externo, alterando la captación de yodina y una mayor disminución de la desyodación del anillo interno respectivamente; lo que refleja la pérdida de autorregulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT) en adultos después de la exposición al perclorato, sin embargo el autor plantea la dificultad de la diferencia de sensibilidad entre las diferentes especies a los percloratos, pero aun así su estudio se evidencia una alteración tanto en el eje hormonal como en el crecimiento de los peces. Sin embargo para el presente documento se evidencia que el mecanismo de acción que describe no solo es la inhibición del simportador de yodo/sodio, sino también describe alteraciones en la expresión del ARNm de D2 y NIS indicándonos varias formas de desregulación en la producción de las hormonas tiroideas (36).

En otro experimento se expusieron peces espinosos adultos (*Gasterosteus aculeatus*) a 100 ppm de perclorato en el agua que los tenía comparándose con un grupo control en el cual el agua no contenía percloratos, Sin evidenciarse diferencias significativas en la concentración de T3 ni de T4 de todo el cuerpo de los modelos control y los expuestos a perclorato, sin embargo este estudio presenta una limitación dada por que los peces presentan variaciones en las concentraciones de TSH durante el día, las cuales pueden ser de mayor o menor intensidad según el momento de vida en el cual se encuentre el pez además de que estímulos medio ambientales pueden aumentar o disminuir estas variaciones, dificultando así el realizar una adecuada asociación entre la alteración en la producción de hormonas tiroideas y su función, con la exposición a los percloratos, dado que en condiciones de estrés los peces aumentan la producción y liberación de hormonas tiroideas, además el estudio no reporta niveles de ARNm para NIS ni para D2 (37).

Por último en el experimento en monos rhesus hembra en el Centro Nacional de Investigación de Primates de California se realizó una evaluación de la función tiroidea al inicio de la temporada de reproducción. En esta cohorte tres monos

rhesus lactantes sanas recibieron tres dosis diferentes de perclorato de amonio (0.006, 0.34, 12.8 mg / kg / día, respectivamente) en los alimentos durante dos semanas, evidenciándose que el mono que recibió la dosis más alta de perclorato, la captación de yodo se suprimió en relación con el valor inicial, además el autor describe el mecanismo de acción como la inhibición del simportador de sodio yodo. Aunque en este estudio se puede identificar una corta exposición a percloratos además de un tamaño de muestra muy pequeño como para poder realizar una asociación adecuada entre la exposición a percloratos y la alteración en la función tiroidea u enfermedad tiroidea(38).

20. Análisis

La exposición a percloratos y la intoxicación por los mismos es una condición muy frecuente puesto que este elemento se encuentra altamente distribuido a nivel mundial tanto en la tierra como el agua y los alimentos, llevando a los seres humanos a una alta exposición a este elemento sin embargo se evidencia que se requiere de dosis muy altas para desencadenar una enfermedad tiroidea sin embargo se debe considerar al mismo tiempo una exposición prolongada a este elemento, sin olvidar que no es clara la asociación entre la alteración de la función tiroidea, y la exposición o intoxicación por percloratos; sin embargo si se logra evidenciar en pacientes femeninos y neonatos la descripción de una mayor asociación entre las alteraciones de la función tiroidea y los percloratos, dando por la elevación de los niveles de TSH y disminución de los niveles de T4, sin embargo en los adultos jóvenes no hay una evidencia ni una clara asociación en los nuevos estudios que realice la asociación con la aparición de enfermedad tiroidea secundaria a la exposición u intoxicación a percloratos como un factor determinante para la aparición de enfermedad tiroidea o el empeoramiento de la misma. por otro los estudios experimentales lograron evidenciar la descripción de diferentes mecanismos de acción de los percloratos como un inhibidor del simportador de la molécula sodio yodo en las células foliculares del tiroides, provocando una disminución en la disposición del yodo además de la descripción de alteraciones en

la producción de ARNm de D2 y del NIS como diferentes mecanismos de acción y por ende la alteración en la producción de las hormonas tiroideas, la alteración en los niveles de TSH en las diferentes especies de animales utilizados, además de la alteración en la yodación y deiodación nos indican la gran repercusión bioquímica en la producción y funcionamiento de las hormonas tiroideas, sin embargo en los humanos se logró demostrar la misma causalidad sin lograrse evidenciar una asociación epidemiológicamente relevante con la presencia de enfermedad tiroidea secundaria a esta condición como se evidencia en múltiples estudios (7,8,15,21,35,38,39).

21. Conclusiones

La exposición a percloratos y la intoxicación por los mismos es una condición muy frecuente dado la amplia distribución de los mismos, puesto que este elemento se encuentra altamente distribuido a nivel mundial tanto en la tierra como el agua y alimentos, llevando a los seres humanos a una alta exposición a este elemento. Logramos evidenciar que su mecanismo de acción aun no es completamente claro y aunque la literatura describe la inhibición del simportador de yodo / sodio en la glándula tiroidea también evidenciamos la alteración en la regulación de la producción de ARNm de D2 y de NIS, alterando los procesos de yodación y deiodación de las hormonas tiroideas; afectando así la regulación de producción de las hormonas tiroideas como la capacidad de acción en los tejidos periféricos, sin embargo la evidencia de los estudios hallados muestra que se requiere de dosis muy altas en la exposición o en la intoxicación para generar enfermedad tiroidea, sin embargo con respecto al tiempo de exposición a este elemento no es claro, para realizar una adecuada asociación entre la alteración de la función tiroidea y los percloratos; empero en pacientes femeninos y neonatos sí se describe con una mayor asociación entre la alteración de la función tiroidea con menores dosis de exposición a percloratos dado por la elevación de los niveles de TSH y disminución de los niveles de T4, además describiéndose en algunos estudios alteraciones en el neurodesarrollo de los neonatos de madres expuestas o intoxicadas con

percloratos, no obstante en los adultos jóvenes no hay una evidencia clara nueva que realice la asociación o determine que la exposición u intoxicación a percloratos sea un factor determinante para la aparición de enfermedad tiroidea o el empeoramiento de la misma.

Sin embargo en la literatura buscada, en los últimos diez años se evidencian que pacientes latinoamericanos presentan una mayor exposición a los percloratos dado una mayor concentración medio ambiental y por ende una mayor alteración en la función tiroidea sin llegar a ser una alteración productora de enfermedad tiroidea, sin encontrar ningún meta análisis que permita realizar una clara asociación entre la enfermedad tiroidea y los percloratos, empero esto nos demuestra la gran necesidad de aclaramiento del grado de exposición en la población latinoamericana, dado que se describe mayores concentraciones de perclorato medio ambiental, sin aclaramiento de la relación entre enfermedad tiroidea y la intoxicación con percloratos, por ende es de gran importancia en nuestra población colombiana estudios de detección de concentraciones medio ambientales de percloratos dado la presencia de industrias productoras de fuegos artificiales, construcción automotriz, producción de pólvora y uso de plaguicidas, además dada la gran industria agrícola; ya que el uso de aguas contaminadas con percloratos para el riego de los cultivos es una forma de intoxicación por estos, considerando que el seguimiento, estudio y prevención de la intoxicación por percloratos tendría un gran impacto en las políticas de salud pública dado el gran tamaño de la población infantil y materna rural en Colombia.

En cuanto a los estudios experimentales se logró evidenciar la descripción de varios mecanismos de acción de los percloratos, como un inhibidor del simportador de la molécula sodio yodo en las células foliculares del tiroides, provocando una disminución en la disposición del yodo y por ende la alteración en la producción de las hormonas tiroideas. Empero no se logra identificar como mecanismo de acción definitivo e único para este tipo de sustancias, dado que se identifican alteraciones bioquímicas documentadas en la alteración en proteínas reguladoras de la yodación y la deiodación llevando a alteraciones tanto en la producción como en la

funcionalidad de las hormonas tiroideas, demostrándonos diferentes alteraciones bioquímicas por lo cual no es posible describir completamente un unico mecanismo de acción toxico de los percloratos.

Sin embargo se evidencia la falta de adecuados estudios clínicos aleatorizados, de caso y control o meta-análisis para realizar una adecuada asociación entre la exposición a percloratos y enfermedad tiroidea, con una adecuada descripción de la asociación. Además se requieren multiples estudios bioquímicos que logren describir todas las acciones y repercusiones bioquímicas de los percloratos a nivel sistémico, con la finalidad de lograr dilucidar las diferentes repercusiones bioquímicas con los consecuentes cambios clínicos en los pacientes intoxicados u expuestos a percloratos, siendo aun mas importante poder hacerlo en el territorio nacional dada la falta de caracterización epidemiológica, y repercusión en la población colombiana.

22. Referencias

1. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2012;355(2):240–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.005>
2. Fundazioa FV para la SA-E-NESE, Romano Mozo D. Disruptores endocrinos, nuevas respuestas para nuevos retos. 2013;238. Available from: http://www.elika.net/consumidor/es/preguntas_disruptores.asp
3. Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland. *Pharmacol Rev* [Internet]. 1998;50(1):89–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9549759>
4. DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS de los EE.UU. S de SPA para ST y el R de E. Toxicological Profile For Perchlorates. Dep SALUD Y Serv HUMANOS los EEUU, Serv Salud Pública Agencia para Sust Tóxicas y el Regist Enfermedades [Internet]. 2015; Available from: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/37\)cadmio.pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/37)cadmio.pdf)
5. Brent GA. Perchlorate Exposure in Pregnancy and Cognitive Outcomes in Children: It's Not Your Mother's Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(11):4066–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-3673>
6. Steinmaus CM. Perchlorate in Water Supplies: Sources, Exposures, and Health Effects. *Current environmental health reports*. 2016.
7. Dozier M, McFarland M, Lesikar B. Problemas del agua potable: El perclorato. *Water Earth's Resour*. 2006;1–7.
8. Renner R. New take on Perchlorate Effects. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):637.
9. Zoeller RT, Lewandowski TA, Seeley MR, Beck BD. Interspecies differences in susceptibility to perturbation of thyroid hormone homeostasis requires a

definition of “sensitivity” that is informative for risk analysis [4] (multiple letters). Regul Toxicol Pharmacol. 2004;40(3):380–2.

10. Greer MA, Goodman IG, Pleus RC, Greer SE. Health Effects Assessment for Environmental Perchlorate Contamination_the Dose Response for Inhibition of Thyroidal Radioiodine Uptake in Humans.Pdf. 2002;1101(9):927–38.
11. Suárez CM, Wilches-torres A, Holguín GA, Alejandro J, Camargo R, Reyes CM, et al. Alteraciones leucocitarias por exposición a perclorato de amonio en ratones de la cepa ICR *. 2018;52(1):79–87.
12. Rubin R, Pearl M, Kharrazi M, Blount BC, Miller MD, Pearce EN, et al. Maternal perchlorate exposure in pregnancy and altered birth outcomes. Environ Res [Internet]. 2017;158(March):72–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.030>
13. Blount BC, Rich DQ, Valentin-Blasini L, Lashley S, Ananth C V., Murphy E, et al. Perinatal exposure to perchlorate, thiocyanate, and nitrate in New Jersey mothers and newborns. Environ Sci Technol. 2009;43(19):7543–9.
14. Téllez RT, Chacón PM, Abarca CR, Blount BC, Landingham CB Van, Crump KS, et al. Long-Term Environmental Exposure to Perchlorate Through Drinking Water and Thyroid Function During Pregnancy and the Neonatal Period. Thyroid [Internet]. 2005;15(9):963–75. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/thy.2005.15.963>
15. England TN. MATERNAL THYROID DEFICIENCY DURING PREGNANCY AND SUBSEQUENT NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE CHILD. Sci York. 2011;341:549–55.
16. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: How and why? Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(2):152–62.
17. Steinmaus C, Pearl M, Kharrazi M, Blount BC, Miller MD, Pearce EN, et al. Thyroid hormones and moderate exposure to perchlorate during pregnancy in

women in southern California. *Environ Health Perspect.* 2016;124(6):861–7.

18. ATSDR. Toxicological Profile for Perchlorates. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2013;2013(205):24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/286524>
19. Atsdr. Toxicological Profile For Perchlorates. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp162-c3.pdf>
20. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, et al. Relative Potencies and Additivity of Perchlorate, Thiocyanate, Nitrate, and Iodide on the Inhibition of Radioactive Iodide Uptake by the Human Sodium Iodide Symporter Massimo. *Thyroid.* 2004;14(12):1012–9.
21. Environmental P, Review T, Characterization R. Perchlorate Environmental Contamination: Toxicological Review and Perchlorate Environmental Contamination: Toxicological Review and Risk Characterization. 2002;
22. RICHARD B. JOHNSTON J, STACY BRANCH D, GREGORY BRENT U, ROSALIND BROWN H, CHARLES C. CAPEN, DAVID COOPER T, et al. Health implications of perchlorate ingestion. Washington, DC: Copyright 2005 by the National Academy of Sciences. All; 2017. 19-219 p.
23. Paper C. Implicaciones de la presencia de cloratos o percloratos en la producción de alimentos ecológicos. 2016;(September).
24. Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, Hales C, Chiusano E, Maina A, et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: Data from the controlled antenatal thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4291–8.
25. de Escobar GM, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225–48.
26. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et

al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol [Internet]. 1999;50(2):149–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10396355

27. Versluys AB, Escherich G, Heyman M, Ph D, Silverman LB, Riehm H, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. Outcomes After Induction Fail Inchildhood Acute Lymphoblastic Leuk New Engl J. 2012;366(15):1371–81.
28. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid [Internet]. 2017;27(3):315–89. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0457>
29. Brechner RJ, Pankhurst G, Humble WO, Brown MB, Herman WH. Ammonium Perchlorate Contamination of Colorado River Drinking Water is Associated with Abnormal Thyroid Function in Newborns in Arizona. Vol. 42, Journal of Occupational & Environmental Medicine. 2000. p. 777–82.
30. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 500 (updated February 2008). The Cochrane Collaboration; 2008.
31. Park JW, Rinchar J, Liu F, Anderson TA, Kendall RJ, Theodorakis CW. The thyroid endocrine disruptor perchlorate affects reproduction, growth, and survival of mosquitofish. Ecotoxicol Environ Saf. 2006;63(3):343–52.
32. Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California. J Occup Environ Med. 2010;52(12):1217–24.
33. Gold EB, Blount BC, O'Neill Rasor M, Lee JS, Alwis U, Srivastav A, et al. Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and

residence near a superfund site. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013;23(4):399–408.

34. Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Dalbosco R, Zorn TT, Nunes MT. Evaluation of hypothalamus-pituitary-thyroid axis function by chronic perchlorate exposure in male rats. *Environ Toxicol*. 2018;33(2):209–19.
35. Chen Y, McNabb FMA, Sible JC. Perchlorate exposure induces hypothyroidism and affects thyroid-responsive genes in liver but not brain of quail chicks. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2009;57(3):598–607.
36. Li W, Zha J, Yang L, Li Z, Wang Z. Regulation of iodothyronine deiodinases and sodium iodide symporter mRNA expression by perchlorate in larvae and adult Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Mar Pollut Bull* [Internet]. 2011;63(5–12):350–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.02.006>
37. Gardell AM, Dillon DM, Smayda LC, von Hippel FA, Cresko WA, Postlethwait JH, et al. Perchlorate exposure does not modulate temporal variation of whole-body thyroid and androgen hormone content in threespine stickleback. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2015;219:45–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.02.014>
38. Ozpinar A, Golub MS, Poppenga RH, Blount BC, Gillespie JR. Thyroid status of female rhesus monkeys and preliminary information on impact of perchlorate administration. *Lab Anim*. 2011;45(3):209–14.
39. Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, et al. The Effect of Environmental Perchlorate on Thyroid Function in Pregnant Women from Cordoba, Argentina, and Los Angeles, California. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* [Internet]. 2011;(4):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324827>