



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Enfermería Clínica y Comunitaria

**Exposición prenatal a sustancias
perfluoroalquiladas y función tiroidea:
Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA)**

Tesis doctoral

Virginia Ballesteros Arjona

Dirección de tesis:

Dra. M^a José López Espinosa

Dra. Carmen Íñiguez Hernández

Valencia, octubre 2024



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

M^a José López Espinosa, doctora en Ciencias Ambientales, profesora asociada de la Universitat de València y M^a del Carmen Iñiguez Hernández, doctora en Matemáticas, profesora titular, de la Universitat de València,

CERTIFICAN

Que Virginia Ballesteros Arjona, licenciada en Ciencias Ambientales por la Universidad de Granada, ha realizado su tesis doctoral bajo nuestra dirección con el título de “Exposición prenatal a sustancias perfluoroalquiladas y función tiroidea: Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA)”. Una vez revisado el presente trabajo, consideramos que reúne las condiciones para ser presentado y defendido como

TESIS DOCTORAL.

Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el presente certificado.

En Valencia, octubre de 2024

Fdo.: Dra. M^a José López Espinosa

Fdo.: Dra. M^a del Carmen Iñiguez Hernández

A M^a José

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a M^a José, Carmen y Ferran por la oportunidad, por su tiempo, su guía y acompañamiento en el desarrollo de esta tesis, así como a todo el equipo INMA Valencia con los que he tenido la suerte de coincidir y, sobre todo, me han brindado ayuda y apoyo: Olga, Gema, Raúl, Blanca y Rima, y todas aquellas personas con las que he compartido almuerzos, charlas y ciencia en Fisabio.

A otros investigadores del Proyecto INMA, especialmente a los grupos de Gipuzkoa y Sabadell, por permitirme utilizar parte de su trabajo para el desarrollo de esta tesis.

A las familias INMA, por su participación desinteresada.

A todas las personas de la Escuela de Doctorado y del departamento de Enfermería, siempre disponibles para acompañar en el proceso, especialmente Eduardo y M^a Angeles.

A Antonio Daponte Codina, por sus ánimos para que continuara y terminara este trabajo y, sobre todo, por todo el conocimiento sobre epidemiología y salud ambiental que me ha transmitido a lo largo de tantos años.

A mis compañeros y compañeras de la Escuela Andaluza de Salud Pública: Beatriz, Elisabeth, Angel, Eva, Alicia, Ricardo, Pablo, Belén, Andrés, Pablo, Maru, Inma, Loli, Mamen, Carmen, Nuria, Paloma, Noelia y tantos otros con los que he compartido momentos de todo tipo.

A los componentes de la Sociedad Española de Salud Ambiental, por la oportunidad de crecer profesional y científicamente en el campo de la salud ambiental:

Carolina, Pepe, Chema, María, Isabel, Marisa, Inés, Pilar y todas las personas con las que he coincidido en grupos de trabajo, reuniones científicas y congresos.

A María y Angu, por ser un ejemplo a imitar en tantos aspectos y por estar ahí siempre.

A M^a José, por su generosidad, su paciencia infinita, su gran capacidad de trabajo, su nivel científico y ser el mejor ejemplo que puedo tener.

A mis padres, hermanos y hermana, por haberme marcado el camino y ser una luz de guía. A mis cuñadas, por ser cuidarme siempre. A mis sobrinos y sobrinas, por su cariño infinito.

A mi familia pequeña, Juan, Alonso y Abril, por ser lo mejor que tengo y por todos los ratos, robados al juego y al deporte, que me han regalado.

Resumen

Antecedentes y objetivos:

Las sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) son compuestos químicos sintéticos usados en productos como textiles impermeables, limpiadores y espumas contra incendios. Son altamente estables y difíciles de degradar, lo que causa su acumulación en el medio ambiente y en seres vivos, incluida la población humana. Se las conoce como forever chemicals o sustancias químicas eternas.

Las PFAS son disruptores endocrinos que pueden afectar la función hormonal del organismo. Un momento especialmente vulnerable para la salud es la vida intrauterina, cuando la alteración de ciertas hormonas, tales como las tiroideas (HT), puede ser muy perjudicial. Durante esta etapa, el feto depende completamente de las HT de la madre, ya que no puede producir las suyas propias hasta la mitad del embarazo. Transportadas a través de la placenta, las HT cumplen una función crucial en el desarrollo del feto, incluyendo el desarrollo cerebral y maduración del sistema nervioso central, crecimiento y formación de órganos. Durante los primeros años de vida, estas hormonas siguen siendo vitales para el buen funcionamiento y desarrollo del organismo, incluyendo la maduración del sistema nervioso, el cual no termina hasta la adolescencia.

Esta tesis se ha centrado en cuatro tipos específicos de PFAS: sulfonato de perfluorooctano (PFOS), ácido perfluorooctanoico (PFOA), ácido perfluorononanoico (PFNA) y ácido perfluorohexano sulfónico (PFHxS). Por un lado, uno de los dos objetivos principales de la tesis fue realizar una revisión sistemática de la literatura previa sobre la relación entre PFAS y disfunción tiroidea durante el embarazo, niñez y adolescencia. En segundo lugar, el otro objetivo principal de la tesis fue evaluar la relación entre la exposición materna a PFAS y los efectos sobre la función tiroidea, esta última, tanto en madres como en recién nacidos/as, usando para ello tres cohortes del proyecto INMA (Gipuzkoa, Sabadell y Valencia). Para ello se han tenido en cuenta algunas posibles variables de confusión y modificación de efecto como la ingesta de yodo y pescado,

exposición a otros contaminantes, el sexo de los/as neonatos/as y otras características sociodemográficas que pudieran influir en los resultados.

Metodología:

La primera parte de la presente tesis es una revisión sistemática de la literatura científica que analiza la relación entre la exposición a PFAS y los efectos en la función tiroidea en embarazadas, neonatos/as, niños/as y adolescentes. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase y Teseo hasta diciembre de 2023, incluyendo artículos en inglés y español, así como tesis doctorales. Los estudios seleccionados fueron evaluados según su calidad metodológica mediante una lista de verificación específica.

La segunda parte de la presente tesis son tres estudios observacionales realizados en la población de las cohortes INMA arriba mencionadas (Gipuzkoa, Sabadell y Valencia). El primer estudio es transversal y evaluó la relación entre la exposición a PFAS y los niveles hormonales en 1.135 madres de las cohortes de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, midiendo concentraciones de PFAS y HT (TSH, FT4 y TT3) en sangre materna durante el primer trimestre del embarazo. El segundo estudio exploró la asociación trasversal entre la exposición prenatal a PFAS y la prevalencia de disfunciones tiroideas (global, hipertiroidismo e hipotiroidismo) en las mismas cohortes. Se realizaron dos tipos de análisis, uno teniendo en cuenta las mujeres que autorreportaron padecer alguna enfermedad tiroidea (n=58) y otro, tras excluir estas, en el que se consideraron las mujeres con hipertiroidismo (n=152) e hipotiroidismo (n=9) subclínico basados en los niveles de HT. El último análisis se centró en estudiar la relación entre la exposición prenatal a PFAS y los niveles de TSH en los/as neonatos/as, utilizando datos de la cohorte INMA-Valencia, ya que no se disponía de esos datos en el resto de cohortes. Este estudio longitudinal incluyó 479 pares madre-hijo/a, y se midieron los niveles de PFAS en el primer trimestre de embarazo y la TSH en los/as recién nacidos/as en sangre seca en un filtro, mediante la prueba del talón, que es parte del programa de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito en España.

Resultados:

Revisión sistemática: Se identificaron 35 estudios relevantes tras una revisión exhaustiva. De estos, 11 estudios se centraron exclusivamente en mujeres embarazadas, mientras que 16 incluyeron tanto a madres como a sus hijos/as (neonatos/as, niños/as o adolescentes) y 8 solo población infantil y/o adolescente. Los estudios se realizaron principalmente en Asia, Europa y América del Norte, con diseños variados como cohortes longitudinales, transversales y casos y controles. El PFOA y PFOS fueron los contaminantes más frecuentemente detectados y el PFOS el detectado en concentraciones más altas. En general, las concentraciones en muestras de cordón umbilical fueron menores que en las muestras maternas. En población infantil y/o adolescente, algunos estudios mostraron concentraciones extremas debido a la presencia industrial en el entorno cercano. Las HT incluidas en los estudios fueron TSH, TT4, FT4, TT3 y FT3, con variaciones importantes entre los estudios en cuanto a los niveles medidos. Los estudios mostraron asociaciones significativas entre los niveles de PFAS y alteraciones en las HT, particularmente TSH, siendo un 61% de las asociaciones entre todas las hormonas y contaminantes positivas. En madres, hubo mayor frecuencia de relaciones positivas con TSH (particularmente con PFHxS y PFOS) y T4. En cordón umbilical y neonatos/as, también había cierta preponderancia de asociaciones positivas, especialmente entre TSH y T4, siendo la más frecuente entre esta última hormona y PFOS. En la infancia y/o adolescencia, el número de estudios fue menor (comparativamente hablando con número de estudios centrados en etapa prenatal y perinatal) y se encontró cierta consistencia de una asociación positiva entre PFAS y T4, especialmente con PFNA. Además, algunos estudios encontraron diferencias según el sexo, observándose cierto patrón de asociaciones más marcadas en niños que en niñas para el caso de PFOS y en menor medida PFNA. La relación dosis-respuesta no estaba clara, ya que, aunque era mayoritariamente lineal, se encontraron indicios de algunas relaciones no lineales en algunos estudios. En cuanto a los estudios sobre disfunciones tiroideas, aunque se observó un posible patrón de asociación entre la exposición a PFOA y PFOS y el hipotiroidismo materno, el número de investigaciones era limitado. Para otras enfermedades tiroideas, los estudios fueron escasos y mostraron una gran

variabilidad tanto en la dirección de las asociaciones como en el tipo de disfunciones tiroideas analizadas, así como en los periodos de vida estudiados.

Niveles hormonales en madres en INMA: En los estudios observacionales de las cohortes INMA, no se encontró una asociación clara entre las concentraciones de PFAS en sangre materna y los niveles hormonales. En concreto, solamente el PFNA se asoció de manera marginalmente significativa con menores niveles de TT3. Los análisis de sensibilidad realizados confirmaron que estos resultados eran robustos, incluso al ajustar por múltiples factores de confusión como el consumo de pescado, la excreción de yodo, la tasa de filtración glomerular, otros contaminantes, entre otros. El análisis BKMR no mostró ninguna asociación significativa entre la mezcla de PFAS y los niveles de HT en las madres.

Disfunciones tiroideas maternas en INMA: Respecto a los trastornos de la tiroides en madres, el análisis indicó un mayor riesgo de patologías tiroideas autoinformadas asociadas a exposición prenatal a PFOA e hipertiroidismo subclínico con PFHxS, ambas asociaciones siendo marginalmente significativas. No se encontró una relación significativa entre la exposición prenatal a PFAS y el riesgo de hipotiroidismo subclínico o la mezcla de PFAS.

Estudio en neonatos/as en INMA: Los resultados mostraron una asociación negativa significativa entre la concentración de PFOA medida en el primer trimestre de embarazo y los niveles neonatales de TSH, especialmente en niñas (aunque no se encontraron interacciones significativas entre los niveles de PFAS y el sexo del/de la recién nacido/a). Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de los resultados. No se encontraron asociaciones entre la mezcla de PFAS y los niveles de TSH en el BKMR.

Discusión:

Respecto a los resultados obtenidos en las cohortes INMA y los obtenidos en la revisión bibliográfica, existe consistencia entre estudios (incluyendo el INMA) en términos de los métodos de análisis químico de contaminantes. Sin embargo, sí que se observó heterogeneidad entre los estudios en términos de tiempo de muestreo (diferentes semanas gestacionales, al nacer o en la infancia y/o adolescencia), HT o disfunción tiroidea a estudio, ajuste por posibles variables de confusión y enfoque estadístico. Respecto a los resultados obtenidos, sí se observó cierta consistencia sobre la asociación positiva entre los niveles maternos de PFAS y TSH o T4 (especialmente PFHxS y PFOS, para el caso de TSH) según la literatura, algo no corroborado en los análisis realizados en la cohorte INMA. En cuanto a los estudios perinatales (en cordón y neonatos/as), también parece que las HT más afectadas por la exposición a PFAS fueron la TSH y T4, algo en la línea de los resultados obtenido en la cohorte INMA-Valencia. Además, la literatura existente encontró cierta consistencia entre PFNA y T4 durante la infancia y/o adolescencia, algo que no se pudo corroborar en la presente tesis, al no tener información infantil o durante la adolescencia de PFAS y HT para poder realizar dichos análisis. En global, dado que parece que existe cierta consistencia entre estudios sobre la posible asociación entre ciertas PFAS y HT, pero no es concluyente, se justifican más estudios para confirmar estas posibles relaciones, especialmente estudios longitudinales, para identificar cualquier período de mayor vulnerabilidad.

Resum

Antecedents i objectius:

Les substàncies perfluoroalquilades (PFAS) són compostos químics sintètics utilitzats en productes com tèxtils impermeables, netejadors i escumes contra incendis. Són altament estables i difícils de degradar, cosa que provoca la seua acumulació en el medi ambient i en éssers vius, incloent la població humana. Se les coneix com forever chemicals o substàncies químiques eternes.

Les PFAS són disruptors endocrins que poden afectar la funció hormonal de l'organisme. Un moment especialment vulnerable per a la salut és la vida intrauterina, quan l'alteració de certes hormones, com les tiroïdals (HT), pot ser molt perjudicial. Durant aquesta etapa, el fetus depèn completament de les HT de la mare, ja que no pot produir-ne les seues pròpies fins a la meitat de l'embaràs. Transportades a través de la placenta, les HT compleixen una funció crucial en el desenvolupament del fetus, incloent el desenvolupament cerebral i la maduració del sistema nerviós central, el creixement i la formació d'òrgans. Durant els primers anys de vida, aquestes hormones continuen sent vitals per al bon funcionament i desenvolupament de l'organisme, incloent la maduració del sistema nerviós, que no acaba fins a l'adolescència.

Aquesta tesi s'ha centrat en quatre tipus específics de PFAS: sulfonat de perfluorooctà (PFOS), àcid perfluorooctanoic (PFOA), àcid perfluorononanoic (PFNA) i àcid perfluorohexà sulfònic (PFHxS). Per una banda, un dels dos objectius principals de la tesi va ser realitzar una revisió sistemàtica de la literatura prèvia sobre la relació entre PFAS i disfunció tiroïdal durant l'embaràs, la infància i l'adolescència. En segon lloc, l'altre objectiu principal de la tesi va ser avaluar la relació entre l'exposició materna a PFAS i els efectes sobre la funció tiroïdal, tant en mares com en nounats, utilitzant tres cohortes del projecte INMA (Guipúscoa, Sabadell i València). Per a això, s'han tingut en compte algunes possibles variables de confusió i modificació de l'efecte, com la ingesta de iode i peix, l'exposició a altres contaminants, el sexe dels/de les nounats/ades i altres característiques sociodemogràfiques que podrien influir en els resultats.

La primera part de la present tesi és una revisió sistemàtica de la literatura científica que analitza la relació entre l'exposició a PFAS i els efectes en la funció tiroïdal en embarassades, nounats/ades, xiquets/es i adolescents. Es va realitzar una cerca a les bases de dades PubMed, Embase i Teseo fins al desembre de 2023, incloent articles en anglés i espanyol, així com tesis doctorals. Els estudis seleccionats van ser avaluats segons la seua qualitat metodològica mitjançant una llista de verificació específica.

La segona part de la present tesi són tres estudis observacionals realitzats en la població de les cohortes INMA esmentades anteriorment (Guipúscoa, Sabadell i València). El primer estudi és transversal i va avaluar la relació entre l'exposició a PFAS i els nivells hormonals en 1.135 mares de les cohortes de Guipúscoa, Sabadell i València, mesurant concentracions de PFAS i HT (TSH, FT4 i TT3) en sang materna durant el primer trimestre de l'embaràs. El segon estudi va explorar l'associació transversal entre l'exposició prenatal a PFAS i la prevalença de disfuncions tiroïdals (global, hipertiroidisme i hipotiroidisme) en les mateixes cohortes. Es van realitzar dos tipus d'anàlisi, un tenint en compte les dones que van informar patir alguna malaltia tiroïdal (n=58) i l'altre, després d'excloure aquestes, en què es van considerar les dones amb hipertiroidisme (n=152) i hipotiroidisme (n=9) subclínic basats en els nivells d'HT. L'última anàlisi es va centrar a estudiar la relació entre l'exposició prenatal a PFAS i els nivells de TSH en els/les nounats/ades, utilitzant dades de la cohort INMA-València, ja que no es disposava d'aquestes dades en la resta de cohortes. Aquest estudi longitudinal va incloure 479 parelles mare-fill/a, i es van mesurar els nivells de PFAS en el primer trimestre d'embaràs i la TSH en els/les nounats/ades en sang seca en un filtre, mitjançant la prova del taló, que és part del programa de cribratge neonatal d'hipotiroidisme congènit a Espanya.

Resultats:

Revisió sistemàtica: Es van identificar 35 estudis rellevants després d'una revisió exhaustiva. D'aquests, 11 estudis es van centrar exclusivament en dones embarassades, mentre que 16 van incloure tant mares com els seus fills/es (nounats, xiquets/es o adolescents), i 8 només població infantil i/o adolescent. Els estudis es van realitzar

principalment a Àsia, Europa i Amèrica del Nord, amb dissenys variats com cohortes longitudinals, transversals i casos i controls. El PFOA i PFOS van ser els contaminants més freqüentment detectats i el PFOS el detectat en concentracions més altes. En general, les concentracions en mostres de cordó umbilical van ser menors que en les mostres maternes. En població infantil i/o adolescent, alguns estudis van mostrar concentracions extremes a causa de la presència industrial en l'entorn pròxim. Les HT incloses en els estudis van ser TSH, TT4, FT4, TT3 i FT3, amb variacions importants entre els estudis quant als nivells mesurats. Els estudis van mostrar associacions significatives entre els nivells de PFAS i alteracions en les HT, particularment TSH, sent un 61% de les associacions entre totes les hormones i contaminants positives. En mares, hi va haver major freqüència de relacions positives amb TSH (particularment amb PFHxS i PFOS) i T4. En cordó umbilical i nounats/ades, també hi havia certa preponderància d'associacions positives, especialment entre TSH i T4, sent la més freqüent entre aquesta última hormona i PFOS. En la infància i/o adolescència, el nombre d'estudis va ser menor (comparativament parlant amb el nombre d'estudis centrats en etapa prenatal i perinatal), i es va trobar certa consistència d'una associació positiva entre PFAS i T4, especialment amb PFNA. A més, alguns estudis van trobar diferències segons el sexe, observant-se un cert patró d'associacions més marcades en xiquets que en xiquetes per al cas de PFOS i en menor mesura PFNA. La relació dosi-resposta no estava clara, ja que, encara que era majoritàriament lineal, es van trobar indicis d'algunes relacions no lineals en alguns estudis. Quant als estudis sobre disfuncions tiroïdals, encara que es va observar un possible patró d'associació entre l'exposició a PFOA i PFOS i l'hipotiroïdisme matern, el nombre d'investigacions era limitat. Per a altres malalties tiroïdals, els estudis van ser escassos i van mostrar una gran variabilitat tant en la direcció de les associacions com en el tipus de disfuncions tiroïdals analitzades, així com en els períodes de vida estudiats.

Nivells hormonals en mares a INMA: En els estudis observacionals de les cohortes INMA, no es va trobar una associació clara entre les concentracions de PFAS en sang materna i els nivells hormonals. En concret, només el PFNA es va associar de manera marginalment significativa amb menors nivells de TT3. Les anàlisis de sensibilitat realitzades van confirmar que aquests resultats eren robusts, fins i tot ajustant per

múltiples factors de confusió com el consum de peix, l'excreció de iode, la taxa de filtració glomerular, altres contaminants, entre altres. L'anàlisi BKMR no va mostrar cap associació significativa entre la barreja de PFAS i els nivells d'HT en les mares.

Disfuncions tiroïdals maternes a INMA: Respecte als trastorns de la tiroide en mares, l'anàlisi va indicar un major risc de patologies tiroïdals autoinformades associades a l'exposició prenatal a PFOA i hipertiroïdisme subclínic amb PFHxS, ambdues associacions sent marginalment significatives. No es va trobar una relació significativa entre l'exposició prenatal a PFAS i el risc d'hipotiroïdisme subclínic o la barreja de PFAS.

Estudi en nounats/ades a INMA: Els resultats van mostrar una associació negativa significativa entre la concentració de PFOA mesurada en el primer trimestre d'embaràs i els nivells neonatals de TSH, especialment en xiquetes (encara que no es van trobar interaccions significatives entre els nivells de PFAS i el sexe del/de la nounat/ada). Les anàlisis de sensibilitat van confirmar la robustesa dels resultats. No es van trobar associacions entre la barreja de PFAS i els nivells de TSH en el BKMR.

Discusión:

Respecte als resultats obtinguts en les cohortes INMA i els obtinguts en la revisió bibliogràfica, existeix consistència entre estudis (incloent l'INMA) en termes dels mètodes d'anàlisi químic de contaminants. No obstant això, sí que es va observar heterogeneïtat entre els estudis en termes de temps de mostreig (diferents setmanes gestacionals, en néixer o en la infància i/o adolescència), HT o disfunció tiroïdal a estudi, ajust per possibles variables de confusió i enfocament estadístic. Respecte als resultats obtinguts, sí que es va observar certa consistència sobre l'associació positiva entre els nivells maternos de PFAS i TSH o T4 (especialment PFHxS i PFOS, per al cas de TSH) segons la literatura, cosa que no va ser corroborada en les anàlisis realitzades en la cohort INMA. Quant als estudis perinatals (en cordó i nounats/ades), també sembla que les HT més afectades per l'exposició a PFAS van ser la TSH i T4, cosa en la línia dels resultats obtinguts en la cohort INMA-València. A més, la literatura existent va trobar certa consistència entre PFNA i T4 durant la infància i/o adolescència, cosa que no es va poder

corroborar en la present tesi, en no tenir informació infantil o durant l'adolescència de PFAS i HT per a poder realitzar aquestes anàlisis. En global, atés que sembla que existeix certa consistència entre estudis sobre la possible associació entre certes PFAS i HT, però no és conclouent, es justifiquen més estudis per a confirmar aquestes possibles relacions, especialment estudis longitudinals, per a identificar qualsevol període de major vulnerabilitat.

Abstract

Background and Objectives:

Perfluoroalkyl substances (PFAS) are synthetic chemical compounds used in products such as waterproof textiles, cleaners, and firefighting foams. They are highly stable and difficult to degrade, causing their accumulation in the environment and living organisms, including the human population. They are known as "forever chemicals."

PFAS are endocrine disruptors that can affect the body's hormonal function. A particularly vulnerable period for health is intrauterine life, when the alteration of certain hormones, such as thyroid hormones (TH), can be very harmful. During this stage, the fetus depends entirely on the mother's TH, as it cannot produce its own until halfway through pregnancy. Transported through the placenta, THs play a crucial role in fetal development, including brain development, central nervous system maturation, growth, and organ formation. During the first years of life, these hormones remain vital for the proper functioning and development of the body, including the maturation of the nervous system, which continues until adolescence.

This thesis focused on four specific types of PFAS: perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS). One of the two main objectives of this thesis was to conduct a systematic review of the previous literature on the relationship between PFAS and thyroid dysfunction during pregnancy, childhood, and adolescence. Secondly, the other main objective was to evaluate the relationship between maternal PFAS exposure and effects on thyroid function, both in mothers and newborns, using three cohorts from the INMA project (Gipuzkoa, Sabadell, and Valencia). Several potential confounders and effect modifiers were considered, such as iodine and fish intake, exposure to other pollutants, the sex of the newborns, and other sociodemographic characteristics that could influence the results.

Methodology:

The first part of this thesis is a systematic review of the scientific literature that analyzes the relationship between PFAS exposure and effects on thyroid function in pregnant women, newborns, children, and adolescents. A search was conducted in the PubMed, Embase, and Teseo databases up to December 2023, including articles in English and Spanish, as well as doctoral theses. The selected studies were evaluated for their methodological quality using a specific checklist.

The second part of this thesis consists of three observational studies conducted in the INMA cohorts mentioned above (Gipuzkoa, Sabadell, and Valencia). The first study is cross-sectional and evaluated the relationship between PFAS exposure and hormonal levels in 1,135 mothers from the Gipuzkoa, Sabadell, and Valencia cohorts, measuring PFAS and TH (TSH, FT4, and TT3) concentrations in maternal blood during the first trimester of pregnancy. The second study explored the cross-sectional association between prenatal PFAS exposure and the prevalence of thyroid dysfunctions (overall, hyperthyroidism, and hypothyroidism) in the same cohorts. Two types of analyses were performed, one considering women who self-reported having thyroid disease (n=58) and another, excluding these women, considering women with subclinical hyperthyroidism (n=152) and subclinical hypothyroidism (n=9) based on TH levels. The last analysis focused on studying the relationship between prenatal PFAS exposure and TSH levels in newborns, using data from the INMA-Valencia cohort, as these data were not available in the other cohorts. This longitudinal study included 479 mother-child pairs, and PFAS levels were measured in the first trimester of pregnancy, and neonatal TSH levels were measured from dried blood spots using the heel prick test, which is part of Spain's congenital hypothyroidism screening program.

Results:

Systematic Review: After an exhaustive review, 35 relevant studies were identified. Of these, 11 studies focused exclusively on pregnant women, while 16 included both mothers and their children (newborns, children, or adolescents), and 8 focused solely on child and/or adolescent populations. The studies were mainly

conducted in Asia, Europe, and North America, with various designs such as longitudinal cohorts, cross-sectional studies, and case-control studies. PFOA and PFOS were the most frequently detected contaminants, with PFOS being found in the highest concentrations. In general, concentrations in umbilical cord samples were lower than in maternal samples. In child and/or adolescent populations, some studies showed extreme concentrations due to nearby industrial presence. The THs included in the studies were TSH, TT4, FT4, TT3, and FT3, with significant variations between studies in the levels measured. The studies showed significant associations between PFAS levels and alterations in THs, particularly TSH, with 61% of associations between all hormones and contaminants being positive. In mothers, there was a higher frequency of positive relationships with TSH (particularly with PFHxS and PFOS) and T4. In umbilical cord and newborns, there was also a preponderance of positive associations, especially between TSH and T4, with the most frequent being between this latter hormone and PFOS. In childhood and/or adolescence, the number of studies was smaller (compared to prenatal and perinatal stages) and there was some consistency of a positive association between PFAS and T4, particularly with PFNA. Additionally, some studies found sex differences, with a pattern of stronger associations in boys than in girls for PFOS and to a lesser extent PFNA. The dose-response relationship was unclear, as although it was mostly linear, there were indications of some non-linear relationships in some studies. Regarding studies on thyroid dysfunctions, although a possible association pattern between PFOA and PFOS exposure and maternal hypothyroidism was observed, the number of studies was limited. For other thyroid diseases, studies were scarce and showed great variability in the direction of associations, the type of thyroid dysfunctions analyzed, and the life periods studied.

Hormonal Levels in INMA Mothers: In the observational studies from the INMA cohorts, no clear association was found between maternal blood PFAS concentrations and hormone levels. Specifically, only PFNA was marginally significantly associated with lower TT3 levels. Sensitivity analyses confirmed that these results were robust, even after adjusting for multiple confounding factors such as fish consumption, iodine

excretion, glomerular filtration rate, and other contaminants. The BKMR analysis showed no significant association between the PFAS mixture and TH levels in mothers.

Maternal Thyroid Dysfunction in INMA: Regarding thyroid disorders in mothers, the analysis indicated a higher risk of self-reported thyroid conditions associated with prenatal PFOA exposure and subclinical hyperthyroidism with PFHxS, both associations being marginally significant. No significant relationship was found between prenatal PFAS exposure and the risk of subclinical hypothyroidism or the PFAS mixture.

Study in INMA Newborns: The results showed a significant negative association between first-trimester PFOA concentration and neonatal TSH levels, especially in girls (although no significant interactions were found between PFAS levels and the sex of the newborn). Sensitivity analyses confirmed the robustness of the results. No associations were found between the PFAS mixture and TSH levels in the BKMR analysis.

Discussion:

Regarding the results obtained in the INMA cohorts and those from the literature review, there is consistency between studies (including INMA) in terms of chemical contaminant analysis methods. However, heterogeneity was observed between studies in terms of sampling time (different gestational weeks, at birth, or in childhood/adolescence), TH or thyroid dysfunction under study, adjustment for potential confounders, and statistical approaches. Concerning the results, some consistency was observed regarding the positive association between maternal PFAS levels and TSH or T4 (especially PFHxS and PFOS for TSH), according to the literature, which was not corroborated in the INMA cohort analyses. Regarding perinatal studies (in cord blood and newborns), it also seems that the THs most affected by PFAS exposure were TSH and T4, in line with the results obtained in the INMA-Valencia cohort. Furthermore, existing literature found some consistency between PFNA and T4 during childhood and/or adolescence, something that could not be corroborated in this thesis, as there was no childhood or adolescent PFAS and TH data available to perform such

analyses. Overall, given the consistency between studies regarding the possible association between certain PFAS and TH, but inconclusive evidence, further studies are justified to confirm these potential relationships, especially longitudinal studies to identify any periods of heightened vulnerability.

Prólogo

Este trabajo de tesis doctoral se ajusta a la estructura establecida en el Reglamento sobre depósito, evaluación y defensa de la tesis doctoral de la Universitat de València. Se presenta inicialmente un resumen en las dos lenguas oficiales de la Comunidad Valenciana y en inglés. El primer capítulo es una introducción general en la que describe la importancia de la materia objeto de la tesis. Seguidamente se plantean las hipótesis y objetivos y se describe la metodología. A continuación, se muestran los resultados del estudio y se discuten en el marco de los conocimientos e incertidumbres actuales. Por último, se plantean las limitaciones y fortalezas del estudio, las implicaciones para la Salud Pública y las futuras líneas de investigación. El trabajo termina con unas conclusiones generales, en respuesta a los objetivos planteados.

La tesis consta de cuatro partes. En primer lugar, una revisión sistemática de la literatura científica sobre la relación entre PFAS y hormonas tiroideas (HT), tanto en mujeres embarazadas, como los/as neonatos/as y niños/as hasta los 19 años. La segunda parte incluye un análisis sobre los efectos de la exposición a PFAS en las HT durante el embarazo, y el tercero es sobre la posible asociación de estos contaminantes con enfermedades tiroideas (autoinformada por las mujeres e hipo e hipertiroidismo subclínico), ambos análisis con datos procedentes de las cohortes de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia del estudio multicéntrico de cohortes Proyecto INfancia y Medio Ambiente (INMA). Por último, el cuarto análisis es un estudio original sobre la exposición neonatal a PFAS durante el embarazo y los posibles efectos sobre TSH en neonatos/as en la cohorte INMA-Valencia. Tal y como se comentará extensivamente más abajo, la red de investigación colaborativa Proyecto INMA se constituyó en 2003 con financiación del Instituto de Salud Carlos III y se ha ido cofinanciado con diferentes proyectos de investigación nacionales e internacionales a lo largo de más de 20 años.

Nota sobre el uso del lenguaje igualitario.

La adecuación de las formas lingüísticas debe ir a la par de la evolución de la sociedad y su sensibilidad al trato igualitario entre mujeres y hombres. Se hace necesario encontrar un equilibrio entre el respeto a las normas gramaticales, la claridad en los discursos y la presentación de la mujer en igualdad de condiciones, huyendo de su invisibilización como sujetos del discurso.

En la presente tesis se han seguido distintas estrategias para la utilización de un lenguaje inclusivo, de acuerdo a las recomendaciones de la “Guía de uso para un lenguaje igualitario” de la Universitat de València (2012). Por un lado, se han priorizado las fórmulas “edad pediátrica”, “preescolares”, “descendencia”, “infancia” y “adolescencia”, así como el desdoblamiento “niños y niñas”. En tablas se ha optado por la fórmula abreviada “niño/a”. Es de destacar que se ha evitado el uso del genérico “niños” para hacer referencia a niños y niñas para evitar confusiones ya que determinados análisis hacen una distinción por sexo y, por tanto, “niño/s” siempre hace referencia exclusivamente al sexo masculino. De igual forma se ha utilizado la terminología el/la neonato/a (y su plural), el/la bebé, hijo/a, etc.

Es importante destacar que en el Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) se utiliza el lenguaje igualitario en su producción científica, actividades divulgativas, página web, redes sociales y medios de comunicación. En la cohorte de Valencia, en concreto, todas las comunicaciones con las familias (cartas de contacto, informes de resultados...) son personalizadas con el término del sexo oportuno (niño o niña, hijo o hija...). En otros documentos divulgativos breves, como los boletines anuales de resultados, en los que la claridad y fluidez lectora es prioritaria por las personas destinatarias de los mismos, se utiliza la fórmula abreviada “niño/a”.

Evaluación de los efectos de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA).

Indice

Agradecimientos	6
Resumen	8
Resum	13
Abstract.....	18
Prólogo.....	23
Lista de tablas	XXXIII
Lista de figuras	XXXV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS)	1
1.1.1. Estructura química, propiedades y usos.....	1
1.1.2. Origen en el medio ambiente. Políticas regulatorias y paulatina prohibición.....	4
1.1.3. Fuentes y exposición humana.	7
1.2. Exposición a PFAS y salud.	13
1.2.1. Efectos generales en salud.	13
1.2.2. El sistema tiroideo.	15
1.2.2.1. La glándula tiroidea.....	15
1.2.2.2. Las hormonas tiroideas.....	15
1.2.2.3. Transporte de hormonas tiroideas.	16
1.2.2.4. Regulación metabólica.....	16
1.2.2.5. Metabolismo periférico.	17

1.2.2.6.	Funciones.....	18
1.2.2.7.	Principales enfermedades tiroideas.....	18
1.2.2.8.	Relevancia de las hormonas tiroideas maternas durante el embarazo.....	20
1.2.2.8.1.	Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral.....	20
1.2.2.8.2.	Hormonas tiroideas y crecimiento fetal.....	21
1.2.2.8.3.	Hormonas tiroideas y efectos reproductivos adversos...	21
1.2.2.8.4.	Hormonas tiroideas y otros efectos.....	22
1.2.2.9.	Relación entre exposición a PFAS y hormonas tiroideas en las primeras etapas de la vida.....	22
1.2.2.9.1.	Evidencia epidemiológica.....	22
1.2.2.9.2.	Efecto mediador de las hormonas tiroideas en la asociación PFAS vs outcomes.....	23
1.3.	El proyecto INfancia y Medio Ambiente (INMA).....	24
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	28
2.1.	Hipótesis.....	28
2.2.	Objetivos.....	28
3.	METODOLOGÍA.....	30
3.1.	Revisión sistemática de la posible asociación entre la exposición a PFAS y las hormonas tiroideas.....	30
3.1.1.	Pregunta de búsqueda.....	30
3.1.2.	Estrategia de búsqueda.....	30
3.1.2.1.	Criterios de inclusión en la revisión sistemática.....	30
3.1.2.2.	Fuentes de información.....	32
3.1.2.3.	Proceso de búsqueda.....	32
3.1.2.4.	Selección de estudios.....	32
3.1.3.	Extracción de datos de las publicaciones.....	33

3.1.4.	Evaluación de la calidad metodológica	34
3.2.	PFAS maternas y hormonas tiroideas maternas y al nacimiento.....	34
3.2.1.	Población de estudio.	34
3.2.2.	Recogida de muestras biológicas.	39
3.2.3.	Determinación de PFAS maternas.....	40
3.2.3.1.	Sustancias químicas.	40
3.2.3.2.	Preparación de las muestras.....	40
3.2.3.3.	Análisis de las muestras.	41
3.2.3.4.	Control de calidad.....	41
3.2.4.	Determinación de hormonas tiroideas maternas.	42
3.2.4.1.	Análisis de las hormonas tiroideas maternal.....	42
3.2.4.2.	Sensibilidad analítica.....	43
3.2.4.2.1.	Control de calidad.....	43
3.2.5.	Determinación de TSH neonatal.....	43
3.2.6.	Otras variables.....	44
3.2.6.1.	Variables durante el embarazo.....	44
3.2.6.2.	Variables al nacimiento.....	48
3.2.7.	Análisis estadístico.....	49
3.2.7.1.	Análisis descriptivo.	49
3.2.7.2.	Análisis multivariante entre niveles de hormonas tiroideas y PFAS.	49
3.2.7.3.	Análisis multivariante entre enfermedad tiroidea materna y PFAS.	52
3.2.7.4.	Representación del análisis y paquete estadístico.....	53
4.	RESULTADOS.....	54
4.1.	Revisión bibliográfica.....	54

4.1.1. Población de estudio.	56
4.1.2. PFAS.	56
4.1.2.1. Matriz.	56
4.1.2.2. Momento del muestreo y análisis.	57
4.1.2.3. Concentraciones.	57
4.1.3. Hormonas tiroideas.	58
4.1.3.1. Matriz sanguínea.	58
4.1.3.2. Momento del muestreo y análisis.	59
4.1.3.3. Niveles de hormonas tiroideas.	60
4.1.4. Análisis de la relación entre PFAS y hormonas tiroideas.	61
4.1.4.1. PFHxS y hormonas tiroideas.	62
4.1.4.2. PFOA y hormonas tiroideas.	63
4.1.4.3. PFOS y hormonas tiroideas.	64
4.1.4.4. PFNA y hormonas tiroideas.	66
4.1.4.5. Mezclas.	67
4.1.4.6. Dirección de las asociaciones entre niveles de PFAS y hormonas tiroideas.	68
4.1.5. Análisis de la relación entre PFAS y disfunción tiroidea.	69
4.1.6. Relación dosis-respuesta.	70
4.2. Asociación entre PFAS maternos y outcomes tiroideos maternos en las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.	90
4.2.1. Asociación entre PFAS y hormonas tiroideas maternas en las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.	90
4.2.2. Asociación entre niveles de PFAS maternos y patología tiroidea materna.	101
4.3. Asociación entre PFAS maternos y TSH neonatal en la cohorte INMA Valencia.	104

5.	DISCUSIÓN	116
5.1.	Consistencia y coherencia.....	116
5.1.1.	Evaluación de PFAS.....	117
5.1.2.	Evaluación de hormonas tiroideas.	118
5.1.3.	Evaluación de enfermedades tiroideas.	119
5.1.4.	Evaluación de resultados del análisis de las asociaciones entre exposición a PFAS y HT.....	120
5.2.	Fuerza de la asociación.	122
5.3.	Temporalidad.....	126
5.4.	Gradiente biológico.....	128
5.5.	Plausibilidad biológica.....	129
5.6.	Ventajas y limitaciones.	132
6.	CONCLUSIONES.....	135
6.1.	En relación a los resultados de la revisión sistemática.....	135
6.2.	En relación a los resultados del estudio sobre PFAS maternas y niveles hormonales maternos en las cohortes INMA – Gipuzkoa, Sabadell y Valencia. 136	
6.3.	En relación a los resultados del estudio sobre PFAS maternas y disfunciones tiroideas maternas.....	137
6.4.	En relación a los resultados del estudio sobre PFAS maternas y outcomes neonatales en la cohorte INMA-Valencia.	137
7.	BIBLIOGRAFÍA	140
8.	Anexo I. Declaración PRISMA.	177
9.	Anexo II. Cadena de búsqueda.	178
10.	Anexo III. Items de la sección Métodos de la Declaración Strobe.	179
11.	Glosario de abreviaturas.	180

Lista de tablas

Tabla 1. Estudios realizados en la presente tesis.	39
Tabla 2. Variables durante el embarazo (estudio INMA) utilizadas en la presente tesis.	45
Tabla 3. Variables del estudio para el análisis de sensibilidad.	47
Tabla 4. Variables al nacimiento.	48
Tabla 5. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición materna, prenatal, infantil y adolescente a PFAS y función tiroidea.	73
Tabla 6. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición materna a PFAS y HT. N=19.	79
Tabla 7. Descripción de los estudios epidemiológicos sobre la exposición materna a PFAS y las HT en cordón y/o neonatales. N=16.	83
Tabla 8. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición infantil a PFAS y HT infantiles. N=8.	86
Tabla 9. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición materna a PFAS y enfermedades tiroideas, (N=9).	88
Tabla 10. Principales características de la población incluida y excluida en el estudio PFAS – outcomes tiroideos maternos en las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	91
Tabla 11. Niveles de HT maternas (n=1175). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	92
Tabla 12. Concentraciones de PFAS maternos (n=1175). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	92
Tabla 13. Asociación entre niveles de PFAS y HT maternos. Cohortes INMA de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	94
Tabla 14. Número de valores imputados y modelos de regresión utilizados para cada variable. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	98
Tabla 15. Asociación entre PFAS y patología tiroidea autoinformada en mujeres de las cohortes INMA Gipuzkoa, Sabadell y Valencia 2003-2006 (España).	101

Tabla 16. Asociación entre PFAS e hipertiroidismo subclínico en embarazadas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).....	102
Tabla 17. Asociación entre PFAS e hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	102
Tabla 18. Principales características de las poblaciones incluida y excluida en el estudio. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).....	105
Tabla 19. Niveles de TSH neonatal (n=479). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	106
Tabla 20. Concentraciones de PFAS maternos (n=479). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	107
Tabla 21. Asociación entre los niveles de TSH neonatal y la concentración de PFAS maternos: modelos principales y por sexo. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	110
Tabla 22. Número de valores imputados y modelos de regresión utilizados para cada variable. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	114

Lista de figuras

Figura 1. Estructura química y fórmula molecular de las PFAS objeto de esta tesis: PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA. Fuente: PubChem (273–276).	2
Figura 2. Fuentes de exposición a PFAS.	4
Figura 3. Efectos de la exposición a PFAS.....	15
Figura 4. Mapa de la situación geográfica de las cohortes del proyecto INMA, señaladas en azul las que forman parte del trabajo de esta tesis.....	26
Figura 5. Períodos de seguimiento de las cohortes INMA incluidas en esta tesis	26
Figura 6. Mujeres incluidas en el estudio transversal de niveles de PFAS y HT. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).....	36
Figura 7. Mujeres incluidas en el estudio transversal sobre enfermedad tiroidea procedentes de las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.	37
Figura 8. Mujeres y sus recién nacidos/as incluidos/as en el estudio longitudinal procedentes de la cohorte INMA-Valencia.	38
Figura 9. Diagrama de flujo PRISMA.....	55
Figura 10. Boxplot de concentraciones de PFAS. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	93
Figura 11. Correlaciones de Pearson (ρ) entre las PFAS (izquierda) y las HT (derecha) transformadas logarítmicamente, y entre la eGFR y las PFAS (izquierda) y las HT (derecha). Cohortes INMA de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	94
Figura 12. Asociación entre niveles de PFAS y HT maternos. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	95
Figura 13. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y FT4 maternas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	96

Figura 14. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y TT3 maternas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).....	96
Figura 15. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y TSH maternas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).....	97
Figura 16. Análisis de sensibilidad sobre la asociación entre los niveles maternos de PFAS y HT. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	99
Figura 17. Efecto de la mezcla de químicos maternos en las HT usando BKMR (media posterior e intervalo de credibilidad del 95%). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).	100
Figura 18. Efecto de la mezcla de químicos maternos en el riesgo de padecer hipertiroidismo usando BKMR (media posterior e intervalo de credibilidad del 95%). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España)....	103
Figura 19. Distribución de los niveles de PFAS maternos en semana 12 de embarazo y TSH neonatal según el sexo del recién nacido. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	108
Figura 20. Correlaciones de Pearson (ρ) entre las PFAS (izquierda) y las HT (derecha) transformadas logarítmicamente, y entre la eGFR y los PFAS (izquierda) y las HT (derecha). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).....	109
Figura 21. Asociación entre los niveles de TSH neonatal y la concentración de PFAS maternos: modelos principales y por sexo. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	111
Figura 22. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y la TSH neonatal. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	112
Figura 23. Análisis de sensibilidad sobre la asociación entre niveles maternos de PFAS y niveles neonatales de TSH. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).	113

Figura 24. Efecto de la mezcla de químicos maternos en la TSH neonatal usando BKMR (media posterior e intervalo de credibilidad del 95%). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España). 115

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS).

1.1.1. Estructura química, propiedades y usos.

Las sustancias perfluoroalquiladas o ácidos perfluoroalquilados (PFAS) son un tipo de compuesto perfluorado de origen antropogénico que no se encuentran de forma natural en el medio ambiente. Al medio ambiente, en concreto al aire, suelo y agua, llegan al liberarse durante los procesos de fabricación y uso y durante la eliminación de productos que los contienen. Además, determinados procesos de degradación de otros compuestos químicos relacionados pueden originarlos en el medio (1).

Las PFAS tienen una estructura química que consiste en una cadena de entre 4 y 14 carbonos totalmente (per-) o parcialmente (poli-) fluoradas, unidas a un grupo funcional. Estas sustancias químicas son, por definición, compuestos orgánicos en los que cada átomo de hidrógeno enlazado a uno de carbono ha sido sustituido por un átomo de flúor en la estructura alcano (no hay dobles ni triples enlaces, sino que es un hidrocarburo saturado) (2,3).

Esta tesis se centra en cuatro de ellas (estructura química y fórmula molecular en la Figura 1): sulfonato de perfluorooctano (PFOS), ácido perfluorooctanoico (PFOA), ácido perfluorononanoico (PFNA) y ácido perfluorohectano sulfónico (PFHxS). Estas 4 PFAS son compuestos no poliméricos de cadena larga (4):

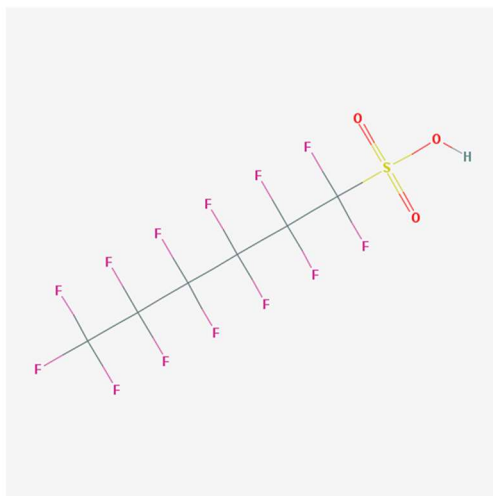
- Ácidos perfluoroalquil carboxílicos (PFCA) con 7 y más carbonos (C) perfluoroalquilados:

- PFOA: con 8 átomos de C (C8 PFCA).
- PFNA: con 9 átomos de C (C9 PFCA).

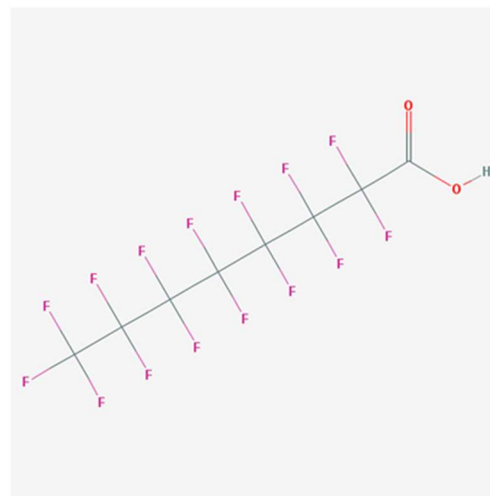
- Ácidos perfluorocarbonos sulfónicos (PFSA) con 6 y más carbonos perfluoroalquilados:

- PFHxS: con 6 carbonos perfluoroalquilados (C6 PFSA).
- PFOS: con 8 carbonos perfluoroalquilados (C8 PFSA).

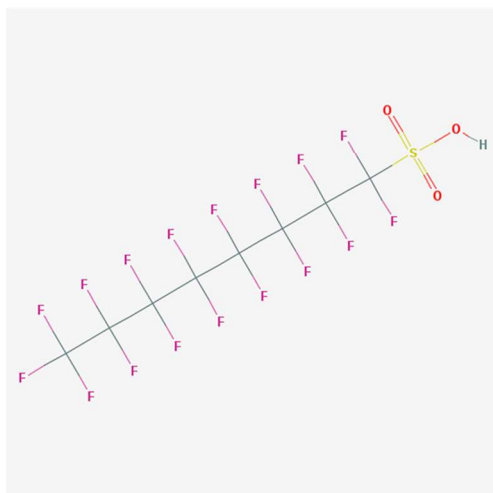
Figura 1. Estructura química y fórmula molecular de las PFAS objeto de esta tesis: PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA. Fuente: PubChem (272–275).



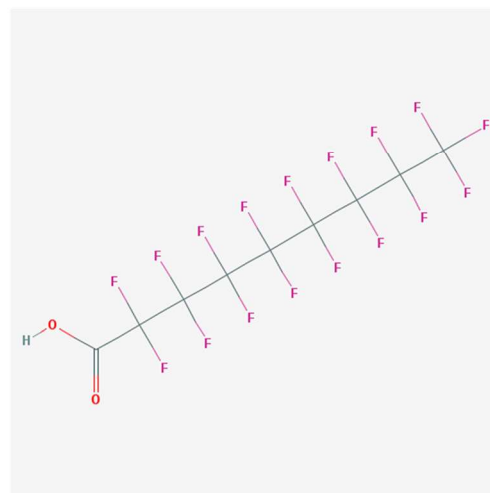
PFHxS - $C_6HF_{13}O_3S$



PFOA - $C_8HF_{15}O_2$



PFOS - $C_8HF_{17}O_3S$



PFNA - $C_9HF_{17}O_2$

El enlace C-F es extremadamente fuerte y estable, teniendo un carácter iónico relativamente alto; los materiales parcialmente fluorados pueden tener un marcado carácter polar y sus propiedades físicas (densidad, compresibilidad y viscosidad, constante dieléctrica, índice de refracción, tensión superficial) junto a su extraordinaria estabilidad química y térmica y su naturaleza hidrofóbica y lipofóbica, han hecho que se usen en variadas aplicaciones industriales y comerciales (5,6).

Las PFAS son un grupo diverso de compuestos que son altamente inertes de forma térmica, química y biológica (7,8) y se las conoce como *forever chemicals* o sustancias químicas eternas: permanecen estables en presencia de ácidos, bases, oxidantes y reductores; tienen alta resistencia a la degradación por procesos fotolíticos, metabólicos o de degradación microbiana (9). La degradación térmica se produce en tasas muy bajas (PFCA y PFSA de uso común pueden calentarse hasta 400°C sin que se produzca una degradación significativa (2)). Parece que el PFOS (el más común) puede tener una estabilidad térmica más baja en contraste con otros PFAS debido a la presencia de un enlace C-S (10). En general, se considera que los fluoroquímicos conservan sus propiedades en presencia tanto de bajas como altas temperaturas y radiación UV, por lo que pueden usarse en condiciones extremas. Tienen doble naturaleza anfifílica gracias su estructura molecular: un grupo polar soluble en agua (hidrófilo) unido a una cadena alquil insoluble en agua (oleofílica). Sus capacidades hidrofílicas, hidrofóbicas y habilidad para formar iones de diferentes cargas, les confieren características de repeler agua y grasas y capacidad para reducir la tensión superficial (11–13).

Debido a algunas de sus propiedades, como la insolubilidad tanto en solventes orgánicos como agua y la habilidad de repeler grasas y agua, se han usado en recubrimientos resistentes al agua, recubrimientos resistentes a la grasa, anti manchas en textiles, piel y alfombras, en recipientes de papel para alimentos, pulimentos para el suelo, insecticidas, cera para esquís, surfactantes en baños de recubrimiento metálico,

emulsificadores fotográficos, insecticidas, fluidos hidráulicos en aviación y espumas para extinguir fuegos, entre otros (14–17) (Figura 2).

Figura 2. Fuentes de exposición a PFAS.



1.1.2. Origen en el medio ambiente. Políticas regulatorias y paulatina prohibición.

Las PFAS se han detectado a nivel mundial en varios entornos ambientales y en seres vivos, incluyendo los seres humanos, así como en productos alimentarios. Varios trabajos han estudiado las rutas de transporte y distribución de las PFAS: debido a sus características físico-químicas pueden transportarse a largas distancias vía corrientes de agua, aire y deposición de precursores semi-volátiles en el suelo (10,11,18,19), habiéndose detectado en suelo, aire, agua, nieve y polvo doméstico, incluso en localizaciones muy remotas (12,15), y en organismos de todos los niveles de la cadena trófica, teniendo potencial de bioacumularse y biomagnificarse (17,20–22). Los vertidos residuales (emisiones gaseosas, aguas residuales, residuos sólidos) de fábricas que usan PFAS en sus procesos, así como el tratamiento inadecuado de estos vertidos y de

productos que las contienen, constituyen la principal vía de entrada al medio ambiente (23).

Durante las últimas décadas, estas sustancias se han producido en cantidades del orden de toneladas al año en todo el mundo. Por ejemplo, se estima que hubo una producción de entre 3200 y 7300 toneladas de PFAS hasta el año 2002, aunque estas emisiones industriales han ido disminuyendo desde que se inició el “*phase-out*” de algunas de ellas en EE.UU. (24) y Europa (25) (en concreto PFOA y PFOS en 2002), debido a su capacidad de persistencia y bioacumulación (26–29). Además, en el medio ambiente, tal y como se ha comentado más arriba, pueden originarse a partir de compuestos precursores liberados durante la manufactura y uso de productos de consumo que contienen PFAS (26).

En 2009, el PFOS fue incluido en el Anexo B (Restricción)¹ de la Convención de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (conocidos como COP) restringiendo su uso a determinadas aplicaciones como en espuma para extinguir fuegos e industrias fotográfica y aérea (28). En 2019 el PFOA (sus sales y compuestos relacionados) fue incluido en el Anexo A (Eliminación)¹ de dicha convención. En 2021, España publicó las “Enmiendas a los Anexos A y B del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, adoptadas en Ginebra el 10 de mayo de 2019, mediante las decisiones SC-9/4, SC-9/11 y SC-9/12” (30). En 2022 se incluyó el PFHxS, sus sales y compuestos relacionados en el Anexo A del Convenio de Estocolmo (31) y se está valorando una restricción en el Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas (conocido como Reglamento REACH) de la Unión Europea (UE) (32).

En los EE.UU., PFOS y PFOA ya no se fabrican ni se importan, aunque ciertos bienes importados de países donde sí se siguen produciendo pueden contenerlas como impurezas (33). La reducción progresiva voluntaria de la fabricación e importación de

¹ Anexo A – Eliminación: las partes deben tomar medidas para eliminar la producción y uso de las sustancias químicas listadas en el Anexo A. Anexo B – Restricción: las partes deben tomar medidas para restringir la producción y uso de las sustancias químicas listadas en el Anexo B considerando cualquier propósito aceptable y/o excepciones específicas listadas en el Anexo.

ambas sustancias por parte de las principales compañías fabricantes americanas se reguló en el “2010/2015 PFOA Stewardship Program” que se inició en 2006 con el compromiso de conseguir su eliminación de productos y emisiones en 2015, habiendo alcanzado los objetivos todas las empresas participantes, según el último informe de evaluación del año 2015 (34).

En la UE y según su nueva “Estrategia sobre Productos Químicos para la Sostenibilidad hacia un Medio Ambiente Libre de Tóxicos” (25), la estrategia de regulación se centra en una paulatina prohibición de algunas PFAS. Específicamente, en Europa se ha restringido totalmente la fabricación y venta de PFOA desde finales de 2020 (35). Tanto el PFOA como sus sales y sustancias relacionadas están incluidas en el anexo XVII del Reglamento (CE) nº 1907/2006 REACH. Hasta su final prohibición en 2020, estaban restringidas en un significativo número de productos de consumo tales como textiles, ropa de vestir, tintas y dispositivos médicos. El PFOS está regulado y no completamente prohibido: el Reglamento (UE) 2019/1021 Del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de junio de 2019 sobre contaminantes orgánicos persistentes (versión refundida), lo incluye en su Anexo I, parte A, donde detalla exenciones específicas respecto a un uso como intermediario y otras especificaciones (36). Respecto a otras PFAS también estudiadas en la presente tesis, tales como PFHxS y PFNA, ambas están siendo evaluadas para ser incluidas en el reglamento REACH. En el caso de PFNA, hay una propuesta de restricción en curso por parte de Alemania y Suecia y el Comité Científico de la ECHA (Committee for Risk Assessment) ha emitido recientemente su dictamen sobre la propuesta y apoya la restricción. A fecha de septiembre 2024, dicha propuesta sigue bajo valoración (37). A raíz de esta decisión, la Comisión Europea está también trabajando actualmente en una enmienda del Anexo XVII de REACH para restringir el uso de esta sustancia (38). Además, con fecha de enero 2024 se publicó una “Opinion development” por parte de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, siglas en inglés) al respecto (32), con consideraciones a tener en cuenta de forma previa a la adopción de la Restricción por parte de la Comisión Europea. Comentar también que recientemente, la EFSA reevaluó el conocimiento actual sobre la toxicidad de las PFAS y concluyó en una ingesta semanal tolerable acumulada (TWI)

significativamente menor para la suma de PFOS, PFOA, PFHxS y PFNA en comparación con los valores de referencia anteriores basados en datos epidemiológicos (en concreto 4,4 ng/kg pc). En su dictamen, el panel de la EFSA consideró que una proporción considerable de ciudadanos europeos supera el TWI debido a la ingesta de PFAS provenientes de los alimentos y el agua potable (39).

Respecto a otras partes del mundo, por ejemplo, Oriente Medio y Asia, algunos países de esta zona han restringido el uso del PFOS de acuerdo con el Listado en el Convenio de Estocolmo, pero la mayoría de las PFAS siguen sin estar reguladas en esos países (40).

1.1.3. Fuentes y exposición humana.

Las PFAS tienen una gran afinidad por la seroalbúmina y se han detectado en muestras de sangre de seres humanos procedentes de todo el mundo (41,42). Su vida media en seres humanos oscila entre 2,7 y 8,5 años (43,44). Las principales rutas de exposición para la población general son la dieta (alimentos y envoltorios de alimentos) y agua de bebida (45,46). Las concentraciones de PFAS en sangre pueden depender de varios factores, tal y como se describe en el apartado siguiente.

Los cuatro PFAS más comúnmente detectado en estudios de poblaciones de todo el mundo son PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA, siendo el PFOA y el PFOS los dos más frecuentes (47–52). Así ocurre también en el estudio realizado en las cohortes del proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) en el que se basa la presente tesis. En INMA se han detectado PFOS y PFOA en todas las muestras y PFHxS y PFNA en 96% y 99% de las participantes, respectivamente, lo que muestra que en el período 2003-2008 las mujeres embarazadas de la cohorte estuvieron expuestas a PFAS (53,54).

Según EFSA (55), los datos indican que el PFOS se absorbe de forma extensiva en los seres humanos y se distribuye en plasma, hígado, riñón y pulmón y el PFOA, además, en los huesos y ninguno se metaboliza. En el plasma, el PFOS y PFOA se unen mayoritariamente a la albúmina y en menor medida a las globulinas. Tanto la orina como

la bilis son rutas de excreción de PFOS y PFOA, con una tasa de reabsorción biliar del 97% en el caso del PFOS, lo que podría contribuir a su larga vida media en los seres humanos (5,4 años); para el PFOA la excreción biliar fue significativamente mayor que a través de la orina, aunque no contribuye sustancialmente a la eliminación global debido a una alta reabsorción biliar. En esta misma revisión de estudios de la EFSA, se estimó un alto porcentaje de reabsorción tubular renal en humanos (99,94%) debido a la alta afinidad del PFOA por proteínas de transporte como OAT1, OAT3 y URAT1; siendo la vida media en seres humanos estimada en varios estudios es de entre 2 y 4 años. En las mujeres, la leche y los fluidos menstruales son rutas adicionales de eliminación de PFOS y PFOA. La excreción urinaria depende de la composición isomérica de la mezcla presente en sangre y del sexo/edad/función renal de los individuos. El PFOS y el PFOA se han detectado en sangre de cordón umbilical, leche materna y muestras de plasma de infantes alimentados con pecho, indicando que la transferencia materna ocurre tanto antes como después del nacimiento (55). Respecto a los otros dos PFAS estudiados en la presente tesis (PFHxS y PFNA), los estudios son mucho menos numerosos, aunque se conoce que se eliminan a través de la bilis y subsecuentemente, las heces (56).

En este punto es necesario comentar que los isómeros de PFAS (mismo compuesto, pero con diferente estructura química y propiedades) no suelen medirse por separado en estudios en mujeres embarazadas y sus hijos e hijas, principalmente debido a la falta de instrumentos analíticos para la separación y detección de isómeros en la mayoría de los laboratorios (57).

Respecto a las concentraciones de PFAS, las prohibiciones y restricciones en algunas partes del mundo han provocado la paulatina caída de las concentraciones de algunos de ellos (PFOA y PFOS) en los últimos años (58). El estudio de biomonitorización de concentraciones más completo hecho hasta la fecha ha sido realizado en América del Norte. Según analizan Sznajder-Katarzyńska et al. (59) con datos de la encuesta de EE.UU. "NHANES" (National Health and Nutrition Examination Survey) recogidos entre 1999 y 2016 la concentración inicial más alta y el mayor cambio se produjo para el PFOS en ese país, cuya concentración en dicho período cambió de 30,4 µg/L a 4,72 µg/L

debido probablemente al proceso de “phase-out” iniciado en el año 2000 (60). Los niveles de PFOA que encontraron fueron mucho menores que los medidos para PFOS y en 1999-2000 eran de 5,21 µg/L y en 2015-16 de 1,56 µg/L; las concentraciones de PFHxS descendieron ligeramente de 2,13 µg/L a 1,18 µg/L y las de PFNA fueron prácticamente las mismas.

Según una revisión de literatura y teniendo en cuenta los diferentes estudios de concentraciones publicados hasta 2020 (61), la exposición materna e infantil a PFAS, especialmente a PFOS y PFOA, es un problema global, existiendo diferencias significativas en las concentraciones medidas entre países desarrollados y en vía de desarrollo para el PFOA y el PFHxS, pero no para el PFOS. Antes del 2000, la exposición a la mayoría de PFAS presentaba una tendencia creciente y desde entonces, los niveles de PFOS y PFOA han disminuido en la mayoría de los lugares, mientras que los de otros PFAS mostraron diferencias regionales o las tendencias temporales no eran claras.

En la cohorte INMA en muestras recogidas entre 2003 y 2008 en plasma y suero materno durante la semana 12 de embarazo, las concentraciones medianas en ng/mL fueron para PFHxS, 0,79 y 0,84; para PFOS, 6,18 y 6,99; para PFOA: 2,85 y 2,97 y para PFNA, 0,84 y 0,85, respectivamente (74). En suero de sangre de cordón recogida en el nacimiento, las concentraciones medianas fueron para PFHxS, PFOS, PFOA y PFNA 0,40, 1,86, 1,90 y 0,32 ng/mL, respectivamente (49,53).

Como se ha comentado arriba, las PFAS pueden unirse a la albúmina del suero en seres humanos, por lo que son medibles en sangre (42,62). En mujeres embarazadas y neonatos/as, la fracción sanguínea usada para medir la concentración de PFAS (suero o plasma) varía de unos estudios a otros (63), siendo ambas matrices adecuadas para su medición. Así, por ejemplo, se ha reportado en estudios previos una ratio 1:1 entre ambas fracciones tanto en mujeres embarazadas del proyecto INMA (53) como en trabajadores/as expuestos a PFAS en EE.UU. (64). Dicha ratio confirma que ambos compartimentos de sangre materna pueden ser usados como *proxy* de la exposición fetal a PFAS (53) y no influyen en la comparabilidad de diferentes estudios (63).

En lo que respecta a la comparabilidad entre las concentraciones de PFAS en plasma materno y/o suero en el primer trimestre de embarazo con las concentraciones en suero de cordón en el nacimiento, las correlaciones son altas, debido a la larga vida media de estos contaminantes (43,44). Así, por ejemplo, según los resultados obtenidos en el arriba mencionado estudio del proyecto INMA (53), la carga de PFAS en el cuerpo del feto puede ser evaluada usando como *proxy* el plasma o el suero materno recogido en la etapa temprana del embarazo, ya que las correlaciones de Spearman obtenidas fueron altas. Específicamente, entre el plasma materno y el suero: $\rho \geq 0,80$; entre el plasma materno y cordón: $\rho \geq 0,66$; y entre suero materno y muestras de cordón: $\rho \geq 0,67$ (p-valor < 0.001 en todos los casos).

1.1.4. Factores que influyen en la concentración materna de PFAS durante el embarazo.

Las PFAS durante el embarazo se usan como indicador de la exposición prenatal y los factores que influyen en su concentración durante este período descritos en la literatura son (54):

- **Factores sociodemográficos y estilo de vida:**

Aunque no existe un consenso unánime en todos los estudios, sí que parece que los principales determinantes sociodemográficos y de estilos de vida relacionados con las concentraciones maternas de PFAS son la raza, país de origen, paridad, edad y lactancia (54,65). En concreto, las concentraciones maternas de PFAS durante el embarazo se han asociado con la paridad, ya que las PFAS se pueden transferir al feto a través de la placenta, disminuyendo por tanto su concentración maternal con el número de embarazos (52,62,66–71). Con respecto a la edad, con el transcurso del tiempo las mujeres acumulan mayores concentraciones de PFAS, y, por tanto, es habitual encontrar concentraciones más elevadas en mujeres de mayor edad (66,72,73). Y también juega un papel en la disminución de estas sustancias en sangre, el número y duración de lactancias previas, ya que la lactancia es también una ruta de eliminación de PFAS (62,69,71,74).

Publicaciones previas han identificado otros posibles determinantes de los niveles de exposición, pero de forma menos consistente, como el país de nacimiento (mayores niveles en países desarrollados y más bajos en países del sur de América, África y Oriente Medio) (71,75); el nivel educativo, encontrando un mayor nivel de estudios asociado con menor concentración de contaminantes en EE.UU. (62) y Taiwan (70); el hábito de fumar, asociado con mayores concentraciones en mujeres de EE.UU. (62,76); el índice de masa corporal (IMC), asociado positivamente con la concentración de PFAS en sangre en mujeres embarazadas en Noruega (67) y negativamente en Dinamarca (77) y sin asociación en Japón (78), así como los ingresos del hogar, asociados positivamente con la concentración de PFAS (65).

Respecto a los estudios realizados en la cohorte INMA, en 2016 se publicó un estudio sobre los principales determinantes de exposición asociados a estos contaminantes: las mayores concentraciones durante el embarazo estuvieron determinadas principalmente por haber nacido en España (comparadas con las que habían nacido fuera del territorio español), residir en Sabadell y Valencia (comparados con Gipuzkoa), menor duración de lactancias previas y mayor edad (49). En 2023 se publicó un estudio en varios países, en el que se incluyeron las tres cohortes INMA de la presente tesis, así como otras seis cohortes europeas. En dicho estudio, también se encontró una asociación entre mayores niveles de PFAS y mayor edad de las embarazadas. Además, se encontró una asociación con ser primípara y tener mayor nivel educativo con concentraciones más altas de estos contaminantes (79).

- **Dieta:**

La dieta parece ser una de las principales fuentes de exposición a PFAS en la población general (58,80–83). En concreto, la ingesta de pescado fue el principal predictor de las concentraciones de PFAS en hombres y mujeres adultos de Francia (84) y Noruega (80,85), y en mujeres embarazadas (66,86) de diferentes regiones del mundo. En un estudio reciente, cuyo objetivo principal fue analizar las legislaciones de la UE y EEUU y evaluar los niveles de PFAS en peces en relación con los límites de seguridad actuales, se demostró que la mayoría de las concentraciones de PFAS se encontraban

por debajo de los estándares ambientales de la UE y EEUU. Sin embargo, al aplicar los valores recientes de TWI de la UE y EEUU, se descubrió que incluso un consumo limitado de pescado podría superar estos límites (87).

Otras fuentes de exposición a través de la dieta, por ejemplo, la carne roja y las grasas animales, se han asociado positivamente con los niveles de PFAS en sangre en algunos estudios (88), pero no de manera tan sistemática.

El agua de bebida también se ha asociado con un incremento en los niveles de PFAS, especialmente con PFOA, pero la mayoría de estudios se llevaron a cabo cerca de lugares contaminados donde la exposición a PFOA era mayor (89–91).

Respecto a los resultados encontrados en el estudio ya mencionado de determinantes de PFAS en INMA, este reportó una asociación entre mayores niveles de PFAS y consumo de pescado y marisco (92), algo en concordancia con los resultados de la mayoría de los estudios previos. En el estudio realizado varios años después de 9 cohortes europeas (incluyendo las cohortes INMA Gipuzkoa, Sabadell y Valencia), el consumo de pescado y marisco fue el factor de dieta principal para las concentraciones de PFAS encontrado en mujeres embarazadas. En este trabajo, también el consumo de carne y huevos se asociaron con la exposición a PFAS (79).

- **Momento del muestreo y cambios fisiológicos durante el embarazo:**

El momento en que se recoge la muestra de sangre y los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, pueden influir en las concentraciones maternas de PFAS (54). Dichas concentraciones disminuyen durante el embarazo (68,93,94), en parte por un efecto de dilución al incrementarse el volumen de plasma a partir de la semana 12 (95). La albúmina, un marcador de expansión del volumen plasmático, se ha correlacionado fuertemente con los niveles en suero de PFAS (62). A diferencia de otros COP, las PFAS no se acumulan en los lípidos, sino que se unen a las proteínas del suero, particularmente a la albúmina (41,96,97).

La tasa de filtración glomerular (GFR, siglas en inglés), o tasa de fluidos filtrados por los riñones podría ser otro factor que influya en las concentraciones de estos contaminantes en el cuerpo, ya que la GFR es un indicador de la velocidad a la que la madre puede eliminar las sustancias químicas del cuerpo (98). En algunos estudios, la GFR se ha asociado con mayores concentraciones de PFAS en adultos (99), niños/as y adolescentes (100). En mujeres embarazadas noruegas, el coeficiente de la asociación entre PFOA y el peso al nacer se atenuó un 66% después de la inclusión de GFR (creatinina medida durante el segundo trimestre del embarazo) (101). Sin embargo, otros estudios han cuestionado el posible papel confusor de la hemodinámica del embarazo en los estudios de PFAS, especialmente durante el primer trimestre, cuando parece no haber un gran cambio (102).

El estudio de la posible influencia de los cambios fisiológicos arriba mencionados podría reducirse mediante el ajuste de los modelos de regresión por la expansión de volumen del plasma, usando como proxy la albúmina del suero y por la inclusión en los modelos de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), usando como estimador la creatinina del suero (54). Así se ha hecho en estudios anteriores del proyecto INMA, no encontrándose que el ajuste por albúmina o eGFR cambiara los resultados en los estudios de asociación entre PFAS y crecimiento fetal (103,104) o desarrollo neurológico (105). Diferencias en el momento de hacer mediciones de GFR (que se ha reportado aumentar entre un 40% y 50% a lo largo del embarazo, siendo quizás menos importante dicho cambio durante el primer trimestre del embarazo (106)) y/o el método de medición de la GFR, podrían ser razones para las diferencias encontradas entre estudios (107).

1.2. Exposición a PFAS y salud.

1.2.1. Efectos generales en salud.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un disruptor endocrino es “una sustancia o mezcla de sustancias exógenas que alteran las funciones del sistema endocrino y en consecuencia, producen efectos adversos en la salud de un organismo

intacto, o su progenie o (sub)poblaciones"; y un potencial disruptor endocrino es una sustancia o mezcla de sustancias exógenas que poseen propiedades que pueden expresarse y conducir a disrupción endocrina en un organismo intacto, o su progenie o (sub)poblaciones" (17). Numerosos estudios han concluido que las PFAS tienen actividad de disrupción endocrina (108,109).

Como se ha comentado antes, las PFAS son sustancias químicas persistentes que se acumulan en los seres humanos, los animales y el medio ambiente (17,20–22). De los relativamente pocos PFAS bien estudiados hasta la fecha, su capacidad tóxica, dependiendo del compuesto a estudio, está en el rango de moderada a altamente tóxica, particularmente para el desarrollo de los niños/as (110–113).

La Figura 3 resume el conocimiento actual de los impactos sobre la salud de la exposición a PFAS. Esta tesis se centra en el sistema tiroideo y en cómo se podría afectar el mismo por la exposición a estas sustancias químicas, tal y como se comenta en los apartados siguientes.

Respecto a los costos para la sociedad derivados de la exposición al PFAS, estos son elevados, siendo los costes anuales relacionados con la salud entre 52.000 y 84.000 millones de euros en Europa, según un estudio reciente (114). Dicho estudio señala que es probable que estos estén subestimados, ya que solo se incluyó en las estimaciones una gama limitada de efectos sobre la salud (colesterol alto, alteraciones del sistema inmunológico y cáncer) relacionados con la exposición a unos pocos PFAS específicos (114). Además, la contaminación por PFAS también afecta a los ecosistemas y genera costos debido a la necesidad de remediación del suelo y el agua contaminados. Estos gastos son actualmente difíciles de evaluar, ya que se carece de información sobre el número y la extensión de los sitios contaminados con PFAS en Europa y tampoco se tiene suficiente información sobre cómo las PFAS impactan en los ecosistemas (115).

Figura 3. Efectos de la exposición a PFAS.

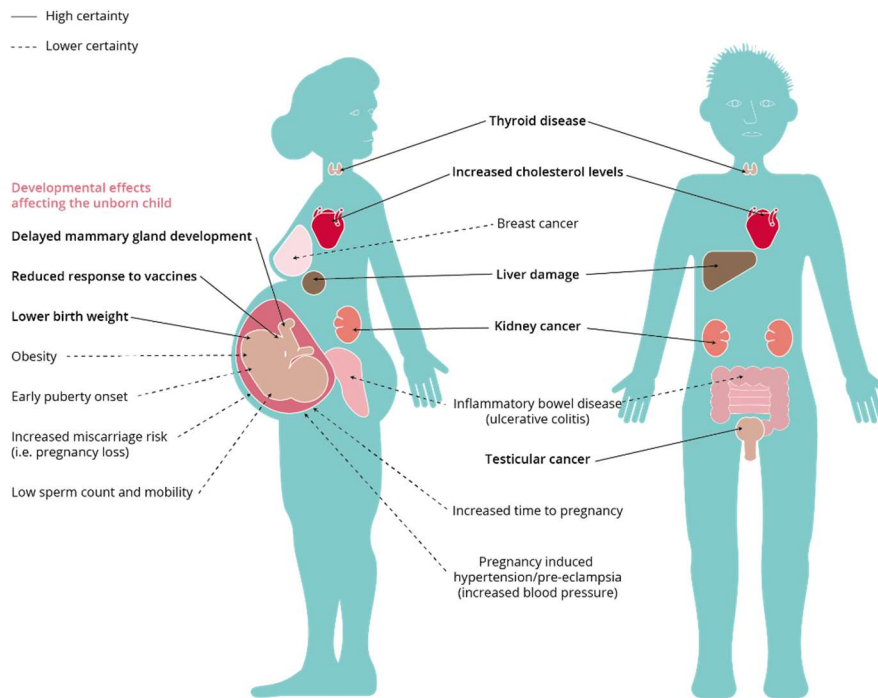


Figura de la Agencia Europea de Medio Ambiente (116) con información de (111,112,117,118).

1.2.2. El sistema tiroideo.

1.2.2.1. La glándula tiroidea.

La glándula tiroidea es una glándula endocrina situada por debajo de la laringe y a ambos lados de la tráquea, cuya unidad básica es el folículo, en cuyo interior se encuentra una sustancia coloide cuyo componente fundamental es la tiroglobulina (Tg). La Tg es la proteína precursora de las hormonas tiroideas (HT); con un elevado peso molecular, contiene más de cien residuos de tirosina, aminoácido que sirve de base para la síntesis de las HT (119).

1.2.2.2. Las hormonas tiroideas.

La tiroidea contiene dos hormonas, la T4 (L-tiroxina o tetrayodotironina) y la T3, (L-triyodotironina). El yodo es un componente indispensable de las HT (65% del peso de la T4 y el 58% de la T3) (120). El yodo ingerido se absorbe en el intestino delgado y es

transportado en el plasma hasta la tiroides, donde es concentrado, oxidado e incorporado en la proteína Tg para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT) y posteriormente T4 y T3: la combinación de dos DIT da lugar a una molécula de T4 y la combinación de una MIT y una DIT origina una de T3. Después de un período variable de almacenamiento en los folículos de la glándula, la Tg se somete a proteólisis y las HT liberadas son secretadas al torrente circulatorio, donde proteínas específicas las transportan a los tejidos diana (120,121).

1.2.2.3. Transporte de hormonas tiroideas.

Una vez liberadas en la sangre, la mayor parte de las HT se combinan con tres proteínas, lo que asegura su almacenaje y una distribución uniforme por los tejidos (122). Las tres proteínas transportadoras son: globulina fijadora de tiroxina (TBG), albúmina y transtirretina. La mayoría de las HT son transportadas en la TBG, mientras que la proporción de hormona libre es inferior al 1% (123). Las hormonas libres de T4 y T3 (indicadas, de aquí en adelante por sus siglas en inglés FT4 y FT3) se mantienen en proporción estable y son biológicamente activas (120,122).

1.2.2.4. Regulación metabólica.

La síntesis de las HT es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. El hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotropina (TRH), que estimula a la hipófisis para que secrete tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH estimula a la tiroides, que incrementa la retención de yodo circulante y la secreción de HT. La retención de yodo varía según su ingesta: mientras que en situación de ingesta suficiente es como mucho de un 10%, en situación de deficiencia crónica, en la que el contenido del tiroides puede disminuir a menos de 20 µg, la retención puede exceder el 80% del yodo en circulación (124–126). Las hormonas T3 y T4 en el torrente sanguíneo ejercen un efecto inhibitor sobre la secreción de TRH y TSH (retroalimentación negativa) (127).

Para la oxidación del yodo en la tiroides y su unión a las tirosinas contenidas en la Tg y también para la unión de dos yodotirosinas vecinas para formar T3 y T4, son necesarias la peroxidasa tiroidea (TPO) y agua oxigenada (H₂O₂). La TSH influye en todas las fases de captación, síntesis y liberación de HT, estimulando también la expresión de

la TPO y la generación de H_2O_2 , además de incrementar la formación de T3 en relación a T4 (120).

1.2.2.5. Metabolismo periférico.

Las HT pueden ser metabolizadas por diferentes vías: glucuronidación, sulfatación y desyodación, siendo esta última la más importante (128) y la responsable de la conversión de T4 a T3. Mientras que la T4 es sintetizada exclusivamente en la glándula tiroidea, la mayoría de la T3 circulante (aproximadamente el 80%) proviene del metabolismo periférico de T4 (129). La T4 se metaboliza a T3 y 3,3'-triyodotironina reversa (rT3) en los tejidos externos mediante desyodación.

El catalizador de estas reacciones son las desyodasas, enzimas que activan o inactivan las HT al quitar un yodo de la molécula. Existen 3 tipos:

- La desyodasa de tipo I (D1) cataliza la eliminación de un átomo de yodo de la T4. Es la única desyodasa que puede hacerlo en el anillo interno, produciendo tanto la forma activa (T3) como, en menor medida, la inactiva (rT3), mediante la desyodación del anillo externo de la T4. La D1 es responsable de la producción de la mayor parte de la T3 circulante y tiene un papel importante en el reciclado del yodo en el organismo. Se expresa principalmente en el hígado y el riñón (130).

- La desyodasa de tipo II (D2), más eficiente que la D1, actúa exclusivamente sobre el anillo externo, tanto de la T4 para formar T3, como de la rT3 para formar 3,3'-diyodotironina (T2). Tanto la rT3 como la T2 son moléculas inactivas. La D2 se expresa en determinados tejidos como la hipófisis, el cerebro, el tejido adiposo pardo y la placenta. Se ha propuesto que actúa como mecanismo homeostático para mantener los niveles de T3 en tejidos específicos en situaciones de desequilibrio, como por ejemplo en la placenta ante una disminución en la disponibilidad de T4 (ej. hipotiroidismo) (123,131). También juega un papel esencial en el desarrollo cerebral del feto (132).

- La desyodasa de tipo III (D3) inactiva las hormonas T3 y T4, degradándolas en T2 y rT3, respectivamente, además de prevenir la activación de la T4, contribuyendo a

la homeostasis de HT. Estas selenoproteínas son especialmente activas en la placenta, el cerebro adulto y en los tejidos fetales, protegiéndolos del exceso de hormona activa (131,133).

1.2.2.6. Funciones.

La proporción de T4 circulante es unas 40 veces superior a la de T3. La T3 es la forma biológicamente activa y la T4 termina convertida en T3 para su uso intracelular. Las HT ejercen la mayoría de sus acciones mediante la interacción con receptores nucleares: la T3 transcribe un gran número de genes, produciendo proteínas para diversas funciones fisiológicas. Algunos de sus funciones son (134):

- Aumento del metabolismo basal, incrementando el consumo de oxígeno y el catabolismo de los macronutrientes para la producción de energía, y aumento de la síntesis proteica.
- Incremento del flujo sanguíneo y la frecuencia cardíaca.
- Crecimiento y desarrollo adecuado de los huesos.
- Desarrollo y funcionamiento de los tejidos adiposos pardo y blanco.
- Efectos sobre la función hepática incluyendo estimulación de enzimas que regulan la lipogénesis y la lipólisis y disminución de las concentraciones de colesterol LDL en suero.
- Regulación de la síntesis y secreción de diversas hormonas pituitarias (somatotropina (GH), TSH, prolactina).
- Aumento de la actividad funcional del cerebro.
- Correcto desarrollo del sistema nervioso central durante la fase fetal y neonatal.

1.2.2.7. Principales enfermedades tiroideas.

- **Hipertiroidismo.**

La glándula tiroides secreta más cantidad de hormonas de las que se necesitan. Aunque pueden sufrir variaciones individuales, los síntomas pueden ser: nerviosismo o

irritabilidad, fatiga, debilidad muscular, problemas para tolerar el calor, problemas para dormir, temblor (generalmente en las manos), latidos cardíacos irregulares o rápidos, deposiciones frecuentes o diarrea, pérdida de peso, cambios de humor, bocio (hinchazón de la glándula que puede deformar el cuello), problemas para respirar o tragar. Además, en mujeres en edad de procrear o embarazadas se ha asociado con problemas de fertilidad; complicaciones en el embarazo como parto prematuro, bajo peso al nacer, presión arterial alta en el embarazo y pérdida del embarazo. En mayores de 60 años, los síntomas pueden ser diferentes: pueden perder el apetito, aislamiento social, etc., lo que puede llevar a confusión con depresión o demencia. Si no se trata puede causar problemas de salud como latido cardíaco irregular que puede provocar coágulos de sangre, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y otros problemas cardíacos; oftalmopatía de Graves (una enfermedad del ojo que puede causar visión doble, sensibilidad a la luz y dolor ocular pudiendo llegar a pérdida de la visión); y adelgazamiento de los huesos y osteoporosis (135).

- **Hipotiroidismo.**

La glándula tiroides no secreta suficientes HT. Los síntomas son: fatiga, aumento de peso, rostro hinchado, problemas para tolerar el frío, dolor articular y muscular, estreñimiento, piel seca, cabello seco y delgado, disminución de la sudoración, períodos menstruales intensos o irregulares, problemas de fertilidad en mujeres, depresión, baja frecuencia cardíaca, bocio. Además, puede provocar colesterol alto y en casos raros, y si no es tratado, puede causar coma mixedematoso. En mujeres embarazadas, se ha relacionado con parto prematuro, presión arterial alta en el embarazo y pérdida del embarazo, además de tener el potencial de retrasar el crecimiento y desarrollo del bebé (136).

1.2.2.8. Relevancia de las hormonas tiroideas maternas durante el embarazo.

1.2.2.8.1. Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral.

Hay una importante relación entre la función tiroidea y la maduración y desarrollo cerebral en los seres humanos (137). Los trastornos temporales en la disponibilidad de HT durante la vida fetal o los primeros años de vida puede conducir a una disminución del nivel de inteligencia en los primeros años de vida (138–140). El desarrollo del sistema nervioso central en el feto y durante la infancia depende en gran medida del mantenimiento de niveles normales de HT (137). Específicamente, durante la vida intrauterina las HT intervienen en la proliferación, migración y diferenciación neuronal, mielinación, plasticidad sináptica, y también pueden producir cambios en la bioquímica del cerebro (141,142).

Las HT maternas son fundamentales durante la primera parte del embarazo, ya que el feto depende por completo de ellas hasta que puede empezar la síntesis por sí mismo a partir de la mitad del periodo gestacional (142,143). Durante la primera mitad del embarazo, las HT cruzan la placenta (142) y están involucradas en los procesos de migración neuronal y proliferación (144), así como en la sinaptogénesis y mielinización (145). Durante este período, los niveles normales de HT son cruciales para el desarrollo del cerebro ya que muchos eventos importantes ocurren antes de la síntesis de HT fetales o al menos, antes de la síntesis de niveles altos de hormonas fetales (146). El cerebro fetal requiere un suministro adecuado de T4 materna en los inicios de la gestación para asegurar la disponibilidad de T4 suficiente para la corteza fetal y de suficiente T3 para la unión a receptores cerebrales de HT. Los resultados de experimentos en ratas apoyan la conclusión de que las HT se requieren para la corticogénesis en una fase muy temprana del embarazo, ya que los cambios en la disponibilidad de HT materna durante las etapas tempranas del desarrollo (equivalente al final del primer y principio del segundo trimestre en humanos) tuvieron un efecto irreversible en la neurogénesis (132). Estudios epidemiológicos muestran que los hijos/as de madres con niveles alterados de HT en el primer trimestre de embarazo puntuaron más bajo en los test de inteligencia o desarrollo cognitivo durante la infancia (138,139,144,147), algo también comprobado en estudios en los que ha participado la

cohorte INMA (147,148). Sin embargo, en otro estudio en el que participó INMA, además de otras 2 cohortes europeas, no se encontró una clara relación entre el trastorno por déficit de atención o hiperactividad (TDAH) y alteraciones en las HT maternas (149).

Después del nacimiento también son esenciales las HT del niño/a ya que algunos de los procesos, como la mielinación, no se completan hasta la adolescencia (108,145). Por tanto, dichas hormonas juegan un papel también importante en el comportamiento y las funciones cognitivas del cerebro joven y adolescente (109). En el caso del proyecto INMA, niveles alterados de TSH al nacimiento (150) o los primeros años de vida (151) se asociaron con peores puntuaciones en test de desarrollo cognitivo durante la infancia.

1.2.2.8.2. Hormonas tiroideas y crecimiento fetal.

Como se ha comentado más arriba, las HT durante el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre, son fundamentales. Además de su importancia en el desarrollo del cerebro, son esenciales para el crecimiento fetal ya que la tiroxina materna contribuye a los tejidos que son HT-dependientes. Además, intervienen en la organogénesis, la maduración del hipotálamo, pituitaria y glándula tiroides y en el desarrollo del esqueleto y la maduración ósea (152).

1.2.2.8.3. Hormonas tiroideas y efectos reproductivos adversos.

Aunque no existe un consenso completamente claro en todos los estudios, recientes trabajos han concluido que mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico tenían un mayor riesgo de abortos, desprendimiento de placenta, ruptura de membranas prematuras y muerte neonatal en comparación con mujeres embarazadas eutiroideas (153,154). También se ha visto un mayor riesgo de ser pequeño/a para la edad gestacional y bajo peso (155) y pretérmino (156) asociado al hipotiroidismo subclínico.

Finalmente, los trastornos de la tiroides en el embarazo se han asociado con otros graves problemas maternos y fetales, tales como preeclampsia, diabetes gestacional, cesárea, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (154) y

presentación de nalgas (157), abortos espontáneos (158,159) y nacimiento pretérmino (160), siendo este último un estudio en el que participó la cohorte INMA.

1.2.2.8.4. Hormonas tiroideas y otros efectos.

También se ha descrito que alteraciones en los niveles de las HT (tanto maternas como infantiles) pueden afectar al desarrollo del sistema pulmonar (161,162), cardiovascular (163) e inmunológico (164).

1.2.2.9. Relación entre exposición a PFAS y hormonas tiroideas en las primeras etapas de la vida.

1.2.2.9.1. Evidencia epidemiológica.

Existe evidencia epidemiológica sobre la posible actividad de disrupción endocrina de las PFAS en el sistema tiroideo durante el embarazo (61,165–168), tema central de la presente tesis doctoral. Como se ha comentado en el apartado 1.2.2.8, es un período de la vida en el que el papel de las HT maternas es crucial para el crecimiento del feto y su desarrollo cerebral.

A pesar de su importancia, el número de estudios sobre este tema en el período prenatal, perinatal e infancia y/o adolescencia no es muy amplio, según confirman revisiones recientes que además señalan que la comparación entre estudios está limitada por el alto grado de heterogeneidad entre ellos en cuanto al momento de muestreo (diferentes semanas de gestación, al nacer o infancia), el ajuste de posibles factores de confusión y enfoque estadístico, entre otros (61,117,165,166).

Respecto a los estudios centrados en la relación entre exposición a PFAS y los diferentes outcomes estudiados de enfermedad tiroidea en el período gestacional, la evidencia existente se ha juzgado como insuficiente para establecer una conclusión clara sobre una posible relación (169), excepto en una revisión publicada en 2017 (63): en esta revisión se concluía con la existencia de una posible asociación entre el PFOS y el hipotiroidismo, especialmente en mujeres y niños/as. Por tanto, sería deseable la realización de una nueva revisión al respecto, que incluyera estudios en mujeres

embarazadas publicados hasta la actualidad. Respecto a la relación entre la exposición prenatal, perinatal o durante la infancia/adolescencia a estos contaminantes y enfermedad tiroidea en neonatos/as, niños/as y adolescentes, la literatura es aún más escasa (170–172) y no se ha realizado una revisión hasta el momento.

Con respecto a los niveles de HT y su asociación con los contaminantes a estudio, una revisión reciente muestra cierta consistencia en una asociación positiva entre algunos PFAS (PFHxS, PFOS) y los niveles de TSH en muestras maternas y una asociación negativa menos consistente, pero posible, para T4 y T3 y PFHxS durante el embarazo (61). Sin embargo, una revisión de la temática más actualizada sería deseable, especialmente incluyendo estudios durante la infancia y/o adolescencia, para los que, hasta donde sabemos, no existe una revisión sistemática publicada hasta la fecha, a excepción de la publicada por la doctoranda en 2017 (63), con parte de los resultados presentados en esta tesis y que será comentada posteriormente.

1.2.2.9.2. Efecto mediador de las hormonas tiroideas en la asociación PFAS vs outcomes.

Uno de los efectos más preocupantes de la posible alteración de las HT debido a la exposición a PFAS es su posible efecto sobre el neurodesarrollo (173). En concreto, estos contaminantes pueden alterar los niveles de HT (61,165) y pequeños cambios en la concentración de HT durante el embarazo o después del parto, puede resultar en una alteración del desarrollo neurocognitivo de niños/as; este desarrollo, que continúa hasta la adolescencia, es crucial, ya que el cerebro no alcanza su desarrollo completo hasta la pubertad (140,173,174).

Respecto a otros efectos, los estudios son muy escasos y los resultados no son concluyentes. Así, por ejemplo, solo un estudio ha investigado hasta la fecha el posible efecto mediador entre la exposición prenatal a PFAS y efectos adversos sobre la antropometría al nacimiento, sin encontrar resultados significativos (175). Los autores comentan que dicho efecto mediador podría no haberse visto en parte por el pequeño tamaño de la muestra, la medición de HT solamente en una ocasión durante el embarazo y al nacimiento (que podría haber introducido algún error de medición debido a

variaciones fisiológicas), la necesidad de medir más tipos de hormonas adipocinas que también juegan un papel importante en el crecimiento y el desarrollo y la posibilidad de que las HT expliquen solo una parte muy pequeña de la asociación PFAS-tamaño al nacer.

1.3. El proyecto INfancia y Medio Ambiente (INMA).

El proyecto INMA (www.proyectoinma.org) es una red de cohortes de nacimiento que comenzó en España en 2003, y que realiza el seguimiento prospectivo de unos 4000 pares de mujeres embarazadas y sus hijos e hijas. En las diferentes cohortes se han seguido primero a las madres embarazadas y después a su descendencia desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Su objetivo principal es el estudio del papel que tienen los contaminantes ambientales del aire, agua y dieta durante el embarazo, infancia y adolescencia en relación al crecimiento y desarrollo de niños y niñas (176,177). Los objetivos específicos del proyecto son:

- Evaluar la exposición a contaminantes ambientales y sus factores asociados en niños/a, adolescentes y sus madres.
- Estudiar el efecto sobre la salud de los factores biológicos, socioeconómicos, ambientales y estilos de vida a lo largo del ciclo vital.
- Evaluar cómo los factores socioeconómicos, genéticos, dietéticos y ambientales pueden modificar los efectos de los contaminantes en la salud durante las primeras etapas de la vida.

Mediante un protocolo estandarizado, las gestantes fueron reclutadas durante el cribado poblacional de malformaciones congénitas en los diferentes hospitales de las áreas de estudio. La población de estudio incluye mujeres embarazadas y sus hijos/as de la población general residente en cada área de estudio. En total componen el proyecto siete regiones (Ribera D´Ebre, Menorca, Granada, Valencia, Asturias, Gipuzkoa

y Sabadell), de las cuales esta tesis se centra en tres (Figura 4): Valencia, Sabadell y Gipuzkoa (los tamaños muestrales al reclutamiento de dichas cohortes son los siguientes: 638, 657 y 855 mujeres, respectivamente).

Los criterios de inclusión de las madres fueron:

- Ser residente en una de las áreas de estudio.
- Tener al menos 16 años de edad.
- Embarazo único.
- No haber seguido ningún programa de reproducción asistida.
- Manifestar deseo de dar a luz en el hospital de referencia.
- No tener problemas de comunicación.

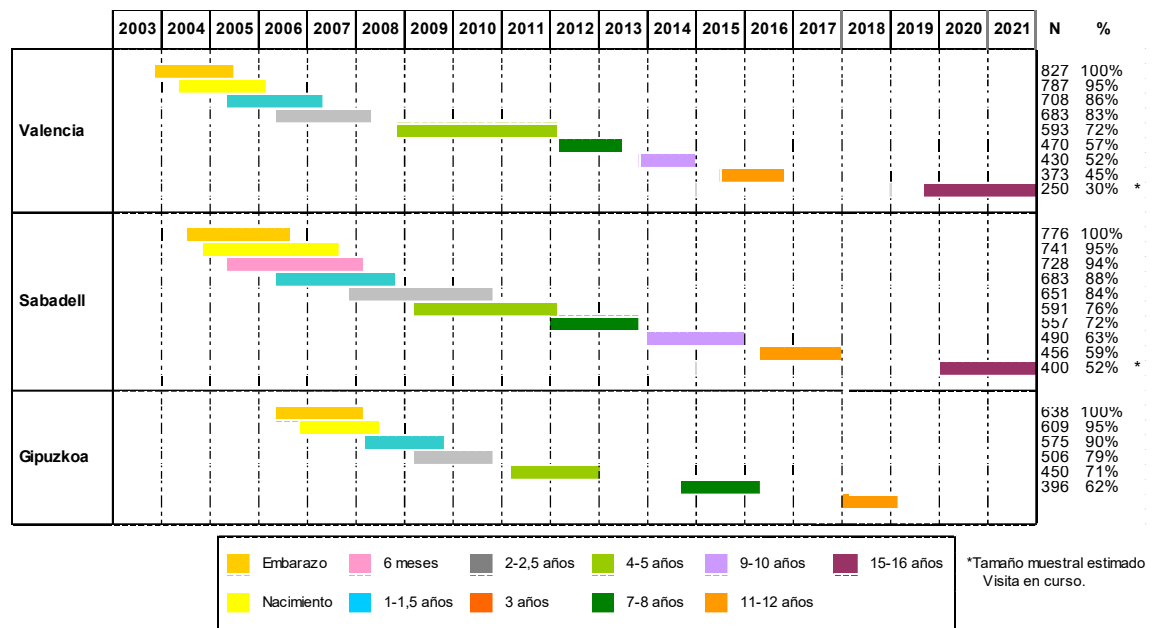
Cada cohorte tuvo un período de reclutamiento diferente (Figura 5). El reclutamiento tuvo lugar durante la primera visita prenatal (10-13 semanas de gestación) en el hospital público principal o centro de salud de cada área de estudio. En Valencia el período de reclutamiento fue desde noviembre de 2003 a junio de 2005. En Sabadell, desde julio 2004 a junio 2006 y en Gipuzkoa desde abril de 2006 a enero de 2008. Del total de las mujeres embarazadas elegibles estuvieron de acuerdo en participar el 54% en Valencia, 60% en Sabadell, y 68% en Gipuzkoa (177,178).

Figura 4. Mapa de la situación geográfica de las cohortes del proyecto INMA, señaladas en azul las que forman parte del trabajo de esta tesis.



Fuente: (179).

Figura 5. Períodos de seguimiento de las cohortes INMA incluidas en esta tesis



En las cohortes de Sabadell y Gipuzkoa se registraron las razones de no participación: 27,6% no quisieron participar, 30,3% adujeron tiempo insuficiente, 9,3% falta de interés y 32,7% no pudieron ser localizadas para la entrevista inicial, después de ser identificadas como elegibles por su médico. En Sabadell, el nivel educativo de las mujeres que rechazaron participar fue menor que el de las participantes, pero no hubo diferencias en la edad. En Valencia, una mayor proporción de mujeres más mayores y de mujeres trabajadoras aceptaron participar. En Gipuzkoa se incluyó una alta proporción de mujeres trabajadoras. Esta información está detallada en el artículo descriptivo sobre la cohorte INMA publicado por Guxens et al. (177).

Desde el parto, se incluyeron sus hijos/as en la cohorte de nacimiento (n= 787, 741 y 609, respectivamente en las cohortes de Valencia, Sabadell y Gipuzkoa) y se han seguido hasta la adolescencia. Se han realizado las siguientes visitas: madres a las semanas 12 y 32 de embarazo y niños/as a la edad de 1, 2, 4-5, 7, 9, 11 años y 15-16 años (Figura 5). La presente tesis se centra en el periodo del embarazo y el nacimiento de niños/as.

La relevancia del Proyecto INMA reside en su carácter longitudinal, al disponer de información de exposición a tóxicos, dieta, y contexto socioeconómico desde el inicio de la vida hasta la adolescencia. Para ello ha utilizado una metodología común, para seguir longitudinalmente a los participantes. Además, ha sido el primer estudio prospectivo de base individual en España que incluye la evaluación de exposición a diversos contaminantes ambientales, tóxicos y salud infantil desde el embarazo que dispone de mediciones ambientales, así como de dosis interna de los contaminantes más prevalentes y de nutrientes relevantes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. Hipótesis.

La exposición durante el embarazo a PFAS está relacionada con alteraciones de la función tiroidea materna durante la gestación y en sus hijos/as al nacimiento.

2.2. Objetivos.

Objetivo general

Evaluar la relación entre exposición a PFAS y la función tiroidea durante el embarazo y al nacimiento en participantes del Proyecto INMA.

Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica en relación a la exposición a PFAS y la función tiroidea durante el embarazo, nacimiento, infancia y adolescencia.
2. Describir los niveles de PFAS en suero materno de semana 12 de embarazo en las cohortes INMA de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.
3. Estudiar los niveles de HT en el primer trimestre de gestación y en neonatos/as en las cohortes INMA.
4. Analizar la asociación entre exposición prenatal a PFAS y HT en mujeres embarazadas en las cohortes INMA.
5. Analizar la asociación entre PFAS prenatales y HT en niños y niñas recién nacidos/as en las cohortes INMA.
6. Controlar la confusión por consumo de sal yodada, suplementos con yodo, consumo de yodo en alimentos, eGFR, IMC, compuestos organoclorados, mercurio y fenoles en la relación entre PFAS y HT maternas y neonatales en las cohortes INMA.

7. Evaluar la modificación de efecto de las PFAS en los niveles de las HT neonatales por sexo en las cohortes INMA.
8. Evaluar la forma de la relación entre PFAS y HT, tanto en madres como en neonatos/as en las cohortes INMA.
9. Estudiar el efecto combinado de los 4 PFAS sobre las HT maternas y neonatales en las cohortes INMA.

3. METODOLOGÍA.

3.1. Revisión sistemática de la posible asociación entre la exposición a PFAS y las hormonas tiroideas.

Una revisión sistemática es un resumen claro y estructurado de la información disponible que da respuesta a una pregunta claramente formulada y que usa métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar de forma crítica la investigación relevante y recopilar y analizar datos de los estudios que son incluidos en dicha revisión.

Existen normas para su elaboración y recomendaciones para la forma de presentación de sus resultados, de acuerdo con criterios de calidad desarrollados por grupos internacionales de expertos, como la Declaración PRISMA (acrónimo de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (180). En el diseño y elaboración de esta revisión sistemática se tuvo en consideración la lista de comprobación de dicha Declaración (Anexo I).

3.1.1. Pregunta de búsqueda.

Se realizó una revisión sistemática para identificar los estudios epidemiológicos existentes en los que se evaluaba la posible asociación entre la exposición a PFAS y la función tiroidea en mujeres embarazadas y niños/as hasta 19 años de edad.

3.1.2. Estrategia de búsqueda.

3.1.2.1. Criterios de inclusión en la revisión sistemática.

Se utilizó el marco PICOS (acrónimo de “Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study”) (181) para establecer los criterios de selección de los estudios

incluidos en esta revisión, ya que ofrece un enfoque estructurado para formular preguntas utilizando cinco componentes, de la siguiente manera:

- Participantes (“population”): Mujeres embarazadas y niños/as de hasta 19 años. Los estudios sobre poblaciones generales u ocupacionales también fueron elegibles si los resultados se estratificaron por sexo y en el caso de las mujeres se especificaba si estaban embarazadas o no, o la edad de los niños/as, y solo esos resultados se incluyeron en la revisión.
- Exposiciones (en este caso sustituye a “intervention”): Estudios de medición directa de PFAS en una matriz biológica o estimaciones de exposición indirecta.
- Comparadores (“comparison”): Niveles continuos de PFAS o grupos categorizados según los niveles de PFAS.
- Resultados (“outcomes”): Niveles de HT (TSH, TT3, FT3, T4 y FT4) y disfunción tiroidea.
- Diseño del estudio (“study”): Estudios transversales, de casos y controles y de cohortes.

Se incluyeron en la revisión sistemática aquellas publicaciones que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Investigaciones originales de estudios observacionales llevados a cabo con poblaciones humanas.
2. Publicaciones escritas en idiomas inglés o español.
3. Artículos publicados hasta el 31 de diciembre de 2023.
4. Exposición a PFAS: estudios con medidas de exposición a al menos uno de las cuatro sustancias químicas (PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA) o los términos genéricos PFC, PFAA o PFAS.
5. Efecto en salud: no restringido en la búsqueda. Posteriormente se seleccionaron los artículos que incluyeran estudios de HT y/o enfermedades tiroideas.
6. Población en estudio: mujeres embarazadas y niños/as desde el nacimiento hasta los 19 años de edad.

7. En caso de estudios cuya población en estudio combinaba población infantil y población adulta, se requirió que éstos cuantificasen y mostrasen los resultados separadamente para ambas poblaciones.

3.1.2.2. Fuentes de información.

La búsqueda se realizó en las bases de datos electrónicas PubMed y Embase. Otros estudios relevantes se identificaron en la lectura de la bibliografía de los estudios seleccionados. Además, se miró la base Teseo para identificar posibles tesis doctorales

3.1.2.3. Proceso de búsqueda.

Se desarrolló un protocolo y se realizó una revisión sistemática de acuerdo con los principios generales recomendados en la declaración PRISMA (180).

Se usaron combinaciones de palabras clave y tesauros: “((perfluoroalkyl[All Fields] AND (compounds[All Fields] OR substances[All Fields]) OR PFOS[All Fields] OR PFOA[All Fields] OR PFNA[All Fields] OR PFHxS[All Fields] OR ("perfluorooctane sulfonic acid"[Supplementary Concept] OR "perfluorooctane sulfonic acid"[All Fields]) AND (("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR "fetus"[MeSH Terms] OR ("foetus"[All Fields] OR "fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields]) OR ("foetus"[All Fields] OR "fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields]) OR ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) OR ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields]))). La selección de estos términos se realizó en base a conocimientos previos.

La última búsqueda actualizada se realizó el 31 de diciembre de 2023. Las cadenas de búsqueda utilizadas en esta revisión sistemática se incluyen en el Anexo II.

3.1.2.4. Selección de estudios.

Se revisó el título y resumen de todos los artículos resultantes de la búsqueda bibliográfica y se excluyeron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos. Para los artículos restantes, se recuperó el texto completo en

todos los casos usando diferentes medios (bases de datos en la biblioteca universitaria, páginas web de las revistas donde se habían publicado, etc.). Se leyó el contenido completo de estos artículos y se descartaron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. En todos aquellos artículos considerados relevantes para inclusión en esta revisión sistemática, se revisaron las listas de referencias bibliográficas con el fin de identificar otros posibles estudios de interés que cumplieran criterios de inclusión.

3.1.3. Extracción de datos de las publicaciones.

Se revisó sistemáticamente el texto completo de los artículos incluidos. Para la extracción de los datos se siguieron los criterios sugeridos por la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (182). Para cada artículo relevante se identificaron y se extrajeron los siguientes datos:

- Título, autoría, año de publicación, revista de publicación, palabras clave.

- Diseño del estudio, localización, periodos relevantes (reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos), participantes (tamaño del estudio, sexo y edad), criterios de elegibilidad, variables de estudio (exposición, respuesta y variables de ajuste), fuentes de datos o metodología de medición de las variables exposición y del efecto, medidas tomadas para evitar sesgos (ej. cómo se realizaron los emparejamientos de casos y controles).

- Métodos estadísticos.

- Principales resultados (descriptiva de la exposición, descriptiva de la variable respuesta y estimadores de la asociación ajustados por covariables). Si los estudios ofrecían resultados para más de un modelo multivariante, se seleccionó el modelo ajustado por más covariables.

- Fortalezas y debilidades del estudio.

Las dudas se resolvieron por acuerdo entre la doctoranda y las directoras de tesis.

3.1.4. Evaluación de la calidad metodológica

Existen numerosas herramientas para la evaluación de la calidad metodológica y susceptibilidad de sesgos en estudios observacionales. Dichas herramientas han sido identificadas (183) o usadas en revisiones sistemáticas de este tipo de estudios, como la Escala New-Castle Otawa (184), así como algunos instrumentos diseñados específicamente para determinadas revisiones sistemáticas (185).

Sin embargo, no existe una herramienta validada para evaluar la calidad metodológica de los estudios observacionales. Como en algunas revisiones sistemáticas previas (186–188), se evaluó la calidad metodológica de los estudios seleccionados utilizando los nueve elementos incluidos en la sección Métodos de la lista de verificación de declaraciones STROBE (182). La lista de verificación se compone de 22 ítems en 6 secciones (título, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información) (Anexo III). Cada ítem especifica los aspectos que deben incluirse en el estudio y pueden utilizarse para evaluar su calidad. Para esta revisión, se utilizaron los 9 ítems incluidos en la sección de métodos para otorgar una puntuación de la calidad metodológica de cada estudio. Los estudios se clasificaron en calidad baja (0-3 de los 9 ítems), calidad media (4-6 ítems) y calidad alta (7-9 ítems). Se excluyeron de la revisión los estudios con puntuaciones bajas según la lista de verificación STROBE.

3.2. PFAS maternas y hormonas tiroideas maternas y al nacimiento.

3.2.1. Población de estudio.

Tal y como se ha comentado brevemente arriba, el proyecto INMA (INfancia y Medio Ambiente: www.proyectoinma.org) es un estudio de cohortes materno-infantil multicéntrico de base poblacional establecido en diferentes zonas de España, pero siguiendo un protocolo común (177). En este estudio se incluyeron mujeres embarazadas (2003-2008) de tres áreas pertenecientes a las cohortes INMA de Sabadell

(n = 657), Valencia (n = 855) y Gipuzkoa (n = 630), reclutadas en su primera visita rutinaria de atención prenatal en el centro de salud pública u hospital de referencia de cada región (Figura 5). Los criterios de inclusión fueron:

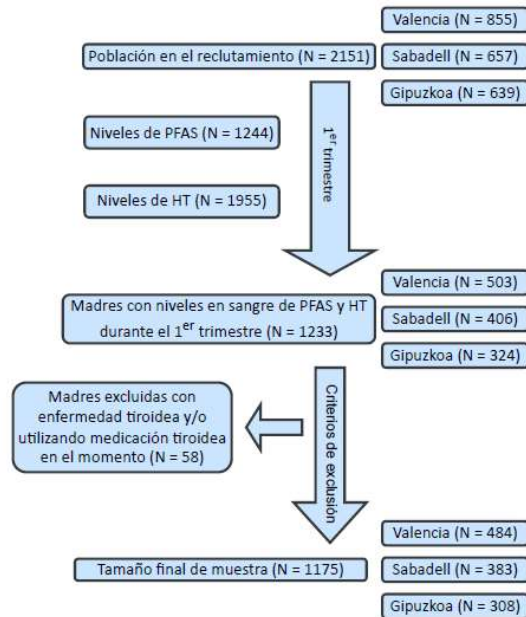
- Edad \geq 16 años.
- Embarazo único.
- Inscripción entre las 10 y 13 semanas de gestación.
- Concepción no asistida.
- Parto programado en el hospital de referencia.
- Sin problemas de comunicación en español o idiomas locales.

Los Comités de Ética Hospitalaria de cada región aprobaron el protocolo de investigación y todas las mujeres dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión (2003-2008).

En esta tesis, **en madres**, se llevaron a cabo dos análisis:

- **Asociación entre niveles de PFAS y HT maternos.** Estudio transversal que incluye a las mujeres embarazadas con niveles de PFAS y HT en sangre durante el primer trimestre de embarazo de las tres cohortes INMA arriba mencionadas (n=1233 mujeres). De este total, se excluyeron a aquellas mujeres que declararon enfermedad tiroidea y/o uso de medicación tiroidea (n=58), dando una población final de 1175 mujeres. En la Figura 6 se puede ver un diagrama de flujo de la población de estudio.

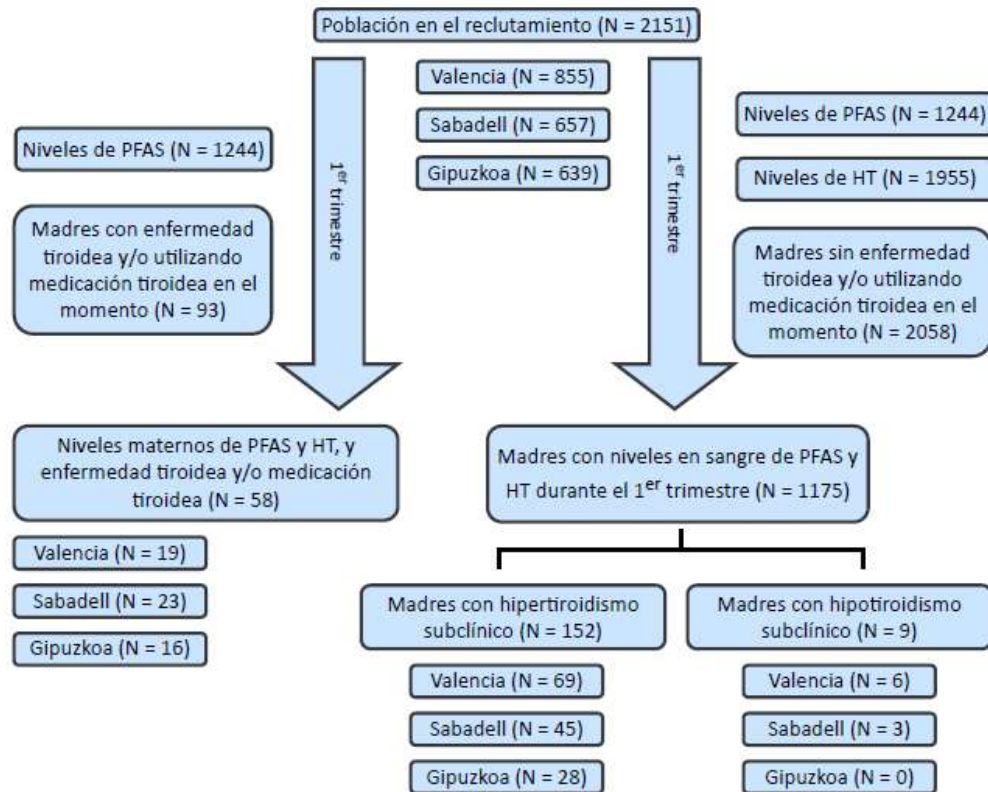
Figura 6. Mujeres incluidas en el estudio transversal de niveles de PFAS y HT. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España)



▪ **Asociación entre niveles de PFAS maternos y patología tiroidea.** Por un lado, se hizo un primer análisis incluyendo a las mujeres que reportaron padecer alguna enfermedad tiroidea (n=58) para estudiar la relación entre los niveles maternos de PFAS y esta condición. Por otro lado, se excluyó a estas mujeres (n=58) del análisis y las restantes (n=1175) fueron divididas en dos grupos según sus niveles de TSH y FT4: hipertiroidismo subclínico (n=152) e hipotiroidismo subclínico (n=9) teniendo en cuenta los niveles de TSH y FT4. En concreto, el hipotiroidismo subclínico fue definido como una concentración de TSH sobre el percentil 97,5 y una concentración dentro del rango normal (percentiles: 2,5-97,5). El hipertiroidismo subclínico se definió como una concentración de TSH por debajo del percentil 2,5 y la FT4 dentro del rango normal (percentiles: 2,5-97,5). En la Figura 7 se observa el diagrama de flujo correspondiente a este estudio. A la izquierda se representa el estudio para aquellas mujeres con

enfermedad tiroidea. A la derecha se incluye la información para mujeres con enfermedad tiroidea subclínica.

Figura 7. Mujeres incluidas en el estudio transversal sobre enfermedad tiroidea procedentes de las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.

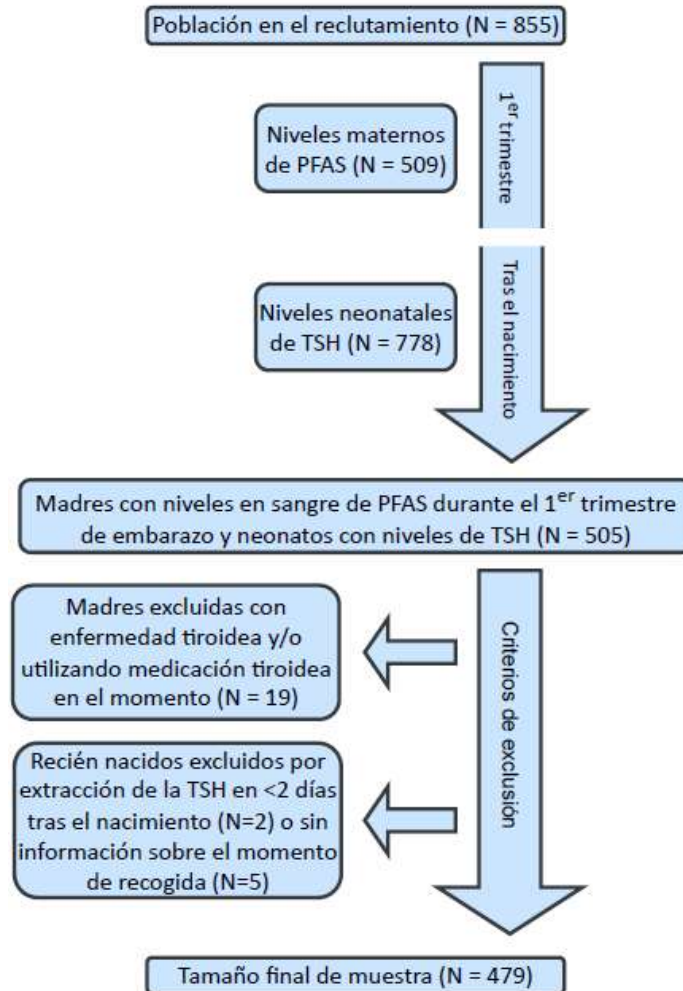


En esta tesis, **en neonatos/as**, se llevó a cabo un análisis:

- **Asociación entre niveles de PFAS maternos y TSH neonatal.** Estudio que incluye mujeres embarazadas y sus hijos/as recién nacidos/as con mediciones de PFAS en sangre materna del primer trimestre de embarazo y niveles de TSH medidos en el talón de los/as neonatos/as de la cohorte INMA-Valencia (n = 479). Del total de la población al reclutamiento (n=855), se excluyeron del estudio aquellos/as infantes de los que no se disponía de niveles de PFAS en sangre materna o de TSH neonatales (n=350), las mujeres que informaron tener una enfermedad tiroidea y/o estar bajo

tratamiento médico tiroideo (n=19) y aquellos/as niños/as cuyos niveles de TSH neonatal fue medida antes de tener 2 días de vida (n=2) o de los que no se disponía de información sobre la fecha de recogida (n=5) (Figura 8).

Figura 8. Mujeres y sus recién nacidos/as incluidos/as en el estudio longitudinal procedentes de la cohorte INMA-Valencia.



Para finalizar, y a modo de resumen, se incluye una tabla (Tabla 1) con las cohortes participantes en cada uno de los análisis que componen la tesis, así como los períodos de estudio, tamaños muestrales, variables de exposición y respuesta.

Tabla 1. Estudios realizados en la presente tesis.

Pob.	Análisis en la tesis	Cohortes participantes	Período de estudio (tamaño muestral)	Variables exposición	Variables respuesta
Madres	1. Asociación entre niveles de PFAS y HT maternos.	Valencia, Sabadell, Gipuzkoa	2004-2008 (n=1175)	PFAS maternas	HT maternas
	2. Asociación entre niveles de PFAS maternos y patología tiroidea.	Valencia, Sabadell, Gipuzkoa	2004-2008 <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad tiroidea (n=58) • Hipertiroidismo subclínico (n=152) • Hipotiroidismo subclínico (n=9) 	PFAS maternas	Patología tiroidea
Neonatos	3. Asociación entre niveles de PFAS maternos y TSH neonatal.	Valencia	2003-2006 (n=479)	PFAS maternas	TSH neonatal

HT: Hormonas tiroideas; n: Tamaño muestral; PFAS: Sustancias perfluoroalquiladas. Pob.: Población. TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

3.2.2. Recogida de muestras biológicas.

Las muestras de sangre materna se recogieron al final del primer trimestre del embarazo (semanas de gestación: media [desviación estándar (DE)] = 12,9 [1,39] semanas) por profesionales capacitados, aplicándose el mismo protocolo en las tres cohortes (177). Las muestras de suero y plasma materno se dividieron en alícuotas en criotubos de 1,5 mL y se almacenaron a -80°C hasta su análisis. Dichas muestras fueron utilizadas para la determinación de PFAS y HT en plasma y suero maternos, respectivamente.

Los niveles de TSH neonatal se midieron en una muestra de sangre tras un pinchazo en el talón del/de la recién nacido/a, la cual fue recogida en un papel de filtro. Esta prueba del talón se realiza de forma rutinaria a todos/as los/las bebés poco después del nacimiento dentro del Programa Nacional de Cribado de Hipotiroidismo. Dicha información se obtuvo del hospital La Fe de Valencia donde nacieron los/as participantes.

3.2.3. Determinación de PFAS maternas.

Los análisis químicos en el plasma materno se llevaron a cabo en el Instituto de Medicina del Trabajo, RWTH (Universidad de Aachen, Alemania) (protocolo descrito en (189,190)). En concreto se analizaron cuatro contaminantes: PFHxS, PFOS, PFOA y PFNA.

3.2.3.1. Sustancias químicas.

Se adquirieron PFHxS y PFOS lineal (L-PFOS; 50 mg/L de MeOH cada uno), así como los estándares internos etiquetados sulfonato de perfluoro-1-hexano de sodio [18O2] y sulfonato de perfluoro-1-[1, 2, 3, 4-13C4] de sodio (50 mg/L de MeOH) de Laboratorios Wellington (Ontario, Canadá). El PFNA, junto con los estándares internos etiquetados [13C9]-perfluorononanoato y [13C8]-perfluorooctanoato (50 mg/L de MeOH cada uno), fueron adquiridos de Isótopos de Cambridge (Tewksbury, MA, EE. UU.). El PFOA al 96% fue adquirido de Sigma-Aldrich (Taufkirchen, Alemania). Finalmente, el acetato de amonio, ácido acético (100%, extra puro), acetonitrilo y agua (todos de grado de cromatografía líquida de alto rendimiento [HPLC]) fueron obtenidos de Merck (Darmstadt, Alemania).

3.2.3.2. Preparación de las muestras.

Se descongelaron las muestras a temperatura ambiente. Para el pretratamiento del plasma materno se transfirieron 250 µL de plasma (o estándar de calibración) a un vial de HPLC de 1,8 mL. Se agregaron 10 µL de la solución de trabajo de los estándares internos (13C8-PFOA y 13C4-PFOS, 250 ng/mL; 13C9-PFNA y 18O2-PFHxS, 50 ng/mL), así como 500 µL de eluyente B (buffer de acetato de amonio 2 mM pH 4 en acetonitrilo), para precipitar las proteínas. El vial se agitó vigorosamente durante 30 segundos y se centrifugó a 1500 g durante 10 minutos. Se transfirieron 300 µL del sobrenadante a un nuevo vial de HPLC de 1,8 mL y también se agregaron 700 µL de eluyente A (buffer de acetato de amonio 2 mM pH 4 en agua).

3.2.3.3. Análisis de las muestras.

Las concentraciones plasmáticas de PFAS se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución con cambio de columna (aparato Agilent 1100 Series HPLC) acoplado a espectrometría de masas en tándem (sistema Sciex API 3000 LC/MS/MS en modo ESI-negativo). El eluyente A consistió en acetato de amonio 2 mM (pH 4) en agua, el eluyente B consistió en acetato de amonio 2 mM (pH 4) en acetonitrilo. Los analitos se enriquecieron y limpiaron de la matriz en una columna de material de acceso restringido (Merck LiChrospher RP-8 ADS, 25 × 4 mm, 25 μM) en condiciones isocráticas de 20% de eluyente B y un flujo constante de 0,3 mL/min. Después de 1,5 minutos, los analitos fueron retrogradados desde la columna y separados en una columna Phenomenex Luna C8(2) (150 × 4,6 mm, 3 μM) utilizando un gradiente que comenzaba en 67% de eluyente B a un flujo constante de 0,3 mL/min. Una lectura cromatográfica duró 25 minutos, incluyendo el lavado y la reequilibración de las columnas.

El límite de cuantificación (LOQ) fue de 0,2 ng/mL para PFHxS, PFOS y PFOA, y de 0,1 ng/mL para PFNA. Los valores por debajo de esos umbrales se establecieron en la mitad del LC correspondiente.

3.2.3.4. Control de calidad.

El suero bovino para calibración y control de calidad fue adquirido de ACILA AG (Mörfelden, Alemania). Se realizó la calibración añadiendo los analitos al suero bovino en un rango de concentración de 1 a 100 ng/mL para PFOA y PFOS, y de 0,1 a 10 ng/mL para PFHxS y PFNA.

El control de calidad se preparó añadiendo los analitos al suero bovino a concentraciones de 4 ng/mL para PFOS y PFOA, así como 0,4 ng/mL para PFHxS y PFNA. La imprecisión entre días (n=42) para la muestra bovina adicionada varió del 6,4% para PFOA (4,0 ng/mL) al 12,6% para PFHxS (0,4 ng/mL). La precisión media en esta muestra varió del 98% (PFOA) al 115% (PFNA). Además, como muestra de control de calidad original, se utilizó una muestra de plasma alicuotada de un hombre alemán de 41 años. En la muestra de plasma humano, la imprecisión entre días varió del 8,7% para PFHxS

(nivel: 0,74 ng/mL) al 11,1% para PFNA (nivel: 0,69 ng/mL). Ambos tipos de muestras de control de calidad (bovina y humana) se incluyeron en cada serie analítica.

Para garantizar la precisión de los resultados, el laboratorio participó con éxito en rondas bianuales para la determinación de PFAS en plasma realizadas en Alemania (www.g-equas.de). El laboratorio también participó con éxito en el programa de QA/QC de HBM4EU y está certificado, entre otros PFAS, para el análisis de PFOA, PFOS, PFHxS y PFNA en suero humano.

3.2.4. Determinación de hormonas tiroideas maternas.

Se midió TSH, TT3 y FT4 como biomarcadores de la función tiroidea en muestras de suero materno al final del primer trimestre gestacional. Las mediciones se realizaron en el Laboratorio de Salud Pública del Gobierno Vasco en Bilbao (España).

3.2.4.1. Análisis de las hormonas tiroideas maternas.

La TSH se midió mediante un ensayo fluoroinmunométrico de fase sólida de dos sitios (DELFA, Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Turku, Finlandia) basado en la técnica de sándwich directo en el que tres anticuerpos monoclonales (derivados de ratones) estaban dirigidos contra determinantes antigénicos separados en la molécula de TSH humana (hTSH). Los estándares, controles y muestras que contenían hTSH reaccionan simultáneamente con anticuerpos monoclonales inmovilizados dirigidos contra la molécula de hTSH y con anticuerpos monoclonales marcados con europio dirigidos contra diferentes sitios antigénicos específicos en la subunidad beta de la proteína. La TT3 se midió mediante un ensayo fluoroinmunométrico de fase sólida basado en la reacción competitiva entre T3 marcado con europio y T3 de muestra por un número limitado de sitios de unión en anticuerpos monoclonales específicos de T3 (derivados de ratones). Finalmente, el FT4 se midió mediante un ensayo fluoroinmunométrico de fase sólida basado en el principio de la retrotitulación y utilizando separación de segundo anticuerpo.

Los coeficientes de variación entre ensayos a concentraciones bajas, medias y altas fueron 3,0, 3,1 y 2,6% para TSH, 7,2, 5,5 y 5,2% para TT3, y 6,1, 4,1 y 4,0% para FT4, respectivamente. Los coeficientes de varianza intraensayo fueron 2.0, 2.1 y 1.7% para TSH, 4.0, 2.5 y 2.5% para TT3, y 3.7, 3.0 y 3.3% para FT4. Los niveles de HT se estandarizaron por semanas de gestación en el momento de la toma de muestras de sangre (160). Los valores de referencia de laboratorio para adultos oscilaron entre 0,63 y 4,19 uU/mL para TSH, 1,30 a 2,5 nmol/L para TT3 y 9,8 a 16,8 pmol/L para FT4.

3.2.4.2. Sensibilidad analítica.

La sensibilidad analítica era mejor que 0,005 uU/mL para TSH, definida como el valor que estaba dos desviaciones estándar (DE) por encima de la media de los valores de medición estándar cero (valor medio + 2 DE). Por el contrario, era mejor que 0,3 nmol/L para TT3 y 2 pmol/L para FT4, al definirla como el valor que estaba 2 DE por debajo de la media de los valores de medición estándar (valor medio - 2 DE).

3.2.4.2.1. Control de calidad.

Los estándares (DELFI, Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Turku, Finlandia) estaban en el rango de 0–100 uU/mL para TSH, 0–10 nmol/L para TT3 y 0–80 pmol/L para FT4. Para asegurar la precisión de los resultados, el laboratorio participó en varias rondas de control de calidad externo organizado por el Instituto de Referencia para el Bioanálisis (Alemania; www.rfb.bio). A lo largo del período de estudio se incluyeron diferentes niveles de controles (Lyphochek; www.bio-rad.com) en cada serie analítica, con todos los resultados dentro del rango aceptable.

3.2.5. Determinación de TSH neonatal.

El método analítico de laboratorio para medir la TSH al nacer se ha descrito anteriormente en los estudios de Barona-Vilar et al., 2008 (191) y López-Espinosa et al., 2010 (192) En resumen, los niveles de TSH neonatal se midieron en una muestra de sangre por punción en el talón recogida en papel de filtro, obtenida de forma rutinaria poco después del nacimiento dentro del Programa nacional de detección de hipotiroidismo. Los valores de TSH se transfirieron automáticamente desde el analizador

(Mult Calc) a la base de datos digitalizada, donde se agregaban a las demás variables de identificación del/de la recién nacido/a. En los/las neonatos/as prematuros, las muestras se recogieron semanalmente en el hospital hasta la edad de término, considerando el valor de TSH neonatal de la última muestra recogida en los análisis de la presente tesis.

La TSH se midió mediante fluoroinmunoensayo sándwich resuelto en el tiempo (AutoDELFIA, Perkin Elmer/Wallac, Turku, Finlandia). El límite de detección (LOD) fue de 0,2 mUI/L. Los coeficientes de varianza entre ensayos fueron de 9%, 9,5% y 6,7% para niveles bajos, medios y altos de TSH, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad fueron del 100% y del 99%, respectivamente.

3.2.6. Otras variables.

3.2.6.1. Variables durante el embarazo.

Durante el embarazo, las mujeres completaron un cuestionario en el primer trimestre de gestación. Los cuestionarios fueron administrados por entrevistadores/as entrenados/as. Estos cuestionarios recogieron información sociodemográfica, ambiental y de estilos de vida referidos a los periodos justo antes y durante el embarazo. Específicamente, se consideraron las variables recogidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables durante el embarazo (estudio INMA) utilizadas en la presente tesis.

Variable	Descripción	Categorías o unidades de medida
Cohorte	Cohorte de las participantes	Valencia Sabadell Gipuzkoa
Edad	Edad de la madre a fecha de su última regla	Años
País de origen	País de nacimiento de la madre	España Extranjera
Situación laboral	Situación laboral de la madre en el embarazo	No trabaja Sí trabaja
Ingesta de alcohol	Ingesta de alcohol en el embarazo	No Sí
Hábito tabáquico	Consumo de tabaco en el embarazo	No Sí
Tabaquismo pasivo	Exposición pasiva a tabaco en el embarazo	No Sí
Nivel educativo	Nivel educativo de la madre	Primario Secundario Universidad
Clase social	Clase social de los padres durante el embarazo	CS I (Alta) CS II (Media) CS III (Baja)
Época de recogida de la muestra de sangre	Estación del año en la que se recogió la muestra de sangre	Invierno Primavera Verano Otoño
Lactancia materna previa	Tiempo acumulado de lactancia materna previa al embarazo actual	No <6 meses ≥6 meses
Actividad física	Intensidad física durante el embarazo medida mediante equivalentes metabólicos (METS)	MET hora/día

CS I: Directivas, personal técnico senior y gerentes comerciales; CS II: Trabajadoras cualificadas no manuales; CS III: Trabajadoras manuales y no cualificadas.

Para realizar diferentes análisis de sensibilidad, también se recogió información sobre la ingesta de yodo, IMC antes del embarazo y varios biomarcadores y contaminantes. En concreto:

- Se midió el yodo urinario prenatal en muestras de orina de semana 12 de embarazo utilizando cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa de iones emparejados con detección electroquímica y un electrodo de trabajo de plata (193). También se recopiló información sobre: el consumo de sal yodada, la ingesta diaria de yodo (tanto de la dieta como de los suplementos) y la ingesta de pescado durante el embarazo (los ítems incluidos en el grupo de pescados se han descrito con anterioridad

(194)). Dicha información se recopiló mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria semicuantitativo de 101 ítems (FFQ) (195,196), el cual fue validado en esta población de mujeres embarazadas y se observó que tenía una buena reproducibilidad para la ingesta de nutrientes y alimentos (195). Las variables de ingesta de yodo de los alimentos, así como del pescado, se ajustaron por la ingesta total de energía utilizando el método residual (196).

- Se calculó el IMC antes del embarazo (kg/m^2).
- Se estimó la eGFR a partir de los niveles de creatinina en plasma medidos mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. Dichos niveles de creatinina se determinaron en muestras de plasma por un método cinético alcalino picrato no compensado (ABX-Pentra 400) (197).

- Además, ciertos contaminantes (los compuestos organoclorados [OC], el mercurio total [Hg], y los fenoles) se habían relacionado anteriormente con alteraciones en la homeostasis de HT en la presente cohorte (192,198–201). Por lo tanto, para los análisis de sensibilidad, también se consideraron las concentraciones de los siguientes contaminantes:

- Niveles de algunos OC en suero materno del primer trimestre (1,1 - dicloro-2,2-bis (4-clorofenil) etileno [4,4 '-DDE], la suma de tres bifenilos policlorados [Σ (PCB)]: PCB-138, -153 y -180], hexaclorobenceno [HCB] y beta-hexaclorociclohexano [b-HCH]), que se analizaron mediante cromatografía de gases con detección de captura de electrones acoplada a un detector de espectrómetro de masas para confirmación. Los modelos que incluían concentraciones de OC se midieron en ng/mL y se ajustaron por los niveles de lípidos séricos totales (202).
- Niveles de Hg total en sangre de cordón, analizados mediante descomposición térmica, amalgamación y espectrometría de absorción atómica. Los niveles se midieron en ng/mL (203).
- Niveles de algunos fenoles durante el embarazo (parabenos, bisfenol A, oxibenzona y triclosan), medidos mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida de ultra alta resolución y espectrometría

de masas. Los fenoles se midieron en ng/mL y se ajustaron por creatinina (201).

La lista completa de las variables utilizadas en los análisis de sensibilidad puede verse en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables del estudio para el análisis de sensibilidad.

Variable	Descripción	Categorías o unidad de medida
Yodo urinario	Yodo en orina durante el embarazo	µg/L
Sal yodada	Ingesta de sal yodada en el embarazo	No Sí
Yodo en comida	Ingesta de yodo a través del consumo de alimentos en el embarazo	µg/día
Ingesta de pescado	Ingesta de pescado en el embarazo	g/día
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada	mL/min/m ²
IMC	Índice de masa corporal medido previo al embarazo	Kg/m ²
4,4'-DDE	Concentración en suero materno de 1,1-dicloro-2,2-bis-(4-clorofenil) etileno en primer trimestre de embarazo	ng/mL
∑ PCB	Suma de las concentraciones en suero materno de PCB-138, -153 y -180 en 1 ^{er} trimestre de embarazo	ng/mL
HCB	Concentración en suero materno de hexaclorobenceno en 1 ^{er} trimestre de embarazo	ng/mL
b-HCH	Concentración en suero materno de beta-hexaclorociclohexano en 1 ^{er} trimestre de embarazo	ng/mL
Hg	Concentración de mercurio en sangre de cordón umbilical	ng/mL
MEPA	Concentración en orina de metilparaben durante el embarazo	ng/mL
ETPA	Concentración en orina de etilparaben durante el embarazo	ng/mL
PRPA	Concentración en orina de propilparaben durante el embarazo	ng/mL
BUPA	Concentración en orina de butilparaben durante el embarazo	ng/mL
BPA	Concentración en orina de bisfenol A durante el embarazo	ng/mL
OXBE	Concentración en orina de oxibenzona durante el embarazo	ng/mL
TRCS	Concentración en orina de triclosan durante el embarazo	ng/mL

4,4'-DDE: 1,1-dicloro-2,2-bis-(4-clorofenil) etileno; b-HCH: beta-hexaclorociclohexano; BPA: Bisfenol A; BUPA: Butilparaben; ETPA: Etilparaben; HCB: Hexaclorobenceno; Hg: Mercurio total; IMC: Índice de masa corporal; MEPA: Metilparaben; OXBE: Oxibenzona; PCB: policlorobifenilos; PRPA: Propilparaben; eGFR: Tasa de filtración glomerular; TRCS: Triclosan.

3.2.6.2. Variables al nacimiento.

Tras el nacimiento de los/as bebés, se recogieron varias características de carácter clínico, teniéndose en cuenta para esta tesis las variables que pueden observarse en la Tabla 4.

Tabla 4. Variables al nacimiento.

Variable	Descripción	Categorías o unidad de medida
Sexo	Sexo del bebé	Niño Niña
Pre-término	Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación	No Sí
Edad gestacional	Duración del embarazo	Semanas
Edad TSH	Edad en el momento de la toma de muestras para el análisis de la TSH neonatal	Días
Peso al nacer	Peso del bebé tras nacer	Gramos
Pequeño para la edad gestacional (PEG)	Peso bajo para la edad gestacional según la tabla de referencia de crecimiento para la edad gestacional por sexo para una población española de referencia (204)	No Sí

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

3.2.7. Análisis estadístico

3.2.7.1. Análisis descriptivo.

Para estudiar las características de la población de estudio, se utilizó la frecuencia (porcentaje) para las variables categóricas y media \pm DE para las variables continuas. Las posibles diferencias entre la población incluida y excluida en el estudio se estudiaron utilizando modelos de regresión logística ajustados por la cohorte a la que pertenecían. Los niveles de PFAS y HT se describieron presentando su mediana y percentiles 25 y 75. La correlación entre las cuatro PFAS entre sí, las HT entre ellas, los PFAS o HT y la eGFR entre sí se exploraron mediante correlaciones parciales de Pearson ajustando por cohorte. Previo a su análisis, las PFAS y las HT se transformaron utilizando el logaritmo en base 2 debido a que la distribución que seguían estas variables estaba sesgada por la derecha. Además, los niveles de HT se estandarizaron según las semanas de gestación en el momento de la toma de muestras de sangre (160).

3.2.7.2. Análisis multivariante entre niveles de hormonas tiroideas y PFAS.

Se construyeron modelos de regresión lineal multivariante para examinar la asociación entre concentraciones de PFAS en madres y los niveles maternos de HT o TSH neonatal. Para ello se utilizó un procedimiento de 2 pasos: Primero, y con el objetivo de mitigar el sobreajuste potencial, para cada variable respuesta (TSH, TT3 y FT4 maternas y TSH neonatal), se ajustaron modelos univariados utilizando las covariables relacionadas del grupo descrito en las Tablas 2 (para el caso de los análisis en madres y neonatos/as) y 4 (para los análisis en recién nacidos/as). Solo las covariables candidatas con un valor $p < 0,20$ en la prueba de razón de verosimilitud (LRT) se consideraron para los modelos multivariados, con la excepción de la variable cohorte, edad materna y país de nacimiento, que se incluyeron en todos los modelos independientemente de su significación estadística, ya que estaban fuertemente asociados con las concentraciones de PFAS, según estudios anteriores realizados en la cohorte INMA (205). En segundo lugar, siguiendo un procedimiento de eliminación hacia atrás, solo se mantuvieron en el modelo multivariado aquellas variables con un p -valor $< 0,10$ en la prueba de verosimilitud (LRT), lo que resultó en diferentes modelos para cada variable respuesta.

Una vez realizados los dos pasos anteriores, y con el fin de detectar posibles factores de confusión, se probaron las covariables relacionadas con las PFAS mediante modelos univariados (valor de $p < 0,20$). Luego, todos los modelos también se ajustaron por estas variables, si su inclusión en los modelos finales para cualquiera de las PFAS modificaba significativamente la estimación de la exposición (valor de $p < 0,05$). Finalmente, también se evaluó la homocedasticidad y la normalidad de los residuos de regresión para los modelos lineales, excluyendo los casos identificados como valores atípicos extremos (residuos studentizados ≥ 4) u observaciones muy influyentes (distancia de Cook $> 0,5$).

También se exploró la forma de la relación entre PFAS y los niveles de HT (maternos o neonatales) mediante Modelos Aditivos Generalizados o GAM por sus siglas en inglés, ajustados con las variables seleccionadas previamente en los modelos multivariantes. Los GAM fueron presentados por primera vez por Hastie y Tibshirani (206) con el objetivo principal de modelar efectos de covariables no lineales. Específicamente, los GAM incorporan formas no lineales de los predictores mediante el uso de funciones no paramétricas. En este estudio, la función de suavizado utilizada se construyó utilizando *cubic smoothing splines* (207). El nº de grados de libertad adecuado para cada modelo se seleccionó en base al criterio de información de Akaike (AIC). Los modelos lineales y no lineales se compararon en función del AIC.

Además, se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados obtenidos en los modelos multivariados entre los niveles de PFAS y HT. Para cada una de las variables que se describen más abajo, se estudió el efecto que tenía su inclusión en los modelos principales sobre el coeficiente de las concentraciones de cada PFAS.

En concreto:

- Primero, se incluyó alternativamente el yodo urinario, la ingesta diaria de sal, el yodo de la dieta (es decir, yodo alimentario) y de los suplementos, ya que la ingesta adecuada de yodo durante el embarazo es esencial para la síntesis de HT maternas (208).

- Segundo, se estudió el efecto de la ingesta de pescado ajustada por energía debido a su relación con la exposición a las PFAS en esta cohorte (205), y además porque es una fuente importante de yodo, interfiriendo así en la síntesis de HT (208).
- Tercero, se incluyó la eGFR, ya que se plantea la hipótesis de que la asociación entre las PFAS y los resultados podría confundirse con la eGFR materna (107).
- Cuarto, se estudió el posible efecto del IMC previo al embarazo al análisis principal, ya que el exceso de adiposidad se ha relacionado tanto con la alteración de la función tiroidea (209), así como con las PFAS (210).
- Quinto, se agregó alternativamente la concentración de diferentes contaminantes ambientales (OC [ajustados por lípidos], Hg y fenoles; todos transformados usando log en base 2), ya que la exposición a estos contaminantes al comienzo de la gestación se había asociado previamente con HT durante el embarazo y/o al nacer en la cohorte INMA (192,198–201).
- Finalmente, se estudió el posible efecto mezcla de dos maneras. En primer lugar, cada modelo para un contaminante, se ajustó por los otros tres PFAS. En segundo lugar, se estudió el efecto mezcla de las 4 PFAS de manera conjunta mediante la Regresión de Máquina de Kernel Bayesiana (BKMR por sus siglas en inglés) (211) utilizando el paquete 'bkmr' (<https://cran.r-project.org/web/packages/bkmr/index.html>) en R. Se trata de un novedoso enfoque de modelado semiparamétrico para capturar de manera flexible el efecto conjunto de los componentes de la mezcla (los 4 PFAS tratados en esta tesis), permitiendo interacciones potenciales y efectos no lineales. Como modelo estadístico, BKMR ofrece dos ventajas atractivas en comparación con los enfoques puramente paramétricos o no paramétricos hasta la fecha usados. En primer lugar, maneja el efecto conjunto de múltiples contaminantes utilizando un modelo de regresión de máquina de kernel, capturando así la curva dosis-respuesta conjunta potencialmente compleja y no lineal de múltiples exposiciones mientras mantiene un buen poder estadístico. En segundo lugar, permite desentrañar el efecto conjunto de la mezcla de contaminantes en sus componentes de

efecto principal y de efecto interactivo, teniendo en cuenta adecuadamente la incertidumbre del modelo (211). Como resultado, para el propósito de estudiar el efecto en la salud de la mezcla de PFAS, BKMR permite investigar el efecto conjunto de la mezcla en su totalidad. Esto puede proporcionar una visión integral de la estructura estadística subyacente a los efectos de múltiples contaminantes.

Todas estas variables se incluyeron en el modelo principal (casos completos), pero debido al alto número de datos perdidos en algunas de las variables utilizadas para el análisis de sensibilidad, se empleó un método de imputación múltiple con ecuaciones encadenadas incorporado en la librería *mice* (212). De esta forma, se generaron 50 bases de datos y se combinaron las estimaciones obtenidas utilizando las reglas de imputación múltiple de Rubin: se agruparon las 50 estimaciones y se generó un estadístico a partir del cual se extrajo la estimación para cada dato faltante. La media del estadístico se calculó a partir de la media de las imputaciones, mientras que su varianza se calculó combinando la varianza de las imputaciones (213). Por lo tanto, en el análisis de sensibilidad se incluyó en el modelo principal (casos completos) tanto las variables arriba mencionadas sin imputar (nombradas como “variable_cc”) como las variables imputadas (nombradas como “variable_imp”).

3.2.7.3. Análisis multivariante entre enfermedad tiroidea materna y PFAS.

Por otro lado, se analizó la relación entre los niveles maternos de PFAS y que las madres reportasen padecer una enfermedad tiroidea. A su vez, se utilizaron los niveles maternos de HT para estudiar la posibilidad de que las madres padeciesen hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínicos utilizando la clasificación explicada en el apartado 3.2 (en resumen, el hipotiroidismo subclínico se definió por una TSH superior al percentil 97,5, con niveles normales de FT4. El hipertiroidismo subclínico, por una TSH inferior al percentil 2,5, también con FT4 en rango normal). Ambos análisis se realizaron mediante regresión logística, utilizando el mismo procedimiento de selección explicado

anteriormente para los modelos entre las PFAS maternas y los niveles de HT maternos y TSH neonatal.

3.2.7.4. Representación del análisis y paquete estadístico.

Para representar los resultados de los análisis de regresión multivariante lineal, los coeficientes se expresaron como el porcentaje de cambio en las HT asociados a duplicar la dosis de la variable de exposición, junto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para el caso de los análisis de regresión multivariante logística se presentan las odds ratio (OR) asociados a duplicar la dosis de PFAS y su IC al 95%. Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas si su valor de p era $< 0,05$ o marginalmente significativas en el caso de que el valor fuera $< 0,10$.

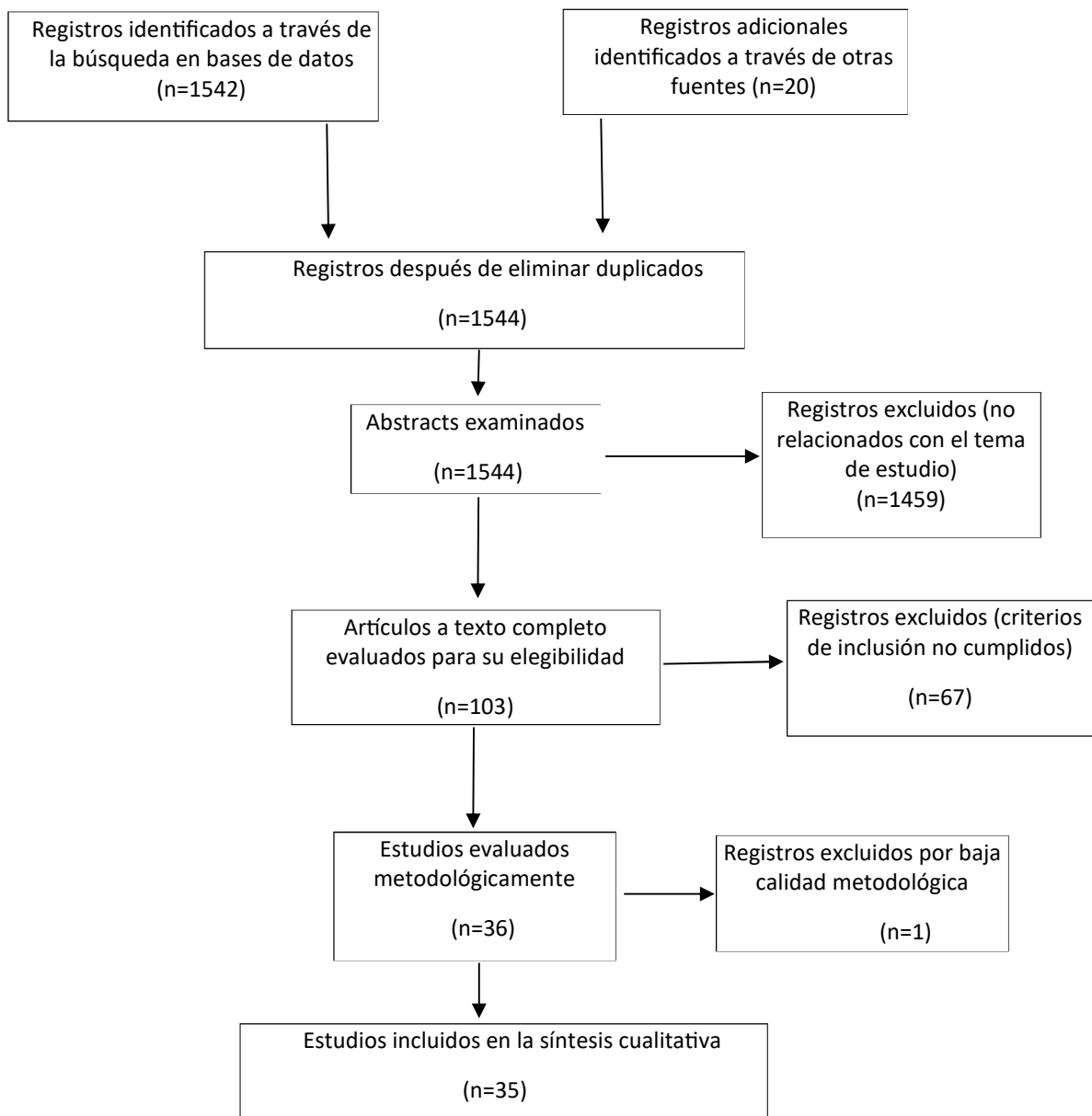
Para concluir, todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R, versión 4.3.2 (214).

4. RESULTADOS.

4.1. Revisión bibliográfica.

La búsqueda realizada en las bases de datos identificó 1542 artículos y se encontraron otros 20 estudios en búsquedas adicionales por medio de otras fuentes. Se excluyeron un total de 1459 artículos en la etapa de revisión de título y resumen, por no estar relacionados con el tema de esta tesis o bien ser duplicados, por lo que quedaron 103 artículos para el examen de texto completo. De éstos, 67 fueron excluidos posteriormente porque no cumplieron con los criterios de inclusión. Por lo tanto, en conjunto, se identificaron 36 artículos elegibles de las búsquedas (Figura 9). Se excluyó uno de ellos (78), por ser un estudio muy preliminar y bastante descriptivo sobre la asociación entre PFAS y HT y el cual logró una puntuación de calidad baja según la lista de verificación STROBE. Todos los estudios incluidos (n= 35) obtuvieron una puntuación media o alta en su calidad metodológica según dicha lista de verificación (Tabla 5).

Figura 9. Diagrama de flujo PRISMA.



4.1.1. Población de estudio.

En la Tabla 5 se describe el diseño de los diferentes estudios, la ubicación y población a estudiar, las matrices (y momento de recogida) donde se analizaron las PFAS y HT, las variables de ajuste y el tipo de análisis, los cuales pueden tener un peso importante a la hora de generar diferencias entre estudios en cuanto a sus resultados.

De los 35 artículos encontrados, 11 estudiaron solo mujeres embarazadas, 16 mujeres embarazadas y sus hijos/as (neonatos/as, niños/as y adolescentes) y 7 solo población infantil y/o adolescente. Los tamaños poblacionales variaron entre los 44 (215) hasta los 10.725 (170) participantes. Si se clasifican los estudios según el tamaño muestral por las siguientes categorías: bajo (≤ 150), medio (150-500) y alto (> 500), la mayoría de los estudios tenían un tamaño poblacional medio (18 estudios), con 12 estudios de tamaño poblacional alto y 5 bajo (Tabla 5), con tasas de participación, cuando se proporcionaron (170–172, 216–221), de entre 7,6 y 95% (dato no mostrado en tabla).

En cuanto a la localización geográfica de los estudios, se realizaron en Asia ($n=13$), Europa ($n=13$) y América del Norte ($n=9$). El diseño de los estudios fue transversal ($n=7$), de casos y controles ($n=2$) o de cohortes ($n=10$ cohortes transversales y 16 cohortes longitudinales). Respecto a la población de la muestra, la mayoría ($n=29$) eran estudios centrados en mujeres embarazadas, niños/as y/o adolescentes de población general, pero hubo 6 estudios con ciertas particularidades. En concreto, estos 6 estudios incluyeron mujeres con o sin hipotiroxinemia (222), adolescentes y población adulta joven con análisis de orina anormal (172), población con alta exposición debido al agua de bebida (223), residentes cerca de una industria productora de PFAS (170), participantes con alto consumo de ballena piloto, y, por tanto, con una exposición potencialmente alta a PFAS (175) y población procedente de 4 comunidades de las Primeras Naciones en Quebec (224).

4.1.2. PFAS.

4.1.2.1. Matriz.

Veintidós de los 35 estudios utilizaron suero para el análisis de contaminantes (14 en embarazadas, 6 en cordón [3 de ellos también utilizaron medidas séricas maternas]

y 6 en niños/as y/o adolescentes). El resto utilizaron plasma (n=12, 8 en embarazadas, 2 en cordón y 2 en niños/as y/o adolescentes) o niveles séricos modelados en útero (n=1), además, este último, usó niveles séricos en niños/as.

4.1.2.2. Momento del muestreo y análisis.

Durante el embarazo, un total de 14 estudios determinaron las concentraciones de PFAS en el primer y/o segundo trimestre de gestación (semanas: 5-26), de estos, 2 y 6 se centraron en el primer y segundo trimestre de embarazo, respectivamente, mientras que el resto, recogieron muestras entre el primer y segundo trimestre (n=6). Además, 3 estudios analizaron niveles de PFAS entre el segundo y tercer trimestre (semanas: 16 a posparto), 4 estudios solo en el tercer trimestre (semanas: 28 a 42) y 1 de los que lo analizó en el tercer trimestre, además también lo midió en el cordón umbilical. Finalmente, otro utilizó concentraciones séricas maternas modeladas durante el primer trimestre del embarazo (además de mediciones séricas en niños/as y adolescentes) y uno no especificó el momento de recogida de muestras durante la gestación (Tabla 5).

Respecto a los que analizaron PFAS al parto, 5 estudios las midieron solo en cordón umbilical. En cuanto a estudios con análisis de contaminantes en niños y niñas, 7 midieron concentraciones de PFAS solo en ellos/as, siendo las edades de los/as participantes entre los 1-19 años de edad (Tabla 5).

En todos los estudios, las PFAS se midieron mediante cromatografía líquida de separación acoplada a espectrometría de masas (LC/MS). Los rangos de los LOD y/o LOQ fueron: 0,01-0,2, 0,0-0,2, 0,01-0,2 y 0,01-0,1 ng/mL, para PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA, respectivamente (datos no mostrados en tabla).

4.1.2.3. Concentraciones.

En todos los estudios se midieron el PFOA y el PFOS, mientras que el PFHxS se determinaron en 29 estudios y el PFNA en 30. Respecto a las concentraciones en mujeres embarazadas, el PFOS es el que presenta mayores niveles medidos en todas las gestantes (rango mediano: 4,09-23,9 ng/mL; rango media geométrica: 2,37-20,86 ng/mL), con un total de 14 estudios en los que se superaban los 10 ng/mL. Los niveles de PFOA fueron más altos en la población que vivía en las proximidades de una planta de fabricación de teflón (mediana sérica modelada en suero uterino: 11,5 ng/mL) (170) en comparación con el resto de las poblaciones (rango mediano: 1,2-19,38 ng/mL; media

geométrica en dos estudios: 2,37 ng/mL). Respecto al PFHxS (rango mediano: 0,24-2,67 ng/mL; media geométrica en dos estudios: 0,55 ng/mL) y PFNA (rango mediano: 0,45-1,80 ng/mL; media geométrica en dos estudios: 0,60 ng/mL), los rangos fueron más similares entre poblaciones de mujeres embarazadas (Tabla 6). Finalmente, el PFOS y el PFOA fueron los más comúnmente detectados (80-100% de las muestras), seguidos del PFNA (62-99%) y PFHxS (78-100%) (datos no mostrados en tabla).

Respecto a las concentraciones medidas en cordón, eran menores que en sangre materna, siendo mayores para el PFOA (rango mediano: 0,68-3,28 ng/mL; media en un artículo: 3,14 ng/mL), seguido del PFOS (rango mediano: 0,16-1,95 ng/mL; media en un artículo: 7,24 ng/mL), PFNA (rango mediano: 0,15-0,40 ng/mL; media en un artículo: 7,55 ng/mL) y PFHxS (rango mediano: 0,09-0,38 ng/mL) (Tabla 7). Respecto a los porcentajes de detección en muestras de cordón, los 4 PFAS se detectan por igual en un rango entre el 85% y el 100% de las muestras (datos no mostrados en tabla).

En niños/as y/o adolescentes, dos estudios presentaban valores más extremos que el resto, ya que la población tuvo una alta exposición mediante el agua de bebida a dos PFAS, en concreto a PFHxS con un rango mediano para PFHxS y PFOS de 130-145 ng/mL en un caso (223) o a PFOA, con una media de 29,3 ng/mL (170). Centrándose en los estudios sin concentraciones extremas, el rango mediano de PFAS fue de 0,36-1,19 ng/mL para PFHxS, 1,6-20,0 ng/mL para PFOS, 0,79-4,39 ng/mL para PFOA y 0,27-15,0 ng/mL para PFNA. Un estudio (172) no dio valores medios, siendo las medias geométricas de PFOA, PFOS y PFNA 2,80, 7,04 y 0,91 ng/mL, respectivamente (Tabla 8). Respecto a los contaminantes más detectados, se encontraba el PFOS (98-100%), seguido del PFOA (61-100%) y el PFNA (42-100%). El PFHxS fue estudiado en menos estudios, siendo su porcentaje de detección entre el 97,67 y el 100% (datos no mostrados en tabla).

4.1.3. Hormonas tiroideas.

4.1.3.1. Matriz sanguínea.

Las HT se midieron en suero, plasma y sangre (24, 7 y 7 estudios, respectivamente, Tabla 5). De las dos primeras, 8 fueron en suero de cordón y 2 en plasma de cordón, 13 en suero materno, 5 en plasma materno y 8 en suero de niños/as

y adolescentes. Respecto a las mediciones en sangre, 5 artículos midieron niveles hormonales en sangre seca tras el pinchazo al nacer (y 3 usaron adicionalmente mediciones maternas).

4.1.3.2. Momento del muestreo y análisis.

En los estudios que se llevaron a cabo durante el embarazo, las HT se midieron mayoritariamente en el primer y/o segundo trimestre (n=14, habiendo 3, 6 y 5 centradas en el primer, primer y segundo y segundo trimestre de embarazo, respectivamente), así como en el tercer trimestre (n=3), entre el segundo y tercer trimestre (n=1) o todo el embarazo (n=1). Además, un estudio no especificó en qué momento se recogió el suero materno (225) y otro midió en el período postparto (1 y 3 días y 6 semanas postparto) (226) (Tablas 5-7).

En el caso de estudios que midieron las hormonas alrededor del nacimiento, las HT se midieron en cordón en 10 ocasiones, 5 en sangre del talón (entre 1,9 y 7 días de edad de media), 1 en sangre del/a neonato/a (entre los 4 y 7 días de edad) (Tabla 5).

En cuanto a los estudios realizados en niños y niñas y/o adolescentes, se midieron las hormonas en suero (n=8) en edades que variaban entre 1 y 19 años de edad (Tabla 5).

Algunos de los estudios arriba mencionados midieron las HT en múltiples ocasiones. Específicamente, en un caso se analizaron las HT dos veces durante el segundo trimestre del embarazo (217), en otros casos se determinaron durante la gestación y en cordón (175,227–229), durante el embarazo y en sangre seca tras el pinchazo en talón de los/las recién nacidos (230–232), en todos los trimestres de gestación y a los 3 meses posparto (233) y en el segundo trimestre de embarazo y a los 3 días y 6 semanas después del parto (226) (Tabla 5).

Todos los estudios utilizaron diferentes tipos de inmunoensayos para determinar los niveles de HT. Veinticinco de los estudios sobre los niveles de HT excluyeron a las participantes que informaron cualquier enfermedad tiroidea y/o estaban tomando medicamentos para la tiroides, así como el estatus desconocido en cuanto al uso de medicación para el tiroides. Las mujeres con otras alteraciones

endocrinas, como la diabetes mellitus, que se sospecha que podrían afectar los niveles de HT, fueron excluidas en dos estudios (217,225). En estos dos casos, se estableció como criterio de inclusión en el estudio que no se padeciera enfermedad metabólica crónica o relacionada con la tiroides (incluyendo diabetes, gota, hipertensión, hiperglucemia, hipertiroidismo e hipotiroidismo). Además, un artículo excluyó a los recién nacidos con hipotiroidismo congénito (234), otro excluyó a mujeres en las que se midieron niveles anormales de HT (235) y otro ajustó modelos para datos sobre problemas de la glándula tiroides y uso de medicamentos para la tiroides (236) (datos no mostrados en tabla).

4.1.3.3. Niveles de hormonas tiroideas.

Los niveles de TSH se evaluaron en 34 estudios, la TT4 en 19, FT4 en 26, TT3 en 15 y FT3 en 15. Teniendo en cuenta el tipo de participante, en madres, TSH, TT4, FT4, TT3, FT3 se midió en 19, 10, 16, 7 y 9 estudios, respectivamente. Siguiendo el mismo orden de HT que para madres, dichos números para el caso de cordón y/o neonato/a fueron de 13, 11, 9, 7 y 7, respectivamente. Y para niños/as y adolescentes de 8, 2, 7, 3 y 3, respectivamente (Tabla 5). En los estudios que los proporcionaron, los niveles medianos de TSH en madres, variaron entre 0,65-3,52 mUI/L, en cordón umbilical entre 2,92-9,44 μ UI/mL, en sangre del talón y/o neonatal hasta los 7 días entre 1,20-2,2 μ UI/mL y en suero infantil y/o de adolescente entre 1,4-2,8 μ UI/mL. Los niveles de TT4 oscilaron en madres entre 127,4 a 145 nmol/L, en suero de cordón umbilical entre 8,4 y 129,7 nmol/L y en muestras de sangre de talón entre 14,7 y 20,2 μ g/dL. Para FT4, en madres oscilaron entre 2,40-15,40 pmol/L, en cordón entre 1,0 y 15,88 pmol/L y en suero infantil entre 0,77 y 22,0 pmol/L. Respecto a TT3, en madres el rango mediano de valores fue de 1,93 nmol/L a 10,7 nmol/L, en muestras de cordón entre 0,03 y 57,4 nmol/L y en suero infantil entre 1,61 y 160,0 nmol/L. Los niveles de FT3 en madres oscilaron entre 3,04 pmol/L y 4,74 pmol/L, en suero de cordón umbilical entre 1,29 y 2,50 pmol/L y en suero infantil entre 0,32 y 9,0 ng/dL (Tablas 6-8).

4.1.4. Análisis de la relación entre PFAS y hormonas tiroideas.

La exposición materna a PFAS y los niveles de HT durante el embarazo fueron estudiados en 19 estudios (Tablas 5-6), la exposición prenatal a PFAS y niveles hormonales en cordón o en neonatos/as en 16 estudios (Tabla 5 y 7) y la exposición a estos contaminantes durante los primeros años de vida y/a adolescencia en 8 estudios (Tablas 5 y 8). Además, la exposición a PFAS y su asociación con enfermedades tiroideas fue estudiada en 8 estudios (n=4 en madres y n=4 en neonatos/as, niños/as y/o adolescentes) (Tablas 5 y 9).

Respecto al tipo de análisis estadístico, la mayoría usaban modelos de regresión lineal múltiple entre las PFAS y las HT (n=25), seguido de modelos mixtos (n=4, cuando se trataba de medidas repetidas de HT), regresión logística entre PFAS y disfunción tiroidea (n=6, algunos de los cuales también usaban modelos de regresión lineal para el estudio de las hormonas en continuo), correlaciones (n=2), modelos lineales generalizados (GLM, n=1), o BKMR, g cuantil o regresión suma ponderada cuantil (WQS) (n=5, algunas veces usada en combinación con la regresión lineal) (Tabla 5). Igualmente, otros estudios analizaron el efecto conjunto de las PFAS incluyendo todos a la vez en los modelos (n=25, datos no mostrados en tablas) y 13 estudios estratificaron los análisis por sexo del bebé, niño/a o adolescente (Tablas 5-8). Finalmente, algunos estudios también comprobaron la linealidad de las relaciones usando GAM o GLM (n=6) o estudiando las PFAS en cuartiles (n=7), terciles (n=2) u otro tipo de percentiles (n=1) (Tabla 5). Respecto a las variables de ajuste, en todos los estudios se ajustaron, al menos uno de los análisis estadísticos realizados, por edad materna, infantil y/o del adolescente. Las otras variables de ajuste presentan una mayor variación entre estudios, siendo algunas de las más comunes el nivel educativo, IMC y tabaquismo (Tabla 5).

A continuación, se describen los principales resultados para cada PFAS.

4.1.4.1. PFHxS y hormonas tiroideas.

Veintinueve artículos analizaron la asociación entre los niveles de PFHxS y HT, 24 centrados en la ventana pre- y perinatal de exposición a este contaminante (Tablas 5, 6 y 7) y 5 en la postnatal (Tablas 5 y 8).

De los 24 estudios que midieron exposición pre- o perinatal a PFHxS, 8 artículos encontraron asociaciones estadísticamente significativas con hormonas maternas (Tabla 6) y 4 estudios con hormonas en cordón umbilical y/o del/de la neonato/a (Tabla 7). Además, de los 5 estudios centrados en medidas postnatales del contaminante y HT, 2 reportaron asociaciones durante la infancia y/o adolescencia (Tabla 8).

De los 8 estudios con exposición prenatal a PFHxS que encontraron asociación con HT maternas (n=7 en poblaciones totales y 1 en subpoblaciones), no se encontró ninguna asociación para TT4 ni TT3. Respecto a los estudios en poblaciones totales y la hormona TSH, se encontraron 5 asociaciones, 3 positivas (220,229,233) y 1 negativa (221). En cuanto a FT4 o FT4I (este último como proxy de la medición de FT4), se encontraron 4 asociaciones, 1 positiva (221), 2 negativas (231,233) y 1 en forma de U (230). En referencia a FT3, se encontró 1 asociación, siendo esta positiva (221). Además, en estudios que utilizaron subpoblaciones, se encontró una asociación positiva con FT3 en el grupo de madres con TA-negativo (228).

De los 4 estudios con exposición pre- o perinatal a PFHxS que encontraron asociación con HT en cordón o neonatal (n=2 en poblaciones totales y n=2 en subpoblaciones), no se encontró ninguna asociación para TSH o FT3. Respecto a los estudios en poblaciones totales y la hormona TT4, se encontraron 2 asociaciones, siendo estas negativas (230,231). En cuanto a los estudios centrados en subpoblaciones en los que se estudió la influencia de los niveles de TPOAb en neonatos/as, en aquellas madres con niveles elevados, se observó una asociación negativa con FT4 (227) y positiva con TT3 (237).

De los 2 estudios centrados en exposición postnatal a PFHxS que encontraron asociaciones con HT durante la infancia y/o adolescencia, ambos se centraron en el estudio de subpoblaciones. Respecto a TSH, se encontró 1 asociación en niños varones, siendo esta positiva (238). En referencia a FT4, se encontró 1 asociación en niñas, siendo

esta positiva (171). Respecto a FT3, se encontró 1 asociación en niñas, siendo esta positiva (238).

4.1.4.2. PFOA y hormonas tiroideas.

Todos los artículos analizaron la asociación con este contaminante, siendo 27 centrados en la exposición pre- o perinatal a este PFOA (Tablas 5, 6 y 7) y 8 en la infancia y/o adolescencia (Tablas 5 y 8).

De los 27 estudios que midieron exposición pre- y perinatal a PFOA, 10 artículos encontraron asociaciones estadísticamente significativas con hormonas maternas (Tabla 6) y 7 estudios con hormonas medidas en cordón umbilical y/o del/de la neonato/a (Tabla 7). Además, de los 8 estudios centrados en medidas postnatales del contaminante y HT, 5 reportaron una asociación durante la infancia y/o adolescencia (Tabla 8).

De los 10 estudios con exposición prenatal a PFOA que encontraron asociación con hormonas maternas (n=9 en poblaciones globales y 1 en subpoblaciones), no se encontró ninguna asociación para TT4 y FT3. Respecto a los estudios en poblaciones totales y la hormona TSH, se encontraron 3 asociaciones, 1 positiva (217) y 2 negativas (231,235). En cuanto a FT4 o FT4I, se encontraron 5 asociaciones, 3 positivas (219,221,239) y 2 negativas (230,231). En referencia a TT3, se encontró 1 asociación, siendo esta negativa (220). En cuanto a subpoblaciones, un estudio (175) estratificó el análisis en función del sexo del feto, obteniendo 2 asociaciones con TSH, 1 en madres embarazadas de fetos de sexo femenino y 1 negativa en madres embarazadas de fetos de sexo masculino y 2 asociaciones con FT4, 1 en madres embarazadas de fetos de sexo femenino y 1 negativa en madres embarazadas de fetos de sexo masculino.

De los 7 estudios centrados en exposición prenatal o perinatal a PFOA que encontraron asociación con HT en cordón o neonatal, 4, 1 y 2 se centraron en poblaciones, subpoblaciones y ambas, respectivamente. Respecto a aquellos centrados en poblaciones totales, para TSH se encontraron 2 asociaciones, 1 positiva (175) y 1 negativa (228); con TT4 se reportó 1 asociación positiva (236); con FT3 se encontraron 2

asociaciones, 1 positiva (240) y 1 negativa (235); y con TT3, se encontró 1 asociación, siendo esta positiva (240). Respecto a aquellos que estudiaron subpoblaciones, se reportaron 1 asociación positiva con TSH en niñas (240) y 1 asociación negativa en niños del grupo AT-negativo (228); respecto a TT4, se encontró 1 asociación negativa en niños (231) y con respecto a FT4 se encontró 1 asociación negativa en niños cuyas madres tenían niveles altos de TPOAb (227).

De los 5 estudios con exposición postnatal a PFOA que reportaron asociación con HT en la infancia y/o adolescencia, se encontró 1 asociación con FT3, siendo esta positiva (238) y las demás se encontraron en subpoblaciones. Respecto a TSH, se encontraron 3 asociaciones, siendo estas negativas, 2 en niñas (170,241) y 1 en niños (171). En referencia a FT4, se encontraron 3 asociaciones, 1 positiva en niños con bajo consumo de yodo (218), 1 positiva en niños (171) y 1 negativa en niñas (238). Respecto a TT4, se encontró 1 asociación en niños, siendo esta positiva (170).

4.1.4.3. PFOS y hormonas tiroideas.

Todos los artículos analizaron la asociación con este contaminante. De los 27 estudios que midieron exposición prenatal a PFOS, 12 artículos encontraron asociaciones estadísticamente significativas con hormonas maternas (Tabla 6), 8 estudios con hormonas medidas en el cordón umbilical o en el/la neonato/a (Tabla 7) y 3 durante la infancia y/o adolescencia (Tabla 8).

De los 27 estudios que midieron exposición pre- y perinatal a PFOS, 12 artículos encontraron asociaciones estadísticamente significativas con hormonas maternas (Tabla 6) y 8 estudios con hormonas medidas en cordón umbilical y/o del/de la neonato/a (Tabla 7). Además, de los 8 artículos que se centraron en la exposición postnatal, 3 reportaron una asociación durante la infancia y/o adolescencia (Tabla 8).

De los 12 estudios con exposición prenatal a PFOS que encontraron asociación con hormonas maternas, 11 y 2 fueron en el total de la población o en subpoblaciones, respectivamente. Respecto a los estudios que consideraron el total de la población, para el caso de TSH se encontraron 7 asociaciones, 5 positivas (216,217,226,232,233) y 2

negativas (235,242). En cuanto a FT4 o FT4I, se encontró 2 asociaciones, siendo estas positivas (219,239). En referencia a TT4 se encontraron 2 asociaciones, 1 positiva (230) y 1 en forma de U invertida (219). Para el caso de FT3, se encontró 1 asociación, la cual fue positiva (228). Con relación a TT3, se encontró 1 asociación, la cual fue negativa (219). Los estudios centrados en subpoblaciones encontraron 3 asociaciones con TSH, 1 positiva con TSH en mujeres embarazadas de fetos de sexo femenino (175), 1 negativa en mujeres embarazadas de fetos de sexo masculino (175) y 1 negativa en mujeres con niveles altos de TPOAb (231). Además, encontraron 2 asociaciones con FT4, 1 positiva en mujeres embarazadas de fetos de sexo femenino (175) y 1 negativa en mujeres embarazadas de fetos de sexo masculino (175). Con respecto a TT4, se encontraron 2 asociaciones, 1 positiva con TSH en mujeres embarazadas de fetos de sexo femenino (175), 1 negativa en mujeres embarazadas de fetos de sexo masculino (175).

De los 8 estudios con exposición pre- o perinatal a PFOS que encontraron asociación con HT en cordón o neonatal (4, 3 y 1 para toda la población, subpoblaciones o ambos, respectivamente), se encontraron 3 asociaciones con TSH en estudios centrados en poblaciones totales, las cuales fueron positivas (175,242,243); para a FT4 o FT4I se reportó 1 asociación, siendo esta positiva (175); para TT4 se encontraron 2 asociaciones, 1 positiva (235) y 1 negativa (215); para FT3 se encontró 1 asociación, la cual fue positiva (235); y para TT3 se encontraron 2 asociaciones, 1 positiva (235) y 1 negativa (215). Los estudios que estudiaron subpoblaciones encontraron 1 asociación positiva con TSH en niños en el grupo de madres con AT-negativo (228); 1 asociación negativa con FT4 en niños de madres con altos niveles de TPOAb (227); y 2 asociaciones negativas con TT4 en niños (231,243).

De los 4 estudios con exposición postnatal a PFOS que encuentran asociación con HT durante la infancia y/o adolescencia, todos estudiaron subpoblaciones y no se encontró ninguna asociación para FT3. Respecto a TSH, se encontró 1 asociación en niños, la cual fue positiva (241). En referencia a FT4, se encontró 1 asociación en niños con bajo consumo de yodo, la cual fue positiva (218). Con respecto a TT4, se encontró 1 asociación en niños, la cual fue positiva (170). En cuanto a TT3, se encontró 1 asociación en niños, la cual fue positiva (171).

4.1.4.4. PFNA y hormonas tiroideas.

Treinta y un artículos analizaron la asociación con este contaminante, siendo 23 centrados en la exposición pre- y perinatal de exposición a este contaminante (Tablas 5, 6 y 7) y 7 en la postnatal (Tablas 5 y 8).

De los 8 artículos que midieron exposición pre- o perinatal a PFNA, 6 artículos encontraron asociaciones estadísticamente significativas con hormonas maternas (Tabla 6) y 9 estudios con hormonas medidas en cordón y/o el/la neonato/a (Tabla 7). Además, de los 8 centrados en medidas postnatales del contaminante y HT, 4 encontraron asociaciones durante la infancia y/o adolescencia (Tabla 8).

De los 9 estudios con exposición prenatal a PFNA que encuentran asociación con HT maternas, 7 estudiaron al total de la población y 2 a subpoblaciones. Respecto a los que estudiaron la TSH en el total de la población, se encontró 1 asociación, siendo esta negativa (235). En cuanto a FT4, se encontraron 3 asociaciones, 2 positivas (219,239) y 1 negativa (229). En referencia a TT4, se encontró 1 asociación, la cual fue negativa (229). Respecto a FT3, se encontraron 2 asociaciones, las cuales fueron positivas (221,228). En cuanto a TT3, se encontró 1 asociación, la cual fue negativa (220). Los estudios que estudiaron subpoblaciones encontraron 2 asociaciones con TSH, ambas en mujeres con niveles elevados de TPOAb, 1 positiva (217) y 1 negativa (231).

De los 7 estudios con exposición pre- o perinatal a PFNA que encontraron asociación con HT en cordón o neonatal, 4 fueron en poblaciones totales y 3 en subpoblaciones. Con respecto a TSH en los primeros, se encontró 1 asociación, siendo esta positiva (175); con FT4 o FT4I se encontró 1 asociación positiva (175); con TT4 se encontró 1 asociación, siendo esta negativa (229); y con TT3 se encontraron 2 asociaciones, las cuales fueron negativas (229,235). Los estudios centrados en subpoblaciones encontraron 3 asociaciones negativas con TSH, 2 en niñas (237,240) y 1 en niños (234); con respecto a TT3 se encontró 1 asociación negativa en niños (240) y con FT3 se encontró 1 asociación negativa en niños (240).

De los 5 estudios centrados en exposición postnatal a PFNA que encuentran asociación con HT durante la infancia y/o adolescencia (n=3 y 3 en poblaciones totales y

subpoblaciones, respectivamente), no se encontró ninguna asociación para FT3, TT3. Respecto a TSH en los estudios en poblaciones totales, se encontró 1 asociación, siendo esta negativa (171). En referencia a FT4, se encontraron 2 asociaciones, las cuales fueron positivas (172,224). Con respecto a los estudios que estudiaron subpoblaciones, se encontraron 2 asociaciones con TSH, 1 positiva en niños (241) y 1 negativa en niñas (171). En referencia a TT3, se encontró 1 asociación en niños, siendo esta positiva (170).

4.1.4.5. Mezclas.

Siete artículos analizaron la asociación entre los niveles de la mezcla a PFAS y HT, 5 centrados en la ventana pre- y perinatal de exposición a la mezcla de contaminantes (Tablas 5, 6 y 7) y 2 en la postnatal (Tablas 5 y 8).

De los 5 estudios que midieron exposición pre- o perinatal a la mezcla de PFAS, 1 artículo encontró asociación estadísticamente significativa con hormonas maternas (Tabla 6) y 2 encontraron asociación con hormonas en cordón umbilical y/o del/de la neonato/a (Tabla 7). Además, de los 2 estudios centrados en medidas postnatales de mezclas de contaminantes y HT, 2 estudios encontraron asociación durante la infancia y/o adolescencia (Tabla 8).

El único estudio que encontró asociación entre exposición a mezclas y HT maternas, fue con TT4 y de manera positiva (230).

Dos estudios encontraron asociaciones entre exposición pre- o perinatal a mezclas y hormonas en cordón o neonatal, dichas asociaciones fueron reportadas para el caso de T3, 1 con TT3 y 1 con FT3 y ambas positivas, siendo más pronunciadas en niños en un caso (240) y en el otro estudio, 1 asociación negativa con TSH (principalmente PFNA), 1 asociación positiva con TT4 (principalmente PFNA y PFOS) y 1 asociación positiva con FT4 (principalmente PFOS) (244).

De los 2 estudios que midieron exposición postnatal a mezclas y encontraron alguna asociación con HT durante la infancia y/o adolescencia, no se encontró ninguna asociación para TT4 o TT3. Respecto a TSH, se encontró 1 asociación (principalmente PFOA), la cual fue positiva (238). En cuanto a FT4, se encontraron 2 asociaciones, 1 positivas en niños con menor consumo de yodo (218) y 1 negativa en niños (238). Referente a FT3, se encontró 1 asociación en niñas, la cual fue positiva (238).

4.1.4.6. Dirección de las asociaciones entre niveles de PFAS y hormonas tiroideas.

Las tablas 6, 7 y 8 muestran un signo positivo o negativo entre paréntesis para mostrar la dirección de la asociación para permitir la evaluación de si hay una tendencia a que las estimaciones del efecto entre los niveles de PFAS y HT vayan en una y otra dirección para todos los estudios.

Al restringirse a los estudios en poblaciones generales para ver la direccionalidad, sin incluir las subpoblaciones arriba comentadas, las asociaciones encontradas para PFAS de manera individual o la mezcla y HT maternas fueron en mayor medida positivas: 22 de las 38 asociaciones encontradas lo fueron. En concreto, hubo 9 relaciones positivas de 15 para TSH y 8 relaciones positivas de 14 para T4 (considerando tanto TT4 como FT4 y FT4I). La relación directa más veces encontrada fue entre TSH y PFOS (n=7), siendo 5 veces positiva. Respecto a la hormona T3 (considerando tanto TT3 como FT3), se encontraron 6 asociaciones positivas y 3 negativas.

Las asociaciones encontradas para exposición pre- y perinatal a PFAS y HT en cordón y/o neonatos/as fueron en mayor medida positivas: 16 de las 25 asociaciones encontradas lo fueron. En concreto, hubo 5 relaciones positivas de 7 para TSH y 6 relaciones positivas de 9 para T4 (considerando tanto TT4 como FT4 y FT4I). La relación directa más veces encontrada fue entre T4 y PFOS (n=5), siendo 4 veces positiva. Respecto a la hormona T3 (considerando tanto TT3 como FT3), no hubo una direccionalidad clara con 2 asociaciones positivas y 1 negativas.

Las asociaciones encontradas para exposición durante infancia y/o adolescencia a PFAS y HT en población general fueron en mayor medida positivas: 4 de 5. Durante la infancia y/o adolescencia, se encontró una dirección consistente de la asociación en FT4 y PFNA (n=3), siendo las 3 veces positiva, y 1 asociación positiva con PFHxS. Se encontró 1 asociación negativa con TSH. Para la hormona T3 en la infancia y/o adolescencia no se encontró asociación en ningún estudio en población general, no siendo posible por tanto explorar direccionalidad.

4.1.5. Análisis de la relación entre PFAS y disfunción tiroidea.

El número de estudios sobre la disfunción tiroidea es bajo (n=8), siendo 3 estudios los que encontraron asociación entre PFOS o PFOA con disfunción tiroidea materna y 4 estudios los que encontraron asociación con disfunción tiroidea en el/la neonato/a, infante y/o adolescente (Tabla 9).

Los estudios que encontraron asociaciones entre exposición a PFAS y disfunciones tiroideas en madres estudiaron niveles de TPOAb e hipotiroidismo. Con respecto a niveles de TPOAb se encontró 1 asociación con PFOA, la cual fue negativa (228); respecto a hipotiroidismo, se encontró 1 asociación positiva con PFOA en el tercer y cuarto cuartil de concentraciones al compararlos con el primero (234) y 2 asociaciones positivas con PFOS, una en el tercer cuartil de concentraciones comparado con el primero (234) y 1 asociación positiva con PFOS en todos los cuartiles comparados con el de concentración más baja (226).

Los estudios que encontraron asociaciones entre exposición a PFAS y disfunciones tiroideas en neonatos/as, infancia y adolescencia, estudiaron hipotiroidismo, niveles de anticuerpos (marcadores de enfermedad autoinmune tiroidea) y enfermedad tiroidea autorreportada. En concreto, aquellos centrados en exposición pre- y perinatal a PFAS y enfermedades tiroideas durante la infancia y/o adolescencia, encontraron asociaciones negativas entre TPOAb y cada uno de los 4 PFAS (1 asociación negativa con PFHxS, 1 asociación negativa con PFOA, 1 asociación negativa con PFOS y 1 asociación negativa con PFNA) (244), y 3 asociaciones en subpoblaciones con TgAb: 1 asociación negativa con PFOA en niños (228), 1 asociación positiva con PFOA en niñas (228) y 1 asociación positiva con PFNA en niñas (228). En aquellos centrados en exposición infantil y/o adolescente a PFAS y enfermedades tiroideas durante estos mismos períodos de vida, se encontró 1 asociación entre hipotiroidismo subclínico con PFOS, la cual fue negativa (171), 1 asociación entre enfermedad tiroidea autorreportada con PFOA, la cual fue positiva (170), y 1 asociación entre hipotiroidismo autorreportada con PFOA, la cual fue positiva (170). Un estudio incluyó adolescentes y adultos jóvenes (241), sin estratificar por edad y, por tanto, los resultados no se incluyeron en esta revisión.

4.1.6. Relación dosis-respuesta.

Los estudios, para investigar la relación entre las PFAS y HT, usaron diferentes enfoques: transformación logarítmica, o no, de las variables de exposición y efecto y categorización de la exposición en percentiles. Específicamente, varios estudios evaluaron una relación lineal entre la exposición a PFAS y cada parámetro tiroideo estudiado, mediante modelos de regresión lineal, transformando previamente las variables de exposición y resultado de distribución no normal mediante logaritmos naturales (170,171,175,218,221,225,228,234,237,238,240,243–245), \log_{10} (232,242), \log_2 (220,223,227,241), \log no especificado (224,241) o sin transformar en el caso de seguir distribuciones normales (217,229). En un caso se realizó un análisis de correlación parcial de Spearman entre las concentraciones de HT y PFAS en suero materno y fetal con y sin ajuste por covariables influyentes (235) (Tabla 5).

Las posibles relaciones no lineales se evaluaron mediante la clasificación de variables de exposición en terciles (218,240), cuartiles (170,172,216,223,226,231,232,234,236,238,239,241,242) u otra división de percentiles (243), o mediante el uso de GAM con *splines* cúbicos (171,220,221,223–225,229,240), modelos lineales generalizados (225,237) o de efectos mixtos (217). En algunos casos se realizaron pruebas de tendencia lineal en los grupos de exposición (172,239). En otro caso se usó el método LOWESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing) para evaluar la linealidad de la asociación entre cada nivel de PFAS y cada indicador de función tiroidea (244). En los estudios con medidas en diferentes momentos a cada participante, se usó un análisis de medidas repetidas utilizando modelos lineales mixtos con un efecto aleatorio para cada participante y ajustado por covariables (171,233) (Tabla 5).

Los estudios ofrecían resultados inconsistentes sobre la relación dosis-respuesta entre la exposición a PFAS y las HT en madres, así como el riesgo de hipotiroidismo materno ya que las asociaciones eran tanto lineales como no lineales, dependiendo del tipo de PFAS y HT estudiada. Específicamente, algunos estudios mostraron que la exposición a niveles más altos de PFOS estuvo asociada con un aumento en TSH en los cuartiles más altos (aunque algunas veces dicha asociación significativa no se encontró con todos los cuartiles) (231–233), mientras que otros encontraron una relación inversa

en función de los cuartiles de exposición (216,242). En medidas repetidas durante el embarazo, se encontró que los niveles de TSH fueron más altos en los cuartiles superiores de exposición a PFOS (226). Respecto a FT4, se encontró una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa a través de los cuartiles de exposición para PFOS, PFOA y PFNA en su asociación con FT4, pero en un solo estudio (231). Con respecto a FT3, el PFOA se asoció con una reducción significativa de los niveles de FT3 en los cuartiles más altos de exposición (231). Algunos estudios que utilizaron GAM no obtuvieron resultados que negaran la linealidad en la asociación entre PFAS y HT (220,225,229), mientras que otros identificaron asociaciones no lineales, como relaciones en forma de U entre PFHxS y TSH (175) o FT4 (221) y PFOS y TT4 (219). Además, en mujeres con anticuerpos tiroideos positivos, se observaron asociaciones entre aumentos en PFNA, PFOA y PFOS con incrementos en TSH y reducciones en FT4 para PFOA (217). Finalmente, en otros estudios se encontraron resultados estadísticamente significativos entre PFOA y PFOS y el riesgo de hipotiroidismo materno, aunque no de forma consistente en los cuartiles (234)(169) (datos no mostrados en Tabla).

Los estudios centrados en los niveles de PFAS medidos en madres o cordón y las hormonas neonatales presentaron resultados mixtos. Se encontraron asociaciones positivas entre PFOS y TSH neonatal en los cuartiles más altos (242,243). Por otro lado, se observaron asociaciones negativas entre PFNA y TSH, especialmente en recién nacidos varones (234,244), y una disminución de TSH al pasar del percentil 25 al 75 de exposición a PFNA (240), con una disminución significativa de TSH en niñas (237). En cuanto a PFOA, se reportó una asociación positiva significativa con TSH en estudios que evaluaron incrementos del percentil 25 al 75 (240), y en otro estudio se observaron incrementos del 40% para PFOA, 53% para PFOS y 23% para PFNA en relación con TSH (175). En cuanto a relaciones no lineales, se encontró una asociación en forma de U entre PFOS y TSH (227). El PFHxS mostró una asociación negativa significativa con TT4 en neonatos varones (175) y también en los niveles más altos de exposición a PFHxS en comparación con los cuartiles más bajos (231). En otro estudio, las niñas en el cuartil más alto de exposición a PFOA mostraron un aumento en TT4 (236), mientras que los niños mostraron niveles más bajos de TT4 en el segundo cuartil de exposición a PFOS y

PFOA en los modelos crudos, aunque estas asociaciones se atenuaron tras el ajuste por diversas variables (236). Además, se encontraron disminuciones significativas de TT4 en el cuartil más alto de exposición a PFOS (243), y asociaciones positivas entre PFOS y TT4 y FT4 (244) (datos no mostrados en Tabla).

En la evaluación dosis-respuesta en los estudios que midieron tanto exposición como efecto en niños/as y adolescentes, en un estudio se encontraron indicios de una posible relación no lineal entre exposición y efecto entre PFOA y TT3 (218). Los demás estudios no encontraron evidencias de relaciones no lineales en el análisis por cuartiles (170,172,223,238) aunque solo un estudio (172) realizó un test de tendencia ($p < 0,05$ en todos los casos). En un estudio se hallaron asociaciones positivas significativas entre el PFOS y el lnTSH y PFOS o PFNA y TT4 al comparar el tercer y/o cuarto cuartil con el primero (170). Otros estudios que categorizan la exposición no encontraron una tendencia clara en la comparación de los terciles o cuartiles de exposición más altos con los más bajos (218,223,238). Tampoco se encontraron relaciones no lineales en los estudios que usaron GAM (171,223,224) ni en el que también realizó un análisis de sensibilidad con PFAS en cuartiles (241) (datos no mostrados en Tabla).

Tabla 5. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición materna, prenatal, infantil y adolescente a PFAS y función tiroidea, (N=35).

Estudio	Diseño	Ubicación (Fecha)	Población (n), edad	PFAS	Matriz de PFAS (Mto. recogida)	HT	Matriz HT	Análisis estadístico	VARIABLES AJUSTADAS	CM
Freire et al., 2023 (218)	C(T)	Granada, España (2017-19)	Niños/as (129), media (DE): 16,2 (0,42) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma adolescente (15-17 años)	TSH FT4 TT3	Suero adolescente (15-17 años)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y HT (TSH ln-transformada). Categorización de PFAS en terciles para examinar asociación no lineal entre PFAS y HT. Cálculo g cuantil para evaluar el efecto combinado de las PFAS sobre las HT.	Edad niño/a, escolaridad materna e ingesta total de pescado.	Alto
Li et al., 2023 (225)	T	Beijing, China (NE)	Embarazadas (123), media (DE): 31 (3,9) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (NE)	TSH FT4	Suero materno (NE)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y HT. Categorización de PFAS en terciles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT. GAM con splines cúbicos restringidos a aquellas asociaciones no lineales.	Edad materna, IMC antes del embarazo, paridad, GPG, colesterol total, triglicéridos, albúmina, TFG.	Alto
Rodríguez-Carrillo et al., 2023 (238)	C(T)	Bélgica, Eslovaquia y España (2017-20)	Niños/as (733), media (DE): 14,96 (0,86) años	PFOA PFOS PFNA	Suero adolescente (14-17 años)	TSH FT4 FT3	Suero adolescente (14-17 años)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y ln(HT). Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT. Cálculo g cuantil para evaluar el efecto de la mezcla de PFAS con HT.	Edad niño/a, estudio de procedencia, sexo, IMC, escolaridad del hogar y nivel de creatinina urinaria.	Alto
Derakhshan et al., 2022 (219)	C(T)	Värmland, Suecia (2007-10)	Embarazadas (2008), media (DE): 30,9 (4,9) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (6-14 semanas)	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Suero materno (6-14 semanas)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y HT o ln(HT) (este solo para TSH). Splines cúbicos restringidos con 3 nudos para aquellas asociaciones no lineales.	Edad materna, IMC, paridad, tabaquismo, nivel educativo, origen étnico, edad gestacional en el momento de la extracción de sangre, TPOAbs y TgAbs.	Alto
Jensen et al., 2022 (239)	C(T)	Odense, Dinamarca (2010-12)	Embarazadas (1.007), media (DE): 30,2 (4,5) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (<16 semanas)	TSH FT4	Sangre materna (<16 semanas)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y ln(HT). Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación dosis-respuesta.	Edad, paridad, nivel educativo.	Alto
Guo et al., 2021 (244)	C(T)	Sheyang, Jiangsu, China (2009-10)	Embarazadas (490), media (DE): 26,3 (5,65) años; neonatos/as(490)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero cordón	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Suero cordón	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y ln(HT). Método LOWESS para evaluar la linealidad de la asociación. Regresión WQS para examinar los efectos conjuntos de las mezclas de PFAS con HT.	Edad materna, educación, IMC antes del embarazo, ingreso anual familiar, edad gestacional al parto, tabaquismo pasivo en el embarazo, sexo del bebé, paridad.	Alto
Li et al., 2021 (223)	CC	Ronneby, Blekinge, Suecia (2014-15)	Niños/as (464), rango: 1-11 y 12-19 años	PFHxS PFOA PFOS	Suero infantil	TSH FT4 FT3	Suero infantil y adolescente	Modelos de regresión lineal múltiple entre log2(PFAS) y log2(HT). Estratificado por edad y sexo. Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT.	Edad niño/a e IMC.	Alto

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	Diseño	Ubicación (Fecha)	Población (n), edad	PFAS	Matriz de PFAS (Mto. recogida)	HT	Matriz HT	Análisis estadístico	Variables ajustadas	CM
Sarzo et al., 2021 (220)	C(T)	España (2003-08)	Embarazadas (919), media (DE): 30,6 (4,18) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (media [DE]: 12,9 [1,39] semanas)	TSH FT4 TT3	Suero materno (media [DE]: 12,9 [1,39] semanas)	Modelos de regresión lineal múltiple entre log2 (PFAS) y log2 (HT) (estandarizados por SG en el momento de la extracción de sangre). GAM para explorar la linealidad.	Edad materna, cohorte y país de nacimiento. Además, modelos de TSH: nivel educativo y lactancia materna previa. Modelos FT4: temporada de extracción de sangre. Modelos TT3: época de extracción de sangre, nivel educativo, tabaquismo y lactancia materna previa.	Alto
Aimuzi et al., 2020 (221)	C(T)	Shanghai, China (2013-16)	Embarazadas (1885), media (DE): 29 (3,43) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (<16 semanas)	TSH FT4 FT3	Suero materno (<14 semanas)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y HT o ln(HT) (este solo para TSH). Término de splines cúbicos restringidos de PFAS con 3 nudos para explorar la linealidad. Regresión WQS entre la mezcla de PFAS y HT.	Edad materna, IMC antes del embarazo, edad gestacional, consumo de pescado, indicadores hospitalarios, educación materna y diferencia entre SG en las que se midieron los PFAS y las HT.	Alto
Kim et al., 2020 (171)	C(P)	Corea (2012-15)	Niños/as (660), 2, 4 y 6 años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero infantil (2, 4 y 6 años)	TSH ^a FT4 ^a TT3 ^a	Suero infantil (2, 4 y 6 años)	Modelos de regresión lineal de efectos mixtos entre ln(PFAS) y ln(TSH) con efecto aleatorio para cada individuo. Modelos lineales entre ln(PFAS) y ln(FT4) y ln(TT3). Regresión logística múltiple entre hipotiroidismo subclínico y PFAS.	Edad niño/a y sexo (modelo 1). Además, modelo 2 ajustado por ingesta de yodo.	Alto
Lebeaux et al., 2020 (227)	C(P)	Cincinnati, Ohio, EE.UU (2003-06)	Embarazadas (185); media (rango): 30 (25-35) años; neonatos/as(256)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (16 o 26 semanas o en el parto) Suero cordón	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Suero materno (16 semanas) Suero cordón	Se utilizó BKMR para estimar los efectos individuales y generales de log2 (PFAS) dentro de una mezcla sobre log2 (HT). Cálculo g basado en cuantiles para corroborar el efecto general y la contribución de cada PFAS. GLM para describir las relaciones exposición-respuesta.	Edad materna en el parto, raza/etnia, estado civil, nivel educativo materno, ingresos, log10-cotina media, nuliparidad, consumo materno de alcohol en el embarazo, IMC pre-embarazo, sexo del bebé, semana gestacional en la extracción para medición de PFAS y modo de parto (solo en modelos de suero de cordón).	Alto
Liang et al., 2020 (240)	C(P)	Minhang, Shanghái, China (2012)	Embarazadas (300), media (DE): 27,5 (3,5) años; neonatos/as(300)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (12-16 semanas)	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Plasma cordón	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y HT. Categorización de PFAS en terciles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT. Modelo BKMR para exposición a mezclas. GAM para examinar no linealidad entre PFAS y HT.	Edad materna en el parto, IMC pre-embarazo, educación, paridad, edad gestacional, tipo de parto, tabaquismo pasivo materno en el embarazo, suplemento materno de ácido fólico, consumo de alcohol por parte del padre durante los 3 meses previos al embarazo y sexo del bebé.	Alto
Preston et al., 2020 (230)	C(P)	Boston, Massachusetts, EE.UU. (1999-02)	Embarazadas (726), media: 32,5 años; neonatos/as(465)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (mediana: 9,6 semanas)	TSH ^b TT4 ^b FT4 ^b	Plasma materno (mediana: 9,6 semanas) Sangre seca, pinchazo neonatal en el talón	Regresión WQS y BKMR para examinar las asociaciones individuales (BKMR) y conjuntas (WQS y BKMR) de exposición a todas las PFAS con HT.	Modelos maternos: edad materna, raza/etnia, tabaquismo, paridad, peso en la extracción de sangre y consumo de pescado. Modelos neonatales: edad materna, raza/etnia, tabaquismo, paridad, peso en la extracción de sangre, sexo, edad en el momento de la punción en el talón, edad gestacional al nacer y parto por cesárea.	Alto
Xiao et al., 2020 (175)	C(P)	Islas Feroe, Dinamarca (1994-95)	Embarazadas (172), media (DE): 28,1 (5,6) años; neonatos/as(172)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (34 semanas)	TSH TT4 FT4 FT3 FTI	Suero materno (34 semanas) Suero cordón	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y ln(HT). Estratificado por sexo infantil.	Edad materna, sexo del niño/a, paridad, IMC materno, educación materna, tabaquismo, consumo de alcohol en el embarazo, PCB total y mercurio.	Alto

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	Diseño	Ubicación (Fecha)	Población (n), edad	PFAS	Matriz de PFAS (Mto. recogida)	HT	Matriz HT	Análisis estadístico	Variables ajustadas	CM
Caron-Beaudoin et al., 2019 (224)	T	Quebec, Canadá (2015)	Niños/as (186), rango: 3-19 años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero infantil y adolescente	TSH TT4	Suero infantil y adolescente	Modelos de regresión lineal múltiple entre log(PFAS) y log(HT). Estratificado por nación y sexo. Función spline cúbica restringida para examinar asociaciones no lineales.	Modelos TSH: edad. Modelos de PFHxS: sexo, zIMC y nación estudiada. Modelos PFOA y PFNA: zBMI y nación estudiada. Modelos TT4 ajustados por: edad. Modelos PFHxS: sexo y zIMC. Modelos de PFOA: zIMC y cotinina urinaria. Modelos PFNA: zBMI y nación estudiada.	Alto
Inoue et al., 2019 (245)	C(T)	Dinamarca (1996-02)	Embarazadas (1366), rango: 19-45 años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (5-19 semanas)	TSH FT4	Plasma materno (5-19 semanas)	Modelos de regresión lineal múltiple entre PFAS y ln(HT). También estudio según SG.	Edad materna, estatus socioocupacional, IMC, paridad, tabaquismo materno y año de nacimiento.	Alto
Itoh et al., 2019 (228)	C(P)	Hokkaido, Japón (2002-05)	Embarazadas (701), media (DE): 30,7 (4,4) años; neonatos/as(701)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (28-32 semanas)	TSH FT4 FT3	Suero materno (mediana: 11 semanas) Suero cordón	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y ln(HT). Además, estratificado por estado de AT materno (modelos maternos) o sexo (modelos infantiles).	Modelos maternos: edad materna al parto, paridad, nivel educativo, IMC previo al embarazo, consumo de alcohol y tabaquismo en el embarazo. Modelos neonatales: edad materna al parto, paridad, nivel educativo, IMC antes del embarazo, consumo de alcohol y tabaquismo en el embarazo, y log(FT4).	Alto
Reardon et al., 2019 (233)	C(P)	Alberta, Canadá (2009-12)	Embarazadas (494), media: 32 años.	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (14-26 semanas)	TSH FT4 FT3	Plasma materno (< 13, 14-26, 27-34 semanas y 3 meses posparto)	Modelos de regresión lineal de efectos mixtos entre PFAS y log(HT).	Edad materna, educación, ingresos, origen étnico, paridad, condiciones médicas, antecedentes de tabaquismo, alcohol y uso de drogas recreativas.	Alto
Dufour et al., 2018 (234)	T	Lieja, Bélgica (2013-16)	Embarazadas (214), media (rango): 29,2 (18-42) años; neonatos/as(214)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero cordón	TSH	Sangre seca, pinchazo neonatal en el talón (3 días)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) y ln(TSH+1). Estratificado por sexo. Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS e hipotiroidismo. Regresión logística entre hipotiroidismo y PFAS.	Edad materna, tabaquismo materno, paridad, IMC, EG, peso del recién nacido.	Medio
Preston et al., 2018 (231)	C(P)	Boston, Massachusetts, EE.UU. (1999-02)	Embarazadas (732), media (DE): 32,5 (4,7) años; neonatos/as(480)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (mediana: 9,6 semanas)	TSH ^b TT4 ^b ITF ^b	Plasma materno (mediana: 9,6 semanas) Sangre seca, pinchazo neonatal en el talón (media [DE]: 1,92 [0,68] días)	Modelos de regresión lineal múltiple entre PFAS y HT. Categorización de PFAS y HT en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT y disfunciones tiroideas. GAM con concentraciones plasmáticas de PFAS continuas para evaluar linealidad.	Modelos maternos: edad materna, raza/etnia, tabaquismo, consumo de pescado, paridad y edad gestacional cuando se extrajo la sangre. Modelos neonatales: edad materna, raza/etnia, hábito de fumar, paridad, edad gestacional en el momento de la extracción de sangre, sexo del bebé, edad en el momento de la punción en el talón, edad gestacional y vía de parto.	Alto

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	Diseño	Ubicación (Fecha)	Población (n), edad	PFAS	Matriz de PFAS (Mto. recogida)	HT	Matriz HT	Análisis estadístico	Variables ajustadas	CM
Berg et al., 2017 (232)	C(P)	Noruega (2007-09)	Embarazadas (370), media (rango): 31 (18-43) años; neonatos/as(370)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (18 semanas)	TSH ^c TT4 ^c FT4 ^c TT3 ^c FT3 ^c	Suero materno (18 semanas) Sangre seca, pinchazo neonatal en el talón (3 días de edad)	Modelos de regresión lineal múltiple entre log10PFAS y log10HT. Regresión WQS entre PFAS y HT.	Modelo TSH: paridad, capacidad de unión a tiroxina y sumOC. Modelo TT3: edad, vector de cambios relacionados con el embarazo, paridad, IMC, actividad física y sumPFAS. Modelo TT4: edad, vector de cambios relacionados con el embarazo, actividad física y sumPFAS. Modelos FT4 y FT3: edad, vector de cambios relacionados con el embarazo, IMC y sumCOP.	Medio
Tsai et al., 2017 (243)	C(T)	Taiwán, China (2004-05)	Embarazadas (118), media (DE): 32,2 (3,7) años; neonatos/as(118)	PFOA PFOS PFNA	Plasma cordón	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Plasma cordón	Modelos de regresión lineal múltiple entre lnPFAS y HT o ln(HT) (este último solo para FT4, TT3 y FT3). Categorización de PFAS en percentiles (30-59, 60-89, >=90) para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT.	Edad materna al momento del parto, sexo del recién nacido, edad gestacional, IMC materno, educación materna y tipo de parto.	Alto
Kato et al., 2016 (242)	C(T)	Sapporo, Hokkaido, Japón (2002-05)	Embarazadas (392), media (rango): 31,1 (24-38,2); neonatos/as(392)	PFOA PFOS	Suero materno (24-41 semanas o 5 días tras parto)	TSH FT4	Sangre materna (7-20 semanas) Sangre infantil (4-7 días de edad)	Modelos de regresión lineal múltiple entre log10(PFAS) y log10(HT). Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT.	Modelos maternos: edad en el parto, IMC antes del embarazo, paridad, nivel educativo, +ATG y/o AMC, ≥1 por semana de ingesta de algas marinas, período de muestreo de sangre para PFAS y SG de HT para muestreo de sangre. Modelos neonatales: edad en el parto, paridad, +ATG y/o AMC, período de muestreo de sangre para PFAS, valores log(TSH) y log(FT4), peso bruto al nacer, peso<2500 g y cesárea.	Medio
Shah-Kulkarni et al., 2016 (237)	C(R)	Seúl, Corea (2006-10)	Embarazadas (279), media: 35 años; neonatos/as(279)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero cordón	TSH TT4 TT3	Suero cordón	GLM entre ln(PFAS) y HT.	Edad de la madre, IMC previo al embarazo, nivel educativo, historial de consumo de alcohol, paridad del niño/a, edad gestacional y sexo.	Alto
Yang et., 2016 (235)	T	Pekín, China (2013)	Embarazadas (157), media (rango): 29,8 (26,9-32,7) años; neonatos/as(157)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (1-2 días antes del parto) Suero cordón	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Suero materno (1-2 días antes del parto) Suero cordón	Se realizó un análisis de correlación parcial de Spearman entre las concentraciones de HT y PFAS en suero materno y fetal.	Para todas las correlaciones: IMC previo al embarazo, ingresos mensuales y tipo de parto neonatal. Correlaciones entre PFAS y HT fetales, y PFAS maternas y HT fetales: duración del nacimiento neonatal. Correlaciones entre PFAS y HT maternos: edad. Correlaciones entre PFAS fetales y HT maternas: edad y duración del nacimiento neonatal.	Alto
Berg et al., 2015(226)	C(P)	Noruega (2007-09)	Embarazadas (391), mediana (rango): 32 (18-43) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (mediana 18 semanas)	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Suero materno (2º trimestre, 3 días y 6 semanas posparto)	Modelos de regresión lineal de efectos mixtos entre PFAS (en cuartiles) y efecto medio de tres mediciones repetidas de log(HT).	Edad, paridad, IMC y capacidad de unión a T4.	Alto
Lewis et al., 2015(241)	T	EE.UU (2011-12)	Niños/as (303), rango: 12-19 años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero infantil	TSH TT4 FT4 TT3 FT3	Suero adolescente	Modelos de regresión lineal múltiple entre log2(PFAS) y log2(HT). Análisis de sensibilidad con PFAS categorizadas en cuartiles.	Edad, IMC, índice de pobreza e ingresos, raza/etnia y cotinina sérica.	Alto

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	Diseño	Ubicación (Fecha)	Población (n), edad	PFAS	Matriz de PFAS (Mto. recogida)	HT	Matriz HT	Análisis estadístico	Variables ajustadas	CM
de Cock et al., 2014 (236)	C(P)	Zwolle, Países Bajos (2011-13)	Embarazadas (83), media (rango): 32,6 (23-40) años; neonatos/as(83)	PFOA PFOS	Plasma cordón	TT4	Sangre seca, pinchazo neonatal en el talón (4-7 días de edad)	Modelos de regresión lineal múltiple entre PFAS (en cuartiles) y TT4 estratificados por sexo (mediante una interacción incluida en los modelos). Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT.	Edad materna, GPG, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, problema de tiroides, medicación para la tiroides, paridad, edad gestacional y peso al nacer.	Alto
Wang et al., 2014 (229)	C(P)	Taiwán (2000-01)	Embarazadas (285), media (DE): 28,8 (4,3) años; neonatos/as(116)	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (3 ^{er} trimestre)	TSH TT4 FT4 TT3	Suero materno (3. ^a trimestre) Suero cordón	Modelos de regresión lineal múltiple entre PFAS y HT. Categorización de PFAS en cuartiles para examinar la asociación no lineal entre PFAS y HT.	Edad materna, educación, hijos/as anteriores, sexo neonatal y tipo de parto.	Alto
Webster et al., 2014 (217)	C(P)	Vancouver, Canadá (2007-08)	Embarazadas (152), media (rango): 34 (25-43) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Suero materno (15-18 semanas)	TSH TT4 FT4	Suero materno (2 veces a 15-18 semanas)	Modelos de regresión lineal de efectos mixtos entre PFAS y HT con una intercepción aleatoria para el sujeto. La interacción entre el estado de TPOAb y las PFAS también se incluyó en los modelos.	Edad materna, etnicidad, nivel educativo, ingresos, nivel de estrés actual, tabaquismo materno, exposición pasiva a tabaco, uso de drogas, consumo de alcohol, uso de sal yodada, consumo de vitaminas prenatales con yodo, estado de TPOAb.	Alto
Lin et al., 2013 (172)	T	Taipei, Taiwán (2006-08)	Niños/as (212), rango: 12-19 años	PFOA PFOS PFNA	Plasma adolescente	TSH FT4	Suero adolescente	Modelos de regresión lineal múltiple entre PFAS ^d categorizados y ln(TSH) o FT4 estratificados por sexo en los grupos de edad. Regresión logística con TSH dicotomizada.	Edad, sexo, tabaco y alcohol del niño/a.	Alto
Wang et al., 2013 (216)	T	Noruega (2003-04)	Embarazadas (903), media (DE): 30 (4) años	PFHxS PFOA PFOS PFNA	Plasma materno (17-18 semanas)	TSH	Plasma materno (17-18 semanas)	Modelos de regresión lineal múltiple entre PFAS (continuas o categóricas en cuartiles) y ln(TSH). Regresión logística con TSH dicotomizada.	Edad materna, niveles de HDL, ingesta total de mariscos, paridad, intervalo entre embarazos y edad gestacional en el momento de la extracción de sangre.	Alto
López-Espinosa et al., 2012 (170)	C(R)	Valle Medio de Ohio, EE.UU. (1987-06)	Embarazadas (4.713), media: 26 años; niños/as (10.725), rango: 1-17 años	PFOA PFOS PFNA	Niveles séricos modelados <i>in útero</i> (1 ^{er} trimestre) Suero infantil (1-17 años)	TSH TT4	Suero infantil y adolescente (1-17 años)	Modelos de regresión lineal múltiple entre ln(PFAS) o PFAS en cuartiles y ln(TSH) o TT4 estratificados por grupos de edad y sexo. Modelos de regresión logística con enfermedad tiroidea ^f informada e hipo/hipertiroidismo subclínico ^g como resultados.	Edad, sexo y mes de muestreo del niño/a.	Alto
Chan et al., 2011(222)	CC	Alberta, Canadá (2005-06)	Embarazadas (271), media (rango): 31 (20-45) años	PFHxS PFOA PFOS	Suero materno (15-16 semanas)	TSH FT4	Suero materno (15-16 semanas)	Modelos de regresión logística condicional ajustados entre ln(PFAS) en suero materno e hipotiroxinemia ^h .	Edad materna, peso, raza y edad gestacional en el momento de la extracción de sangre.	Alto
Kim et al., 2011 (215)	C(P)	Seúl, Gumi, Cheongju Corea del Sur (2008-09)	Embarazadas (44), media (rango): 32 (22-44) años; neonatos/as(43)	PFHxS PFOA ⁱ PFOS	Suero materno (20-25 semanas de gestación o 3 ^{er} trimestre) Suero cordón	TSH TT4 TT3	Suero cordón	Correlaciones de Pearson entre ln(PFAS) y ln(HT) con y sin ajuste para covariables influyentes.	Edad materna, IMC y edad gestacional en el momento de la extracción de sangre.	Alto

AMC: Anticuerpo antimicrosomal; ATG: Anticuerpo antitiroglobulina; BKMR: Regresión de máquina de núcleo bayesiano; C: Cohorte; CC: Casos y controles; CM: Calidad metodológica; COP: Contaminante orgánico persistente; DE: Desviación estándar; FT3: Triyodotironina libre; FT4: Tiroxina libre; FT4I: Índice FT4; GAM: Modelo Aditivo Generalizado; GLM: Modelo lineal generalizado; GPG: Ganancia de peso gestacional; HDL: Lipoproteína de alta densidad; HT: Hormona tiroidea; IMC: Índice de masa corporal; ln: Logaritmo natural transformado; LOWESS: Locally Weighted Scatterplot Smoothing; M: Medio; n: Tamaño de la muestra; NE: No especificado; OC: Organoclorado; P: Prospectivo; PCB: Bifenilo policlorado; PFAS: Sustancias perfluoroalquiladas; PFHxS: Perfluorohexano sulfonato; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Perfluorooctano sulfonato; R: Retrospectiva; SG: Semanas gestacionales; TA: Anticuerpo tiroideo; TgAb: Anticuerpos tiroglobulina; TFG: Tasa de filtrado glomerular; TPOAb: Anticuerpo peroxidasa tiroidea (dicotomizado según las guías clínicas, alto: ≥ 9 UI/mL versus normal: < 9 UI/mL); TSH: Hormona estimulante de la tiroides; TT3: Triyodotironina total; TT4: Tiroxina total; WQS: Suma Cuantil Ponderada; zIMC: Puntuación z del IMC.^a Se midió TSH, FT4 y TT3 en niños/as de 6 años. Para niños/as de 2 y 4 años sólo se midió la TSH. ^b TSH, TT4 y FTI se midieron en el suero materno. En la muestra del pinchazo del talón sólo se midió TT4. ^c TSH, TT4, FT4, TT3 y FT3 se midieron en el suero materno. En la muestra de sangre de la punción del talón sólo se midió la TSH. ^d Valores de corte: percentiles 50.^o, 75.^o y 90.^o para PFOA; percentiles 25, 50 y 75 para PFOS, y

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

percentiles 60 y 90 para PFNA. ^{mi} TSH por encima del rango normal (0,35-4,94 mUI/L) en Lin et al. (Estos análisis se realizaron para toda la población sin estratificación por edad), y la TSH por encima del percentil 95 (7,5 μ UI /mL) en Wang et al. (2013).^f Para tres categorías de enfermedades autoinformadas: cualquier enfermedad de la tiroides, hipotiroidismo y enfermedad de la tiroides más medicación para la tiroides.^g TT4 dentro del rango de referencia normal (4,5–12 μ g/ dL) y TSH >5,97, >4,84, >4,5 μ UI/mL en niños/as <6, 6–10, 11-17 años de edad para hipotiroidismo subclínico y TSH <0,7, <0,6, <0,45 μ UI /mL en niños/as <6, 6-10, 11-17 años de edad para hipertiroidismo subclínico. Se excluyeron los niños que informaron enfermedad tiroidea y/o medicación para la tiroides.

^h Hipotiroxinemia: Definida por los autores como niveles maternos de TSH normales sin evidencia de hipertiroidismo (0,15- \leq 4 mU/L) y niveles maternos de FT4 en el percentil 10 más bajo (\leq 8,8 pmol / L) de la muestra. Controles: TSH normal (0,15- \leq 4 mU/L) y FT4 entre los percentiles 50 y 90 (12-14,1 pmol /L). ⁱ En este artículo, todas las muestras se recogieron durante el tercer trimestre del embarazo, excepto siete de ellas, recogidas entre las semanas 20 y 25 de gestación.

Tabla 6. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición materna a PFAS y HT, (N=19).

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Li et al., 2023 (225)	Suero materno	Mediana (P25; P75)	Suero materno	Media (DE)	TSH, FT4: ninguna asociación significativa con las PFAS.
	PFHxS (ng/mL)	0,24 (0,14; 0,34)	TSH (mUI/L)	1,38 (1,0)	
	PFOA (ng/mL)	2,27 (1,46; 3,43)	FT4 (pmol/L)	14,7 (2,6)	
	PFOS (ng/mL)	4,09 (2,66; 5,63)			
Derakhshan et al, 2022 (219)	Suero materno	Mediana (P5; P95), 6-14 semanas	Suero materno	Mediana (P5; P95), 6-14 semanas	TT4: (-) en forma de U con PFOS. FT4: (+) con PFOA y PFNA. TT3: (-) con PFOS.
	PFHxS (ng/mL)	1,21 (0,48; 4,40)	TSH (mUI/L)	1,30 (0,11; 4,13)	
	PFOA (ng/mL)	1,61 (0,51; 4,74)	TT4 (nmol/L)	118 (81; 166)	
	PFOS (ng/mL)	5,29 (1,68; 14,3)	FT4 (pmol/L)	15,0 (11,4; 19,5)	
	PFNA (ng/mL)	0,51 (0,19; 1,76)	TT3 (nmol/L)	1,93 (1,27; 2,90)	
Jensen et al, 2022 (239)	Suero materno	Mediana (P5; P95), <16 semanas	Sangre materna	Mediana (P5; P95), <16 semanas	FT4: (+) con concentraciones de PFOA, PFOS y PFNA.
	PFHxS (ng/mL)	0,33 (0,11; 0,76)	TSH (mUI/L)	1,40 (0,30; 3,40)	
	PFOA (ng/mL)	1,67 (0,64; 3,92)	FT4 (pmol/L)	13,8 (11,4; 17,1)	
	PFOS (ng/mL)	7,72 (3,51; 15,17)			
	PFNA (ng/mL)	0,64 (0,31; 1,45)			
Sarzo et al, 2021(220)	Plasma materno	Mediana (P5; P95), media de 12,9 semanas	Plasma materno	Mediana (P5; P95), media de 12,9 semanas	TSH: (+) con PFHxS. TT3: (-) con PFOA y PFNA.
	PFHxS (ng/mL)	0,64 (0,44; 0,87)	TSH (μU/mL)	1,23 (0,83; 1,77)	
	PFOA (ng/mL)	2,55 (1,83; 3,50)	FT4 (pmol/L)	2,40 (2,20; 2,70)	
	PFOS (ng/mL)	6,19 (4,54; 7,96)	TT3 (nmol/L)	10,7 (9,82; 11,6)	
	PFNA (ng/mL)	0,67 (0,50; 0,91)			
Aimuzi et al, 2020 (221)	Plasma materno	Mediana (P25; P75), <16 semanas	Suero materno	Mediana (P5; P95), < 14 semanas	TSH: (-) con PFHxS. FT4: (+) con PFHxS y PFOA. FT3: (+) con PFHxS y PFNA.
	PFHxS (ng/mL)	0,54 (0,42; 0,7)	TSH (mUI/L)	1,40 (0,15; 3,76)	
	PFOA (ng/mL)	12,32 (9,47; 16)	FT4 (pmol/L)	15,40 (12,21; 19,82)	
	PFOS (ng/mL)	9,25 (6,59; 13,58)	FT3 (pmol/L)	4,74 (3,92; 5,88)	
	PFNA (ng/mL)	1,63 (1,18; 2,22)			
Lebeaux et al, 2020 (227)	Suero materno	Mediana (IQR), 16 o 26 semanas o al parto	Suero materno	Mediana (IQR), 16 semanas	HT: no hay una asociación clara con las PFAS individualmente o como mezcla.

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Preston et al, 2020 (230)	PFHxS (ng/mL)	1,6 (1,5)	TSH (μUI/mL)	1,3 (1,2)	TSH: (forma de U) con PFHxS. TT4: (+) con PFOS. FT4I: (-) con PFOA y (-) con mezcla de PFAS (principalmente PFOA y PFHxS).
	PFOA (ng/mL)	5,5 (4,5)	TT4 (μg/dL)	10,3 (2,5)	
	PFOS (ng/mL)	14,3 (8,9)	FT4 (ng/dL)	0,7 (0,1)	
	PFNA (ng/mL)	0,9 (0,4)	TT3 (ng/dL)	158,0 (36,0)	
			FT3 (pg/mL)	3,2 (0,4)	
	Plasma materno	Mediana (P25; P75), mediana de 9,6 semanas	Plasma materno	Mediana (P25; P75), mediana de 9,6 semanas	
	PFHxS (ng/mL)	2,4 (1,6; 3,7)	TSH (mUI/mL)	1,2 (0,7; 1,9)	
	PFOA (ng/mL)	5,6 (3,9; 7,7)	TT4 (μg/dL)	9,9 (8,7; 11,2)	
	PFOS (ng/mL)	23,9 (17,6; 32,6)	FT4I	2.1 (1.9; 2.3)	
	PFNA (ng/mL)	0,6 (0,5; 0,8)			
Xiao et al, 2020 (175)	Suero materno	MG (DEG), 34 semanas	Suero materno	MG (SG) 34 semanas	TSH: (+) con PFOS y PFOA en madres con fetos niñas, y (-) en madres con fetos niños. TT4: (+) con PFOS en madres con fetos niñas, y (-) en madres con fetos niños. FT4I: (+) con PFOS y PFOA en madres con fetos niñas, y (-) en madres con fetos niños.
	PFHxS (μg/g)	0,55 (0,02)	TSH (UI/L)	1,34 (0,05)	
	PFOA (μg/g)	2,37 (0,07)	TT4 (nmol/L)	121,08 (1,95)	
	PFOS (μg/g)	20,86 (0,47)	FT4 (pmol/L)	8,18 (0,11)	
	PFNA (μg/g)	0,60 (0,02)	FT4I (UI/L)	80,47 (1,16)	
			FT3 (pmol/L)	4,25 (0,05)	
Inoue et al., 2019 (245)	Plasma materno	Mediana (P25; P75), 5-19 semanas	Plasma materno	MG (IC 95%), 5-19 semanas	TSH, FT4: no hay una asociación clara con las PFAS.
	PFHxS (ng/mL)	1,11 (0,83; 1,39)	TSH (mUI/L)	1,13 (1,08; 1,19)	
	PFOA (ng/mL)	4,52 (3,38; 5,80)	FT4 (pmol/L)	14,2 (14,1; 14,3)	
	PFOS (ng/mL)	29,5 (22,6; 37,7)			
	PFNA (ng/mL)	0,45 (0,36; 0,57)			
Itoh et al, 2019 (228)	Suero materno	Mediana (P25; P75), 28-32 semanas	Suero materno	Mediana (P25; P75), mediana de 11 semanas	FT3: (+) con PFHxS en madres AT-negativas y (+) con PFNA en madres AT-positivas.
	PFHxS (ng/mL)	0,31 (0,22; 0,42)	TSH (μU/mL)	0,80 (0,32; 1,40)	
	PFOA (ng/mL)	2,00 (1,41; 2,83)	FT4 (pg/mL)	13,5 (12,1; 15,1)	
	PFOS (ng/mL)	6,21 (4,70; 8,30)	FT3 (pg/mL)	3,04 (2,78; 3,38)	
	PFNA (ng/mL)	1,01 (0,78; 1,38)			
Reardon et al., 2019 (233)	Plasma materno	Mediana (mín., máx.), 14-26 semanas	Plasma materno	Mediana (P5; P95), < 13, 14-26, 27-34 semanas	TSH: (+) con PFHxS y PFOS.

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Preston et al, 2018 (231)	PFHxS (ng/mL)	1,03 (0,03; 15,9)	TSH (mUI/mL)	1,18 (0,15; 3,21), 1,38 (0,57; 3,15) y 1,28 (0,52; 2,45)	FT4: (-) con PFHxS.
	PFOA (ng/mL)	2,11 (2,27; 43,3)	FT4 (pmol/L)	14,9 (11,8; 19,6), 14,0 (11,6; 17,5), y 12,6 (10,0; 16,6)	
	PFOS (ng/mL)	4,77 (0,66; 17,9)	FT3 (pmol/L)	4,62 (3,72; 5,58), 4,53 (3,69; 5,51) y 4,36 (3,62; 5,41)	
	PFNA (ng/mL)	0,69 (<LOD; 15,8)			
	Plasma materno	Mediana (P25; P75), mediana 9,6 semanas	Plasma materno	Mediana (P25; P75), mediana de 9,6 semanas	TSH: (-) con PFOA, PFOS y PFNA sólo en mujeres TPOAb positivas. FT4I: (-) con PFHxS y PFOA.
	PFHxS (ng/mL)	2,4 (1,6; 3,8)	TSH (mUI/mL)	1,2 (0,7; 1,9)	
	PFOA (ng/mL)	5,6 (3,9; 7,7)	TT4 (µg/dL)	9,9 (8,7; 11,2)	
	PFOS (ng/mL)	24,0 (17,6; 32,6)	FT4I	2,1 (1,9; 2,3)	
	PFNA (ng/mL)	0,6 (0,5; 0,8)			
Berg et al., 2017 (232)	Suero materno	Mediana, 18 semanas	Suero materno	Mediana (P2,5; P97,5), 18 semanas	TSH: (+) con PFOS.
	PFHxS (ng/mL)	0,44	TSH (mUI/L)	1,55 (0,06; 10,2)	
	PFOA (ng/mL)	1,53	TT4 (nmol/L)	145 (92,0; 215)	
	PFOS (ng/mL)	8,03	FT4 (pmol/L)	13,0 (9,0; 20,0)	
	PFNA (ng/mL)	0,56	TT3 (nmol/L)	2,71 (1,47; 4,75)	
			FT3 (pmol/L)	4,59 (2,99; 7,08)	
Yang et al, 2016 (235)	Suero materno	Mediana, 1-2 días antes del parto	Suero materno	Mediana, 1-2 días antes del parto	TSH: (-) con PFOA, PFOS y PFNA.
	PFHxS (ng/mL)	0,50	TSH (µUI/mL)	3,03	
	PFOA (ng/mL)	1,64	TT4 (nmol/L)	140,00	
	PFOS (ng/mL)	4,41	FT4 (pmol/L)	11,89	
	PFNA (ng/mL)	0,46	TT3 (nmol/L)	2,54	
			FT3 (pmol/L)	3,82	
Kato et al, 2016 (242)	Suero materno	Mediana (IC del 95%) entre 24 y 41 semanas o 5 días después del parto	Sangre materna	Mediana (IC del 95 %)	TSH: (-) con PFOS.
	PFOA (ng/mL)	1,2 (<LOD-3,4)	TSH (µUI/mL)	1,0 (<LOD-4,1)	
	PFOS (ng/mL)	5,2 (1,6-12,3)	FT4 (ng/mL)	0,99 (0,62-1,67)	
Berg et al., 2015 (226)	Suero materno	Mediana (P25; P75) en la mediana de 18 semanas	Suero materno	Mediana (P2,5; P97,5) en el segundo trimestre	TSH: (+) con PFOS.
	PFHxS (ng/mL)	0,44 (0,28; 0,66)	TSH (mIU/L)	1,55 (0,44; 4,48)	

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Wang et al, 2014(229)	PFOA (ng/mL)	1,53 (0,99; 2,16)	TT4 (nmol/L)	145 (111; 190)	TSH: (+) con PFHxS. TT4, FT4: (-) con PFNA.
	PFOS (ng/mL)	8,03 (5,76; 11,01)	FT4 (pmol/L)	13,0 (10,0; 17,0)	
	PFNA (ng/mL)	0,56 (0,43; 0,78)	TT3 (nmol/L)	2,71 (1,97; 3,73)	
			FT3 (pmol/L)	4,59 (3,66; 5,79)	
	Suero materno	Mediana (P25; P75), 3er trimestre	Suero materno	Mediana (P25; P75), 3er trimestre	
	PFHxS (ng/mL)	0,81 (0,30; 1,35)	TSH (mUI/mL)	1,76 (1,19; 2,45)	
Webster et al, 2014 (217)	PFOA (ng/mL)	2,39 (1,54; 3,40)	TT4 (nmol/L)	143,6 (124,8; 165)	TSH: (+) con PFOA, PFOS y PFNA entre mujeres con TPOAb elevados.
	PFOS (ng/mL)	12,73 (9,65; 17,48)	FT4 (pmol/L)	7,3 (6,3; 8,9)	
	PFNA (ng/mL)	1,51 (0,85; 2,51)	TT3 (nmol/L)	2,5 (2,0; 2,8)	
	Suero materno	Mediana (P25; P75), 15-18 semanas	Suero materno	Mediana (P2,5; P97,5) dos veces (15 y 18 semanas)	
	PFHxS (ng/mL)	1,0 (0,7; 1,7)	TSH (mUI/L)	1,3 (0,30; 3,1) y 1,3 (0,37; 3,3)	
	PFOA (ng/mL)	1,7 (1,0; 2,4)	TT4 (nmol/L)	126,4 (93,3; 161) y 119,1 (76,2; 153)	
Wang et al., 2013 (216)	PFOS (ng/mL)	4,8 (3,2; 6,5)	FT4 (pmol/L)	9,5 (7,6; 11,7) y 8,4 (6,7; 10,7)	TSH: (+) con PFOS.
	PFNA (ng/mL)	0,6 (<0,5; 0,8)			
	Plasma materno	Mediana (P25; P75), 17-18 semanas	Plasma materno	Mediana (P25; P75), 17-18 semanas	
	PFHxS (ng/mL)	0,60 (0,43; 0,84)	TSH (μIU/mL)	3,52 (2,44; 4,81)	
	PFOA (ng/mL)	2,15 (1,57; 2,95)			
	PFOS (ng/mL)	12,81 (10,13; 16,49)			
	PFNA (ng/mL)	0,39 (0,28; 0,51)			

(+): significativo o marginalmente significativo y positivo; (-): significativo o marginalmente significativo y negativo; DE: Desviación estándar; EE: Error estándar; EEG: Error estándar geométrico; FT3: Triyodotironina libre; FT4: Tiroxina libre; FT4I: Índice de tiroxina libre; HT: Hormonas tiroideas; IC: Intervalo de confianza; IQR: Rango intercuartil; LOD: Límite de detección; Máx: Máximo; MG: Media geométrica; Mín: Mínimo; P: Percentil; PFAS: Sustancias perfluoroalquiladas; PFHxS: Sulfonato de perfluorohexano; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Sulfonato de perfluorooctano; SG: Semana gestacional; TPOAb: Anticuerpo peroxidasa tiroidea; TSH: Hormona estimulante del tiroides; TT3: Triyodotironina total; TT4: Tiroxina total.

Tabla 7. Descripción de los estudios epidemiológicos sobre la exposición materna a PFAS y las HT en cordón y/o neonatales, (N=16).

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Guo et al., 2022 (244)	Suero cordón	Mediana (P25; P75)	Suero cordón	Mediana (P25; P75)	TSH: (-) con mezcla de PFAS (principalmente PFNA). TT4: (+) con mezclas de PFAS (principalmente PFOS y PFNA). FT4: (+) con mezcla de PFAS (principalmente PFOS).
	PFHxS (µg/L)	0,09 (0,07; 0,12)	TSH (mIU/L)	7,49 (5,58; 10,6)	
	PFOA (µg/L)	3,28 (2,21; 5,07)	TT4 (nmol/L)	125 (110; 138)	
	PFOS (µg/L)	1,95 (1,47; 2,87)	FT4 (pmol/L)	15,9 (14,8; 17,2)	
Lebeaux et al 2022 (227)	Suero materno	Mediana (IQR) a las 16 semanas, 26 semanas o al momento del parto y suero de cordón	Suero cordón	Mediana (IQR)	FT4: (-) con PFOA, PFOS y PFHxS entre niños/as cuyas madres obtuvieron TPOAb más altos.
	PFHxS (ng/mL)	1,6 (1,5) y 1,6 (1,5)	TSH (µUI/mL)	7,1 (4,8)	
	PFOA (ng/mL)	5,5 (4,5) y 5,6 (4,1)	TT4 (µg/dL)	9,6 (2,2)	
	PFOS (ng/mL)	14,3 (8,9) y 14,3 (8,1)	FT4 (ng/dL)	1,0 (0,2)	
Liang et al., 2020 (240)	Plasma materno	Mediana (P25; P75) a las 12-16 semanas	Plasma cordón	Mediana (P25; P75)	TSH: (-) con PFNA, (+) con PFOA (más pronunciada en niñas). TT3, FT3: (+) con mezcla de PFAS, (+) con PFOA, (-) con PFNA (más pronunciada en niños).
	PFHxS (ng/mL)	2,67 (2,04; 3,40)	TSH (µUI/mL)	6,50 (4,32; 9,72)	
	PFOA (ng/mL)	19,38 (14,49; 26,80)	TT4 (nmol/L)	93,10 (77,67; 109,90)	
	PFOS (ng/mL)	10,49 (7,34; 16,30)	FT4 (pmol/L)	14,14 (12,82; 15,39)	
Preston et al., 2020 (230)	Plasma materno	Mediana (P25; P75) en mediana de 9,6 semanas	Sangre neonatal del talón	Mediana (P25; P75)	TT4: (-) con PFHxS y (-) con mezcla de PFAS (principalmente PFHxS), especialmente en niños.
	PFHxS (ng/mL)	2,4 (1,6; 3,7)	TT4 (µg/dL)	17,3 (14,8; 20,2)	
	PFOA (ng/mL)	5,6 (3,9; 7,7)			
	PFOS (ng/mL)	23,9 (17,6; 32,6)			
Xiao et al., 2020 (175)	Suero materno	MG (EEG) a las 34 semanas	Suero cordón	MG (EE)	TSH: (+) con PFOA, PFOS y PFNA. FT4: (+) con PFOS y PFNA.
	PFHxS (µg/g)	0,55 (0,02)	TSH (UI/L)	6,98 (0,33)	
	PFOA (µg/g)	2,37 (0,07)	TT4 (nmol/L)	129,07 (1,92)	
	PFOS (µg/g)	20,86 (0,47)	FT4 (pmol/L)	11,93 (0,36)	
	PFNA (µg/g)	0,60 (0,02)	FT4I (UI/L)	107,60 (1,47)	
			FT3 (pmol/L)	2,35 (0,04)	

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Itoh et al., 2019 (228)	Suero materno	Mediana (P25; P75) a las 28-32 semanas	Suero cordón	Mediana (P25; P75)	TSH: en grupo AT-negativo (+) con PFOS en niños
	PFHxS (ng/mL)	0,31 (0,22; 0,42)	TSH (μUI/mL)	7,98 (5,74; 12,00)	
	PFOA (ng/mL)	2,00 (1,41; 2,83)	FT4 (pg/mL)	13,0 (12,0; 14,3)	
	PFOS (ng/mL)	6,21 (4,70; 8,30)	FT3 (pg/mL)	1,29 (1,14; 1,45)	
Dufour et al., 2018(234)	Sangre cordón	Mediana	Sangre cordón	Mediana	TSH: (-) con PFNA en niños recién nacidos.
	PFHxS (ng/mL)	0,16	TSH (mUI/L)	4,85	
	PFOA (ng/mL)	0,68			
	PFOS (ng/mL)	0,79			
Preston et al., 2018 (231)	Plasma materno	Mediana (P25; P75) en mediana de 9,6 semanas	Sangre neonatal del talón	Mediana (P25; P75)	TT4: (-) con PFHxS, PFOA y PFOS prenatales en niños neonatos.
	PFHxS (ng/mL)	2,3 (1,6; 3,8)	TT4 (μg/dL)	17,3 (14,7; 20,1)	
	PFOA (ng/mL)	5,5 (4,0; 7,6)			
	PFOS (ng/mL)	23,5 (17,3; 31,1)			
Berg et al., 2017 (232)	Suero materno	Mediana, 18 semanas	Sangre neonatal del talón	Mediana (P2.5; P97.5), 3 días	TSH: sin asociación con PFAS.
	PFHxS (ng/mL)	0,44	TSH (mUI/L)	1,20 (0,07; 7,50)	
	PFOA (ng/mL)	1,53			
	PFOS (ng/mL)	8,03			
Tsai et al., 2017(243)	Plasma de cordón	Media (DE)	Plasma cordón	Media (DE)	TSH: (+) con PFOS. TT4: (-) con PFOS (específicamente en niños).
	PFOA (ng/mL)	3,14 (2,75)	TSH (μUI/mL)	2,92 (1,91)	
	PFOS (ng/mL)	7,24 (7,11)	TT4 (μg/dL)	8,98 (1,66)	
	PFNA (ng/mL)	7,55 (10,93)	FT4 (ng/dL)	1,20 (0,21)	
			TT3 (μg/dL)	0,03 (0,01)	
Kato et al., 2016 (242)	Suero materno	Mediana (IC del 95%) entre 24 y 41 sem o 5 días después del parto	Sangre neonatal	Mediana (IC 95%) a los 4-7 días de edad	TSH: (+) con PFOS.
	PFOA (ng/mL)	1,2 (LOD-3,4)	TSH (μU/mL)	2,2 (LOD-7,9)	
	PFOS (ng/mL)	5,2 (1,6-12,3)	FT4 (ng/mL)	2,03 (1,39-2,89)	

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Shah-Kulkarni et al., 2016 (237)	Sangre cordón	Mediana (P25; P75)	Sangre cordón	Mediana (P25; P75)	TSH: (-) con PFNA en niñas recién nacidas. T3: (+) con PFHxS.
	PFHxS (ng/mL)	0,38 (0,25; 0,51)	TSH (mU/L)	8,3 (6,1, 13,5)	
	PFOA (ng/mL)	0,91 (0,67; 1,15)	TT4 (µg/dL)	8,4 (7,5, 9,3)	
	PFOS (ng/mL)	0,66 (0,3, 1,1)	TT3 (ng/dL)	57,4 (51,5, 64,7)	
Yang et al., 2016 (235)	Suero cordón	Mediana	Suero cordón	Mediana	TT4: (+) con PFOS. TT3: (+) con PFOS y (-) con PFNA FT3: (-) con PFOA y (+) con PFOS.
	PFHxS (ng/mL)	0,18	TSH (µUI/mL)	9,44	
	PFOA (ng/mL)	1,15	TT4 (nmol/L)	129,70	
	PFOS (ng/mL)	1,18	FT4 (pmol/L)	15,88	
	PFNA (ng/mL)	0,20	TT3 (nmol/L)	0,90	
de Cock et al., 2014 (236)	Plasma cordón	Mediana	Sangre neonatal del talón	Media (DE), (Min, Max) a los 4-7 días de edad	TT4: (+) con PFOA en niñas recién nacidas.
	PFOA (ng/L)	885	TT4 (nmol/L)	Niñas: 89,6 (14,9), (68, 117); niños: 85,6 (20,0), (42, 138)	
	PFOS (ng/L)	1600			
Wang et al., 2014 (229)	Suero materno	Mediana (P25; P75) 3º trimestre	Suero cordón	Mediana (P25; P75)	TT4, TT3: (-) con PFNA.
	PFHxS (ng/mL)	0,81 (0,30; 1,35)	TSH (mUI/mL)	6,65 (4,60; 11,00)	
	PFOA (ng/mL)	2,39 (1,54; 3,40)	TT4 (nmol/L)	107,7 (87,5; 126)	
	PFOS (ng/mL)	12,73 (9,65; 17,48)	FT4 (pmol/L)	9,4 (7,7; 11,3)	
	PFNA (ng/mL)	1,51 (0,85; 2,51)	TT3 (nmol/L)	0,8 (0,7; 1,0)	
Kim et al., 2011 (215) ^a	Suero materno	Mediana (P25; P75) 20-25 sem gestación o 3er trimestre, y suero cordón	Suero cordón	Niveles	TT4, TT3: (-) con PFOS de cordón.
	PFHxS (ng/mL)	0,55 (0,43; 0,85) y 0,34 (0,27; 0,51)	TSH (mUI/mL)	N/A	
	PFOA (ng/mL)	1,46 (1,15; 1,91) y 1,15 (0,95; 1,86)	TT4 (nmol/L)	N/A	
	PFOS (ng/mL)	2,93 (2,08; 4,36) y 1,26 (0,81; 1,82)	TT3 (nmol/L)	N/A	

(+): significativo o marginalmente significativo y positivo; (-): significativo o marginalmente significativo y negativo; AT: Anticuerpo tiroideo; DE: Desviación estándar; EE: Error estándar; EEG: Error estándar geométrico; FT3: Triyodotironina libre; FT4: Tiroxina libre; FT4I: Índice de tiroxina libre; HT: Hormonas tiroideas; IC: Intervalo de confianza; IQR: Rango intercuartil; LOD: Límite de detección; Máx: Máximo; MG: Media geométrica; Mín: Mínimo; NA: No disponible; p: Percentil; PFAS: Sustancias perfluoroalquiladas; PFHxS: Sulfonato de perfluorohexano; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Sulfonato de perfluorooctano; TPOAb: Anticuerpo de peroxidasa tiroidea; TSH: Hormona estimulante del tiroides; TT3: Triyodotironina total; TT4: Tiroxina total. (a) Kim también midió la PFNA, pero no se estudiaron las asociaciones con las HT y, por lo tanto, no se incluyó en esta revisión.

Tabla 8. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición infantil a PFAS y HT infantiles y adolescentes, (N=8).

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Freire et al., 2023 (218)	Plasma infantil	Mediana (P25; P75) 14 - 17 años	Suero infantil	Mediana (P5; P95) 15 - 17 años	FT4: (+) con mezcla de PFOA, PFOS y PFAS, en niños con menor consumo de yodo.
	PFHxS (µg/L)	0,398 (0,244; 0,819)	TSH (µUI/mL)	1,84 (0,81; 3,89)	
	PFOA (µg/L)	0,997 (0,805; 1,338)	FT4 (pmol/L)	16,20 (13,10; 19,62)	
	PFOS (µg/L)	2,224 (1,626; 3,079)	TT3 (nmol/L)	2,15 (1,61; 2,73)	
Rodríguez-Carrillo et al., 2023 (238)	Suero infantil	Mediana (P25; P75) 14 - 17 años	Suero infantil	Mediana (P25, P75) 14 - 17 años	TSH: (+) con PFHxS con niños, niñas y total, (+) con mezcla de PFAS (principalmente PFOA) en niños FT4: (-) con PFOA en niñas y en niños y con mezcla de PFAS en niñas FT3: (+) con PFOA en niñas, (+) con PFHxS con niños, niñas y total, (+) con mezcla de PFAS en niñas
	PFOA (µg/L)	0,79 (0,59; 1,07)	TSH (µUI/mL)	1,81 (1,33; 2,43)	
	PFOS (µg/L)	1,60 (1,00; 2,50)	FT4 (ng/dL)	0,84 (0,77; 0,94)	
	PFNA (µg/L)	0,27 (0,17; 0,38)	FT3 (ng/dL)	0,35 (0,32; 0,38)	
Li et al., 2021(223)	Suero infantil	Mediana (P5; P95) 1-11 y 12-19 años	Suero infantil	Mediana (P5; P95) 1-11 y 12-19 años	HT: no consistente con PFAS.
	PFHxS (ng/mL)	Niñas: 130 (26; 311) y 63 (4; 231); niños: 139 (12; 310) y 86 (5; 282)	TSH (mUI/L)	Niñas: 2,7 (0,9; 6,6) y 1,8 (0,9; 3,8); niños: 2,8 (1,3; 5,3) y 2,2 (1,1; 4,5)	
	PFOA (ng/mL)	Niñas: 11 (2,5; 24) y 5,2 (1,2; 16); niños: 11 (1,7; 24) y 6,8 (1,4; 20)	FT4 (pmol/L)	Niñas: 18 (14; 20) y 16 (13; 20); niños: 17 (14; 21) y 17 (13; 22)	
	PFOS (ng/mL)	Niñas: 145 (22; 346) y 91 (6; 277); niños: 143 (17; 378) y 108 (7; 340)	FT3 (pmol/L)	Niñas: 7,2 (6,2; 9) y 5,7 (4,7; 7,6); niños: 7,1 (5,7; 8,9) y 6,9 (5,4; 8,5)	
Kim et al., 2020 (171)	Suero infantil	Mediana (P25; P75) 2, 4, 6 años	Suero infantil	Mediana (P25; P75) 2, 4, 6 años	TSH: (-) con PFNA a los 2, 4 y 6 años, PFOA en niños y PFNA en niñas. FT4: (+) con PFHxS y PFNA a los 2 años y PFOA a los 6 años (específicamente en niños). TT3: (+) con PFOS a los 6 años (específicamente en niños).
	PFHxS (ng/mL)	1,19 (0,75; 1,81); 0,103 (0,78; 1,35) y 1,27 (0,988; 1,616)	TSH (µUI/mL)	2,2 (1,6; 3,1), 2,2 (1,6; 3,0) y 2,2 (1,6; 3,0)	
	PFOA (ng/mL)	4,39 (2,73; 6,35), 3,65 (2,86; 4,93) y 3,83 (2,96; 4,74)	FT4 (ng/dL) sólo a los 6 años	1,1 (1,1; 1,2)	
	PFOS (ng/mL)	4,53 (2,72; 6,795), 4,05 (2,97; 5,51) y 3,98 (2,91; 5,13)	TT3 (ng/dL) sólo a los 6 años	147,3 (135,4; 160,0)	
Caron-Beaudoin et al., 2019 (224)	Suero infantil	Mediana (mín.; máx.)	Suero infantil	Mediana (mín.; máx.)	FT4: (+) con PFNA.
	PFHxS (µg/L)	0,36 (0,17; 1,19)	TSH (mUI/L)	2,13 (0,43; 8,18)	
	PFOA (µg/L)	0,83 (0,55; 1,47)	FT4 (pmol/L)	16,0 (10,0; 22,0)	
	PFOS (µg/L)	0,99 (0,53; 2,34)			
	PFNA (µg/L)	2,10 (0,20; 29,0)			

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Lewis et al., 2015(241)	Suero infantil	Mediana (P25; P75) 12 - 19 años	Suero infantil	Mediana (P25; P75) 12 - 19 años	TSH: (-) con PFOA en niñas y (+) con PFOS y PFNA en niños.
	PFHxS (ng/mL)	Niñas: 0,83 (0,56; 1,74); niños: 1,28 (0,77; 6,88)	TSH (μUI/mL)	Niñas: 1,4 (0,9; 1,9); niños: 1,4 (1,1; 1,2)	
	PFOA (ng/mL)	Niñas: 1,53 (1,15; 2,15); niños: 1,85 (1,46; 2,45)	TT4 (μg/mL)	Niñas: 7,7 (7,1; 8,9); niños: 7,5 (6,8; 8,3)	
	PFOS (ng/mL)	Niñas: 3,76 (2,33; 5,57); niños: 4,60 (3,12; 6,88)	FT4 (ng/dL)	Niñas: 0,8 (0,8; 0,9); niños: 0,8 (0,8; 0,9)	
	PFNA (ng/mL)	Niñas: 0,73 (0,52; 1,10); niños: 0,78 (0,56; 1,19)	TT3 (ng/dL)	Niñas: 125,0 (113,0; 142,0); niños: 137,0 (125,0; 156,0)	
Lin et al, 2013 (172)	Plasma infantil	Media geométrica (DEG) 12-19 años	Suero infantil	Niveles	FT4: (+) con PFNA.
	PFOA (ng/mL)	2,80 (2,90)	TSH (mUI/mL)	N/A	
	PFOS (ng/mL)	7,04 (2,38)	FT4 (pmol/L)	N/A	
	PFNA (ng/mL)	0,91 (3,34)			
López-Espinosa et al., 2012 (170)	Suero materno y suero infantil	Mediana (P25; P75), 1er trimestre de embarazo modelado (solo PFOA) y en niños/as (1-17 años)	Suero infantil	Mediana (P25; P75), 1-17 años	TSH: (-) con PFOA en niñas <6 años. TT4: (+) con PFOS y PFNA en niños/as de 1 a 17 años y con PFOA en niños/as <6 años.
	PFOA (ng/mL)	Suero materno modelado <i>in utero</i> : 11,5 (5,36; 37,2); niños/as: 29,3 (13,1; 67,7)	TSH (μUI/mL)	1,83 (1,31; 2,55)	
	PFOS (ng/mL)	Niños/as: 20,0 (14,5; 27,8)	TT4 (μg/dL)	7,40 (6,50; 8,40)	
	PFNA (ng/mL)	Niños/as: 1,50 (1,20; 2,00)			

(+): significativo o marginalmente significativo y positivo; (-): significativo o marginalmente significativo y negativo; DEG: Desviación estándar geométrica FT3: Triyodotironina libre; FT4: Tiroxina libre; HT: Hormonas tiroideas; Máx: Máximo; Mín: Mínimo; N/A: No disponible; P: Percentil; PFAS: Sustancias perfluoroalquiladas; PFHxS: Sulfonato de perfluorohexano; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Sulfonato de perfluorooctano; TSH: Hormona estimulante del tiroides; TT3: Triyodotironina total; TT4: Tiroxina total.

Tabla 9. Descripción de estudios epidemiológicos sobre exposición materna a PFAS y enfermedades tiroideas, (N=8).

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Disfunciones tiroideas en madres					
Itoh et al., 2019 (228)	Sangre materna	P50(P25; P70)	Sangre materna	P50(P25; P70)	
	PFHxS (ng/mL)	0,31 (0,22; 0,42)	TPOAb (IU/mL)	6,00 (5,00; 8,00)	
	PFOA (ng/mL)	2,00 (1,41; 2,83)	TgAb (IU/mL)	15,0 (12,0; 20,0)	TPOAb: (-) con PFOA.
	PFOS (ng/mL)	6,21 (4,70; 8,30)			
	PFNA (ng/mL)	1,01 (0,78; 1,38)			
Dufour et al., 2018 (234)	Sangre cordón	Mediana (LOQ; Max)	Hipotiroidismo materno autoinformado (sí/no)	N/A	
	PFHxS (ng/mL)	0,16 (0,15; 0,94)		N/A	Hipotiroidismo materno autoinformado: (+) con PFOA en el tercer y cuarto cuartil de concentraciones; (+) con PFOS en el tercer cuartil.
	PFOA (ng/mL)	0,68 (0,25; 3,40)		N/A	
	PFOS (ng/mL)	0,73 (0,50; 9,21)		N/A	
	PFNA (ng/mL)	0,15 (0,10; 0,68)			
Berg et al. 2015 (226)	Suero materno	P50(P25; P70)	Suero materno	Media (rango)	
	PFHxS (ng/mL)	0,44 (0,16 - 1,09)	TSH (mLU/L)	V1: 1,55 (0,06; 10,2); V2: 2,37 (0,15; 9,51); V3: 1,39 (0,06; 6,54)	
	PFOA (ng/mL)	1,53 (0,62 - 3,20)	TT4 (nmol/L)	V1: 145 (92,0; 215); V2: 144 (77,0; 232); V3: 97,0 (63,0; 153)	Hipotiroidismo subclínico ^a : (+) con PFOS en cada cuartil de concentración.
	PFOS (ng/mL)	8,03 (2,59 - 20,73)	FT4 (pmol/L)	V1: 13,0 (9,0; 20,0); V2: 13,0 (8,0; 19,0); V3: 14,0 (10,0; 25,0)	
	PFNA (ng/mL)	0,56 (0,21 - 1,34)	TT3 (nmol/L)	V1: 2,71 (1,47; 4,75); V2: 2,75 (1,32; 4,66); V3: 1,70 (1,15; 2,53)	
			FT3 (pmol/L)	V1: 4,59 (2,99; 7,08); V2: 4,50 (2,72; 6,77); V3: 4,63 (3,14; 6,48)	
Chan et al. 2011(222)	Sangre materna	Mediana(P25;P75)	Hipotiroidinemia	N/A	
	PFHxS (ng/mL)	Casos: 2.47 (1.46; 5.70), Controles: 2.35 (1.35; 4.90)			
	PFOA (ng/mL)	Casos: 3.94 (1.80; 6.30), Controles: 3.62 (2.16; 6.17)			Sin asociación con PFAS
	PFOS (ng/mL)	Casos: 15.50 (10.38; 22.87), Controles: 16.43 (10.38; 23.81)			
Disfunciones tiroideas en neonatos/as, niños/as y adolescentes					

Evaluación de la exposición a sustancias perfluoroalquiladas sobre la función tiroidea: proyecto INMA.

Resultados

Estudio	PFAS		HT		Resumen de asociaciones
	Matriz	Niveles	Matriz	Niveles	
Kim et al., 2020 (171)	Suero infantil	P50(P25; P75)	Suero infantil	P50 (P25; P75) 2,4 y 6 años	Hipotiroidismo subclínico ^a : (-) con PFOS.
	PFHxS (ng/mL)	0,68 (0,21; 1,85)	TSH (μIU/mL)	2,2 (1,6; 3,1); 2,2 (1,6; 3,0); 2,2 (1,6; 3,0)	
	PFOA (ng/mL)	0,19 (0,08; 0,46)	FT4 (ng/dL)	6 años: 1,1 (1,1; 1,2)	
	PFOS (ng/mL)	2,07 (0,86; 5,01)	T3 (ng/dL)	6 años: 147,3 (135,4; 160,0)	
	PFNA (ng/mL)	0,41 (0,16; 0,88)			
Guo et al. 2021 (244)	Suero cordón	P50(P25; P75)	Suero cordón	P50(P25; P75)	TPOAb: (-) con mezcla, modelo WQS; (-) con PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA.
	PFHxS (ng/mL)	0,16 (0,11; 5,98)	TPOAb (IU/mL)	15,4 (12,5; 17,3)	
	PFOA (ng/mL)	0,004 (0,031; 0,04)			
	PFOS (ng/mL)	0,046 (0,006; 0,146)			
	PFNA (ng/mL)	0,002 (0,023; 0,019)			
Itoh et al., 2019(228)	Sangre materna	P50(P25; P75)	Suero cordón	P50(P25; P70)	TgAb : (-) con PFOA en niños y (+) con PFOA en niñas; (+) con PFNA en niñas.
	PFHxS (ng/mL)	0,31 (0,22; 0,42)	TgAb (IU/mL)	7,98 (5,74; 12,00)	
	PFOA (ng/mL)	2,00 (1,41; 2,83)		1,29 (1,14; 1,45)	
	PFOS (ng/mL)	6,21 (4,70; 8,30)		13,0 (12,0; 14,3)	
	PFNA (ng/mL)	1,01 (0,78; 1,38)		38,0 (33,0; 45,0)	
López-Espinosa et al. 2012 (170)	Suero infantil y adolescente	Mediana (IQR)	Enfermedad tiroidea reportada (sí/no)	N/A	Enfermedad tiroidea reportada: (+) con PFOA
	PFOA (ng/mL)	29,3 (13,1; 67,7)			
	PFOS (ng/mL)	20,0 (14,5; 27,8)	Hipotiroidismo reportado (sí/no)	N/A	Hipotiroidismo reportado: (+) con PFOA
	PFNA (ng/mL)	1,50 (1,20; 2,00)			

(+): significativo o marginalmente significativo y positivo; (-): significativo o marginalmente significativo y negativo p<0,05 FT4: Tiroxina libre; HT: Hormona tiroidea; * IQR: Rango intercuartílico; n: Tamaño muestral con disfunción tiroidea; PFAS: Sustancias perfluoroalquiladas; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Sulfonato de perfluorooctano; TgAb: Anticuerpo de tiroglobulina; TPOAb: Anticuerpo de peroxidasa tiroidea (dicotomizado según guías clínicas, alto: ≥ 9 UI/mL versus normal: <9 UI/mL); TSH: Hormona estimulante de la tiroides; TT3: Triyodotironina total; TT4: Tiroxina total. V: visita 1, 2 o 3.a: Hipotiroidismo subclínico: concentraciones elevadas de TSH (>3,6mIU/L) con concentraciones normales de FT4 y FT3 según Fitzpatrick y Rusell, 2010. b: Hipotiroidismo: definido por los autores como TSH >4,94 μIU/mL con niveles normales de FT4

4.2. Asociación entre PFAS maternos y outcomes tiroideos maternos en las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.

4.2.1. Asociación entre PFAS y hormonas tiroideas maternas en las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.

La población del presente estudio aparece en el diagrama de flujo de la Figura 6. El tamaño muestral final fue de 1175 mujeres con mediciones de PFAS y HT en el primer trimestre del embarazo.

Las principales características de la población se observan en la Tabla 10. Con relación a las embarazadas incluidas (n=1175), la edad media \pm DE fue de 30,70 \pm 4,00, la mayoría tenían estudios secundarios (42,58%) y eran caucásicas nacidas en España (93,01%). Además, un 17,41% eran fumadoras y un 13,70% consumieron alcohol en el embarazo.

La Tabla 10 también muestra las diferencias significativas entre las participantes incluidas y excluidas para algunas variables. En concreto, Gipuzkoa tenía un mayor porcentaje de excluidos, mientras que Valencia tenía la menor tasa de exclusión. Los incluidos eran ligeramente mayores en edad y presentaban un mayor porcentaje de caucásicas nacidas en España. El empleo era ligeramente más común en las embarazadas incluidas y aquellas con un nivel educacional y clase social más alto. Además, era más probable que vivieran con el padre de su hijo/a. Respecto a la estación del muestreo de sangre, las excluidas estuvieron menos representadas en invierno. La actividad física era ligeramente menor en las incluidas, al igual que la yoduria y el uso de sal yodada. Sin embargo, la ingesta de yodo de comida y pescado era similar en ambos grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias en el IMC, consumo de alcohol, hábito tabáquico, exposición al tabaco pasivo o la lactancia materna previa.

Tabla 10. Principales características de la población incluida y excluida en el estudio PFAS – outcomes tiroideos maternos en las cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

VARIABLES	Incluida (n=1175)	Excluida (n=782)	OR ^a	p ^a
Cohorte				<0,001
<i>Gipuzkoa</i>	308 (26,21%)	322 (41,18%)	Ref	
<i>Sabadell</i>	381 (32,43%)	262 (33,50%)	0,658	
<i>Valencia</i>	486 (41,36%)	198 (25,32%)	0,390	
Edad (años)	30,70 (4,00)	30,23 (4,65)	0,974	0,015
IMC (Kg/m²)^b	23,49 (4,13)	23,54 (4,60)	1,003	0,800
Caucásica nacida en España (sí)	1091 (93,01)	679 (87,05)	0,505	<0,001
Ingesta de alcohol (sí)^c	160 (13,70%)	97 (12,60%)	0,908	0,483
Hábito tabáquico (sí)^d	202 (17,41%)	133 (18,63%)	1,086	0,506
Tabaco pasivo (sí)^c	763 (66,06%)	457 (64,19%)	0,921	0,409
Trabajo (sí)^c	1030 (87,66%)	661 (84,53%)	0,769	0,049
Nivel educacional				0,004
<i>Primario</i>	265 (22,61%)	228 (29,23%)	Ref	
<i>Secundario</i>	499 (42,58%)	300 (38,46%)	0,699	
<i>Universidad</i>	408 (34,81%)	252 (32,31%)	0,718	
Clase social				<0,001
<i>I (más alta)</i>	406 (34,55%)	221 (28,26%)	Ref	
<i>II (media)</i>	318 (27,07%)	185 (23,66%)	1,069	
<i>III (más baja)</i>	451 (38,38%)	376 (48,08%)	1,532	
Vive con el padre^c	1163 (98,98%)	764 (97,82%)	2,157	0,041
Estación muestreo sangre				0,018
<i>Invierno</i>	290 (24,68%)	156 (19,95%)	Ref	
<i>Primavera</i>	308 (26,21%)	190 (24,29%)	1,147	
<i>Verano</i>	291 (24,77%)	232 (29,67%)	1,482	
<i>Otoño</i>	286 (24,34%)	204 (26,09%)	1,323	
Actividad física (MET)^d	37,73 (3,72)	38,21 (3,67)	1,035	0,006
Yoduria (µg/L)^d	160,30 (113,97)	131,50 (130,09)	1,000	0,094
Sal yodada (sí)^c	533 (45,40%)	311 (40,49%)	0,818	0,033
Ingesta yodo alimentos (µg/día)^{c,e}	146,81 (48,15)	146,37 [45,58]	1,000	0,840
Ingesta de pescado (g/día)^{c,e}	80,00 (35,12)	80,72 (35,66)	1,001	0,662
Lactancia materna previa				0,271
<i>No</i>	717 (61,28%)	448 (57,73%)	Ref	
<i><6 meses</i>	200 (17,10%)	140 (18,04%)	1,120	
<i>≥6 meses</i>	253 (21,62%)	188 (24,23%)	1,189	

Se muestra el tamaño de la muestra y porcentaje, n(%), para las variables categóricas y la media±DE para las variables continuas. IMC: Índice de masa corporal; MET: Equivalentes metabólicos del ejercicio realizado; OR: Odds Ratio; Ref: Grupo de referencia; Clase social I: Puestos directivos, técnicos superiores y agentes comerciales; Clase social II: Trabajo cualificado no manual; Clase social III: Trabajo manual y no cualificado. a:OR y p-valor de inclusión (*likelihood-ratio test*) a partir de modelos de regresión logística; b:Previo al embarazo; c:Durante el embarazo; d:Primer trimestre del embarazo; e:Ajustado por energía.

Respecto al análisis descriptivo de los niveles de HT maternas (Tabla 11), los niveles (IQR) de la hormona T3, FT4 y TSH fueron de 2,40 (0,51), 10,70 (1,86) pmol/L y 1,25 (0,95) μ IU/mL, respectivamente.

Tabla 11. Niveles de HT maternas (n=1175). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

HT	LOQ (ng/mL)	P50 (P25; P75)
TT3 (nmol/L)	0,3	2,40 (2,18; 2,69)
FT4 (pmol/L)	2,0	10,70 (9,74; 11,60)
TSH (μ IU/mL)	0,005	1,25 (0,84; 1,79)

LOQ: Límite de cuantificación; P: Percentil; TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

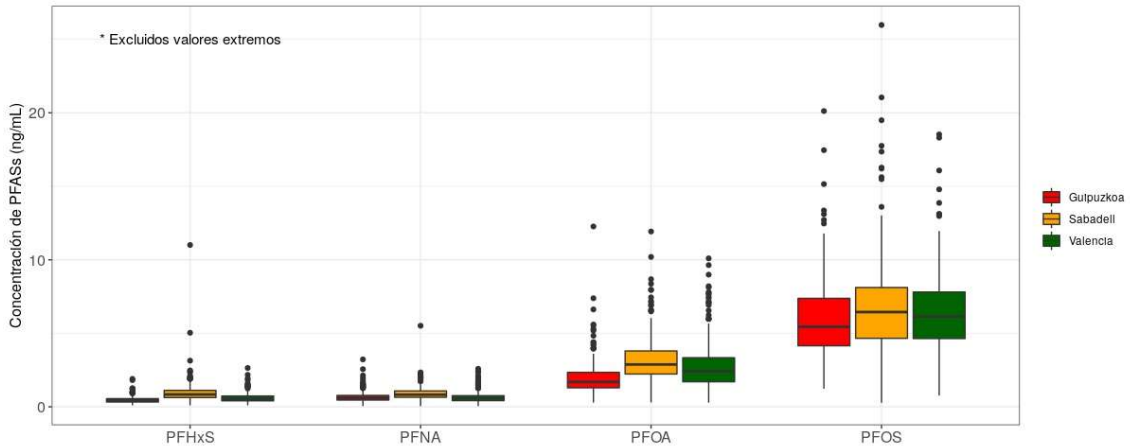
Por otro lado, las concentraciones medianas (IQR) de las diferentes PFAS medidos en semana 12 del embarazo fueron de 0,58 (0,41), 2,37 (1,66), 6,06 (3,32) y 0,65 (0,40) para PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA, respectivamente (Tabla 12 y Figura 10).

Tabla 12. Concentraciones de PFAS maternos (n=1175). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

PFAS (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	\geq LOQ (%)	P50 (P25; P75)
PFHxS	0,2	96,2	0,58 (0,41; 0,82)
PFOA	0,2	100	2,37 (1,65; 3,31)
PFOS	0,2	100	6,06 (4,52; 7,84)
PFNA	0,1	99,3	0,65 (0,49; 0,89)

LOQ: Límite de cuantificación; P: Percentil; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico.

Figura 10. Boxplot de concentraciones de PFAS. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

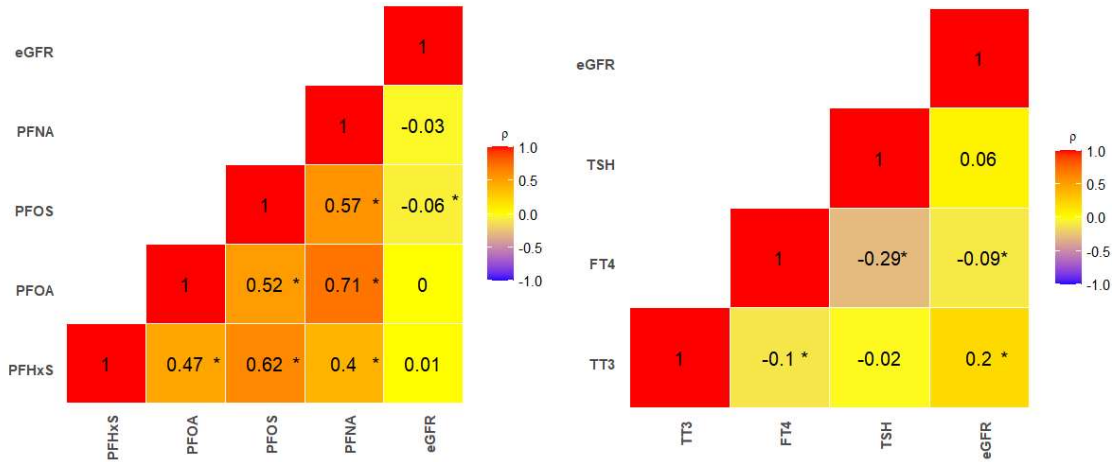


PFAS: sustancias perfluoroalquiladas; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico.

La Figura 11 presenta las correlaciones de Pearson entre las PFAS (izquierda) y las HT (derecha) transformadas logarítmicamente, así como entre la eGFR y las PFAS (izquierda) y la eGFR y las HT (derecha), todas medidas en sangre materna. Se encontraron correlaciones positivas fuertes entre las diferentes PFAS, sugiriendo que las participantes con alta exposición a una PFAS tienden a tener concentraciones elevadas de otras PFAS (rango de $\rho=0,4-0,7$, siendo más débil para PFNA versus PFHxS y más fuerte entre PFOA y PFNA), lo cual es coherente con la exposición ambiental común a estos compuestos. En contraste, las correlaciones entre las PFAS y eGFR eran, en general, débiles (solo significativas para el caso de PFOS), indicando que la exposición a estos contaminantes no está fuertemente relacionada con la función renal estimada en esta población.

Respecto a la correlación entre HT, se observó una leve correlación negativa entre FT4 versus TT3 ($\rho=-0,1$) y TSH versus FT4 ($\rho=-0,29$), lo que sugiere una posible interacción inversa moderada entre estas HT. Además, respecto a la relación entre eGFR y HT, se observó una débil relación inversa entre los niveles de FT4 y eGFR ($\rho=-0,09$), así como una relación positiva entre esta ratio y la TT3 ($\rho=0,2$).

Figura 11. Correlaciones de Pearson (ρ) entre las PFAS (izquierda) y las HT (derecha) transformadas logarítmicamente, y entre la eGFR y las PFAS (izquierda) y las HT (derecha). Cohortes INMA de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



Se muestran las correlaciones con un p-valor <0.05 (p-valores significativos, *). PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

La Tabla 13 y la Figura 12 muestran los resultados obtenidos en los modelos principales. Los coeficientes asociados a cada PFAS están expresados como el porcentaje de cambio en los niveles hormonales asociados con un incremento del doble en la concentración de cada PFAS.

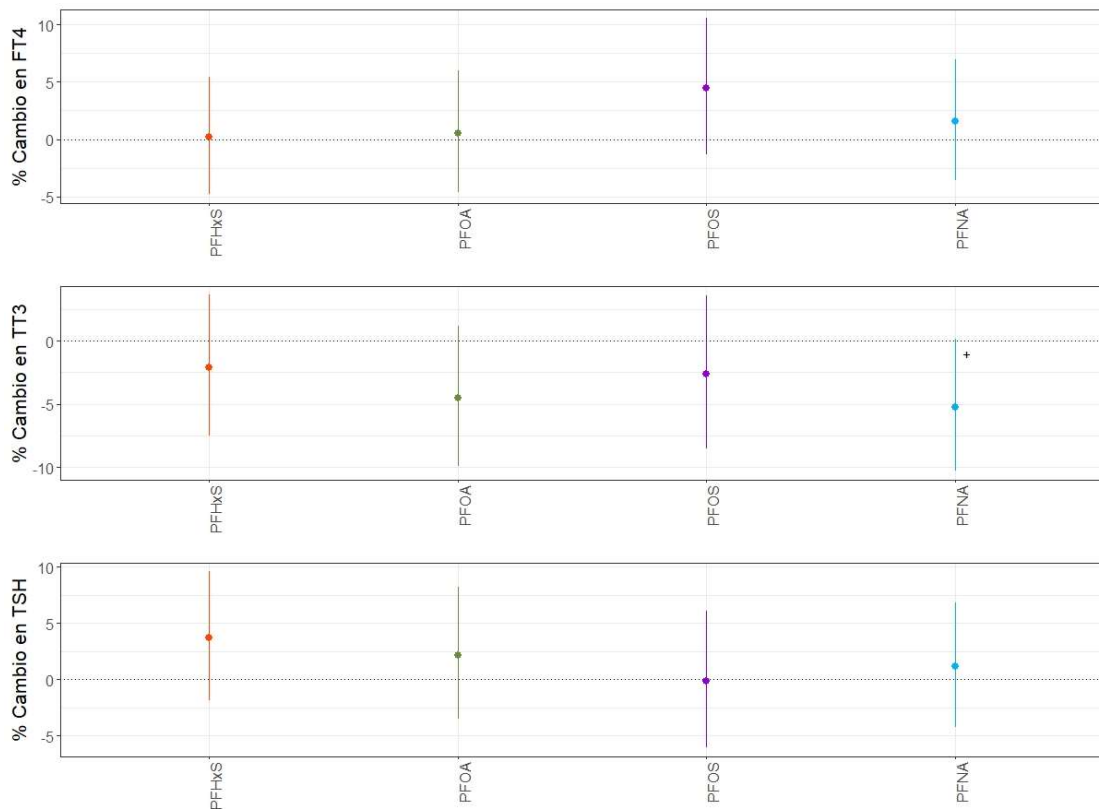
Tabla 13. Asociación entre niveles de PFAS y HT maternos. Cohortes INMA de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

PFAS	TT3 (n=1135)			FT4 (n=1173)			TSH (n=1168)		
	% cambio	IC 95%	p	% cambio	IC 95%	p	% cambio	IC 95%	p
PFHxS	-2,09	(-7,49; 3,62)	0,46	0,18	(-4,79; 5,41)	0,94	3,69	(-1,88; 9,59)	0,20
PFOA	-4,55	(-9,92;1,14)	0,12	0,54	(-4,64; 6,00)	0,84	2,18	(-3,52; 8,22)	0,46
PFOS	-2,63	(-8,49;3,60)	0,40	4,43	(-1,35; 10,54)	0,14	-0,15	(-6,06; 6,13)	0,96
PFNA	-5,22	(-10,29;0,15)	0,06	1,58	(-3,53; 6,96)	0,55	1,14	(-4,25; 6,84)	0,69

Se muestran los coeficientes expresados como el porcentaje de cambio en los niveles hormonales asociados con un incremento del doble en la concentración de cada PFAS y sus intervalos de confianza, así como el p-valor. Todos los modelos están ajustados por edad materna, cohorte y país de nacimiento. Además, los modelos con TT3 están ajustados por consumo de tabaco en la semana 12 de embarazo, exposición pasiva al tabaco, nivel de estudios, clase social, consumo de alcohol en la semana 12, estación de recogida de la sangre y lactancia materna previa. Los modelos con FT4 están ajustados por lactancia materna previa. Los modelos con TSH están ajustados por lactancia materna previa. p: p-valor; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los niveles maternos de PFAS y HT en la muestra estudiada, a excepción de una relación inversa y marginalmente significativa entre la TT3 y el PFNA (disminución del 5,22% [IC 95%=-10,29; 0,15; p=0,06] en los niveles de TT3 asociada a un incremento del doble en la concentración de PFNA).

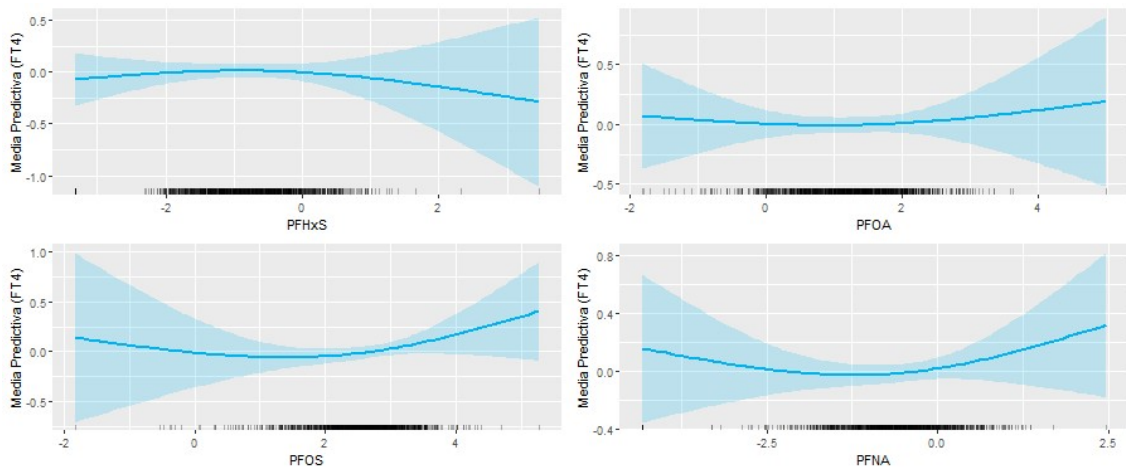
Figura 12. Asociación entre niveles de PFAS y HT maternos. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



Los coeficientes están expresados como el porcentaje de cambio en los niveles de HT maternas asociados con un incremento doble en las concentraciones de PFAS junto a sus intervalos de confianza. Se muestran las asociaciones con un p-valor < 0.1 (p-valores marginalmente significativo, +). Las variables incluidas en cada modelo se presentan en la nota al pie de la Tabla 13. PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perfluorononanoico; TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

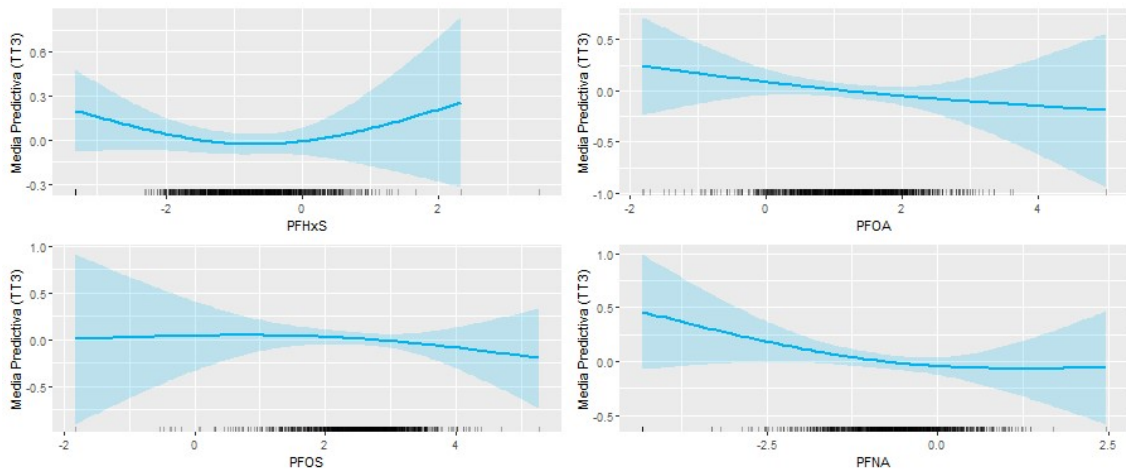
Las Figuras 13, 14 y 15 exhiben la forma de las asociaciones entre los niveles maternos de HT y PFAS cuando estas últimas fueron incluidas en los modelos mediante el uso de splines cúbicos con 2 grados de libertad. En todos los casos, los modelos donde era asumida la asociación lineal fueron mejores (en cuanto a AIC) que aquellos en los que se asumía la existencia de una asociación no lineal.

Figura 13. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y FT4 maternas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



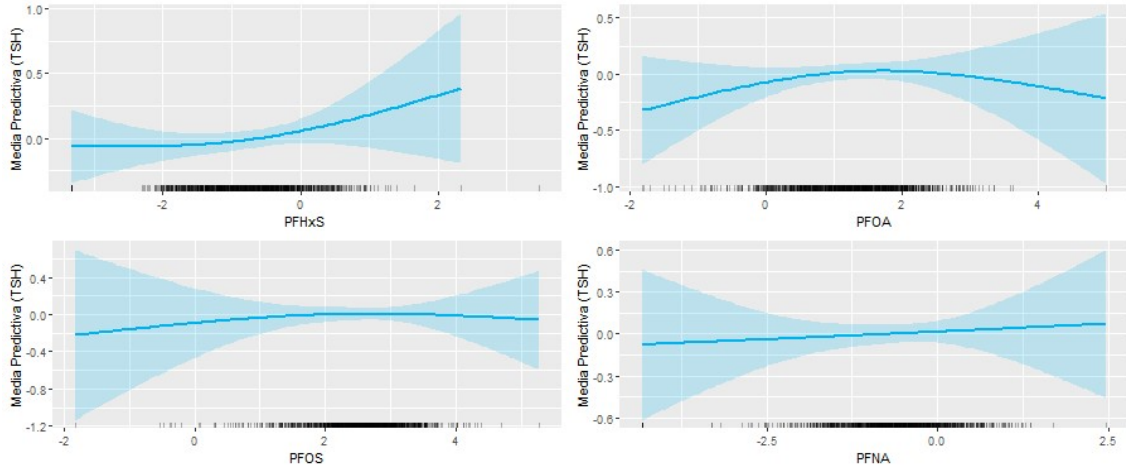
PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; FT4: Tiroxina libre.

Figura 14. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y TT3 maternas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; TT3: Triyodotironina total.

Figura 15. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y TSH maternas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurnonanoico; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

Además, los análisis de sensibilidad pueden observarse en la Figura 16. En dicha figura se muestran los resultados de los modelos principales (casos completos) ajustados por la excreción de yodo en orina, consumo de sal yodada, consumo de yodo a través de la comida, consumo de pescado, eGFR, IMC, diversos contaminantes organoclorados y fenoles y los 4 PFAS a la vez. En el caso de la yoduria, la eGFR y los contaminantes, se realizó una imputación de datos debido al alto número de datos perdidos que presentaban estas variables (Tabla 14), y se realizó el análisis de sensibilidad, tanto con dichas variables con datos imputados (nombrados como “variable_imp”), como con variables con datos no faltantes (nombrados como “variable_cc”), tal y como queda reflejado en la Figura 16.

Al comparar los coeficientes de los modelos principales y los coeficientes de los arriba mencionados modelos, aunque cada ajuste introduce algunas variaciones, los cambios no parecen ser muy grandes, siendo las tendencias generales relativamente consistentes independientemente del ajuste realizado. Aun así, sí que se observa que la relación directa entre PFOS y FT4 se vuelve significativa tras ajustar por la variable eGFR (casos completos). Asimismo, la asociación inversa entre PFOA y TT3 se vuelve

marginalmente significativa al ajustar por los niveles de organoclorados (tanto casos completos como imputados), mientras que la asociación de PFNA con esta hormona se vuelve estadísticamente significativa al ajustar por yodo en orina, DDE, HCB y HCH (tanto casos completos como imputados) y PCB (casos imputados), y se pierde la asociación al ajustar por eGFR y Hg (casos completos) y en el modelo con las 4 PFAS. Por último, los coeficientes varían levemente en el caso del PFHxS, mostrándose una posible relación positiva con la TSH al ajustar por los niveles de mercurio (casos completos).

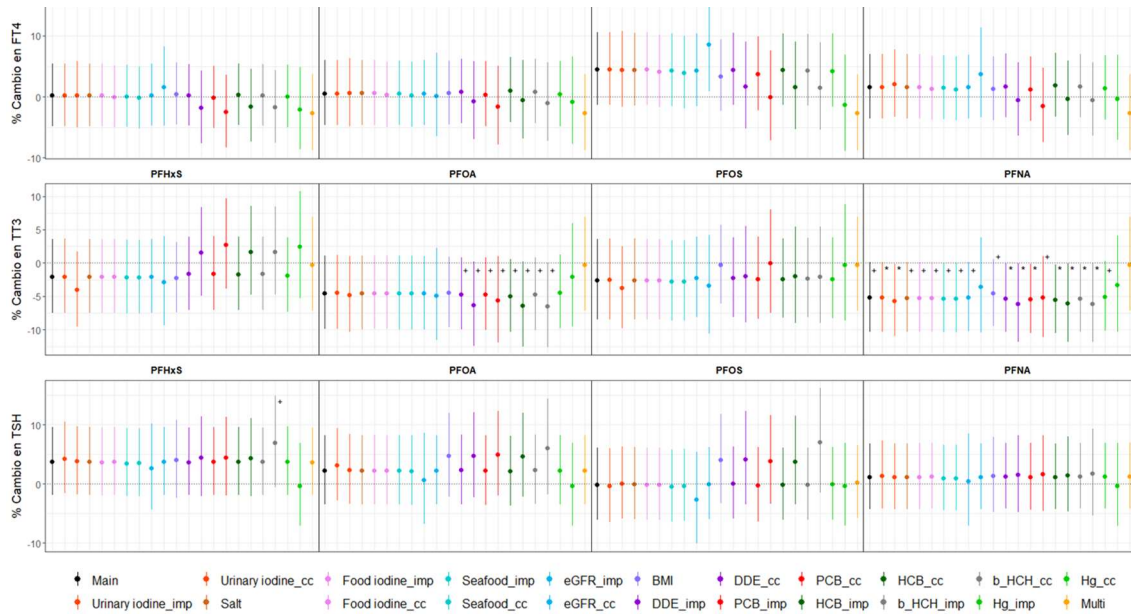
Tabla 14. Número de valores imputados y modelos de regresión utilizados para cada variable. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

Los análisis se llevaron a cabo en cada base de datos, y los estimadores se combinaron siguiendo las reglas de

Variable	Valores imputados	Método de imputación
Yoduria	77	Regresión lineal Bayesiana
Ingesta yodo en alimentos	7	Regresión lineal Bayesiana
Ingesta pescado	7	Regresión lineal Bayesiana
eGFR	421	Regresión lineal Bayesiana
Lípidos	325	Regresión lineal Bayesiana
4,4'-DDE	313	Regresión lineal Bayesiana
PCB	313	Regresión lineal Bayesiana
HCB	313	Regresión lineal Bayesiana
b-HCH	313	Regresión lineal Bayesiana
Hg	482	Regresión lineal Bayesiana

Rubin. Las concentraciones de lípidos en suero, de los compuestos organoclorados, del Hg y de los fenoles fueron \log_2 transformados para mantener la normalidad. La base de datos imputada se utilizó para los análisis de sensibilidad. 4,4'-DDE: 1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2-dicloroetano; b-HCH: Beta-hexaclorociclohexano; eGFR: Ratio estimado de filtración glomerular; HCB: Hexaclorobenceno; Hg: Mercurio; PCB: Suma de 3 bifenilos policlorados (PCB-138, -153 y -180).

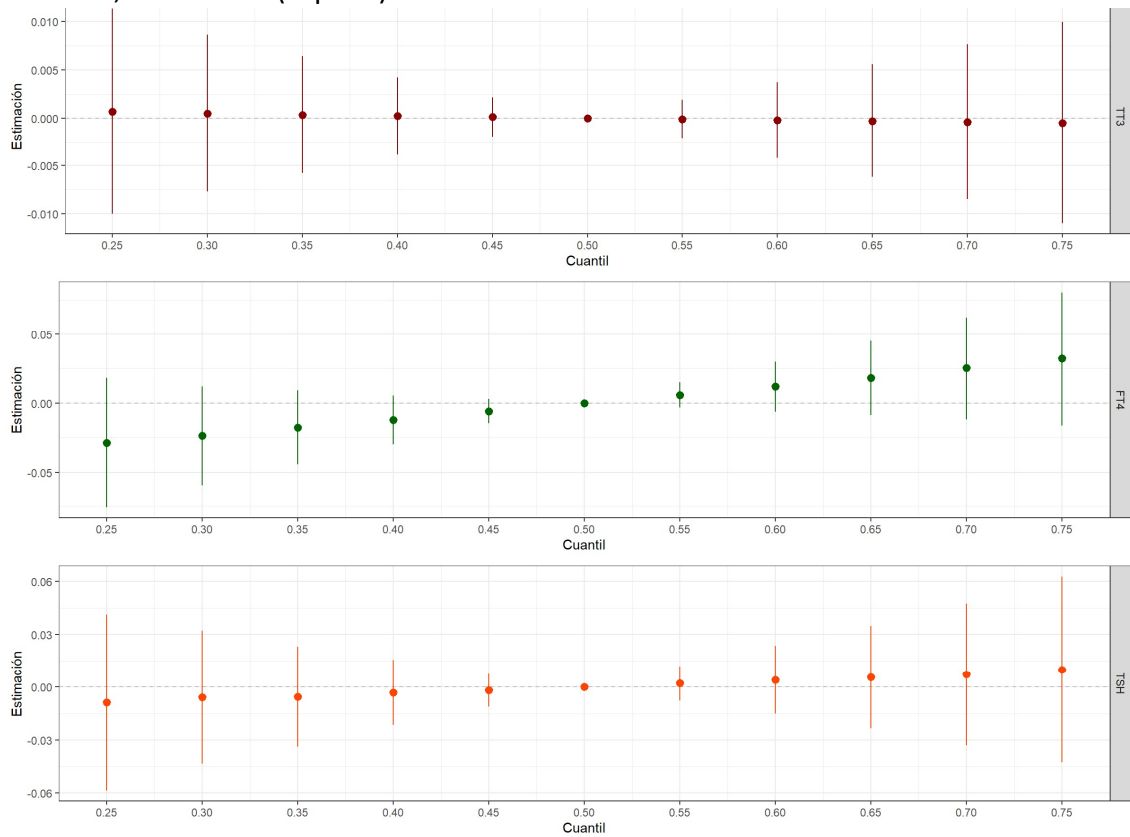
Figura 16. Análisis de sensibilidad sobre la asociación entre los niveles maternos de PFAS y HT. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



Los coeficientes están expresados como el porcentaje de cambio en los niveles de HT asociados con un incremento doble en los niveles de PFAS junto a sus intervalos de confianza. Se muestran las asociaciones con un p-valor < 0.05 (p-valor significativo, *) y p-valor < 0.1 (p-valor marginalmente significativo, †). Los contaminantes: DDE, PCB, HCB, b-HCH y Hg se log₂ transformaron para el análisis. Las variables incluidas en cada modelo se presentan en la Tabla 13. Las variables continuas con datos perdidos fueron imputadas utilizando regresión lineal Bayesiana. Se realizaron modelos con las variables imputadas (“_imp”) y con los casos completos (“_cc”), representadas en la figura en parejas del mismo color: las imputadas a la izquierda y los casos completos a la derecha. eGFR: Ratio estimado de filtración glomerular; IMC: Índice de masa corporal; DDE: 1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2-dicloroetano; PCB: Suma de 3 bifenilos policlorados (PCB-138, -153 y -180); HCB: Hexaclorobenceno; b-HCH: Beta-hexaclorociclohexano; Hg: Mercurio; MEPA: Metilparaben; ETPA: Etilparaben; PRPA: Propilparaben; BUPA: Butilparaben; BPA: Bisfenol A; OXBE: Oxibenzona; TRCS: Triclosan; imp: Imputado; cc: Casos completos; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perfluronanoico; TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

Finalmente, en la Figura 17 se presenta la media posterior y los intervalos de credibilidad del 95% asociados del cambio estimado en los niveles de HT (estandarizados en puntuaciones Z) cuando todos las PFAS se establecieron en un percentil particular en comparación con cuando todos los contaminantes estaban en su percentil 50. El análisis BKMR no reveló ninguna asociación significativa entre la mezcla de químicos y los niveles de HT en madres, aunque sí que se observó un cierto patrón de una asociación positiva para el caso de la FT4.

Figura 17. Efecto de la mezcla de químicos maternos en las HT usando BKMR (media posterior e intervalo de credibilidad del 95%). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Tamaño muestral: 1141 para TT3, 1173 para FT4 y 1168 para TSH.

4.2.2. Asociación entre niveles de PFAS maternos y patología tiroidea materna.

Se evaluó la relación entre los niveles maternos de PFAS y el que las madres hubieran reportado alguna enfermedad tiroidea (n=58). Además, utilizando los niveles de HT, tal y como se ha explicado en la metodología, se pudo clasificar a las mujeres que no reportaron enfermedad tiroidea en mujeres con hipertiroidismo (n=152) e hipotiroidismo (n=9) subclínicos (una vez excluidas aquellas que sí reportaron enfermedad tiroidea) y también se realizaron análisis con ellas (Figura 7).

En cuanto a la asociación entre PFAS y padecer enfermedad tiroidea reportada por las participantes (Tabla 15), no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ningún contaminante y dicha afección, a excepción del PFOA, donde la asociación fue marginalmente significativa, reportándose un mayor riesgo de padecer patología tiroidea autoinformada asociado a la exposición de PFOA (OR [IC 95%]=1,53 [0,96; 2,39], p=0,07).

Tabla 15. Asociación entre PFAS y patología tiroidea autoinformada en mujeres de las cohortes INMA Gipuzkoa, Sabadell y Valencia 2003-2006 (España).

Patología tiroidea autoinformada (n=58/1233)			
PFAS	OR	IC 95%	p
PFHxS	1,18	(0,73; 1,86)	0,50
PFOA	1,53	(0,96; 2,39)	0,07
PFOS	1,14	(0,68; 1,83)	0,59
PFNA	0,96	(0,60; 1,49)	0,85

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de confianza; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico.

El análisis con la variable hipertiroidismo subclínico (Tabla 16) reveló una relación marginalmente significativa entre mayor riesgo de padecer dicha afección con mayores niveles de PFHxS (OR [IC 95%]=1,24 [0,99; 1,56], p=0,06). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas con las otras PFAS (PFOA, PFOS, PFNA).

Tabla 16. Asociación entre PFAS e hipertiroidismo subclínico en mujeres embarazadas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

Hipertiroidismo subclínico (n=152/1175)		
PFAS	OR (IC 95%)	p
PFHxS	1,24 (0,99; 1,56)	0,06
PFOA	1,07 (0,84; 1,37)	0,58
PFOS	1,14 (0,87; 1,47)	0,34
PFNA	1,10 (0,87; 1,38)	0,43

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de confianza; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico.

Por otro lado, no se observó una relación significativa entre las concentraciones de PFAS y el riesgo de hipotiroidismo subclínico (Tabla 17). Los OR para PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA fueron superiores a 1, pero sin alcanzar significancia estadística, lo que sugiere que estos compuestos no están relacionados de manera concluyente con el desarrollo de hipotiroidismo subclínico en la población estudiada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que tamaño poblacional con dicha afección era muy pequeño.

Tabla 17. Asociación entre PFAS e hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas. Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).

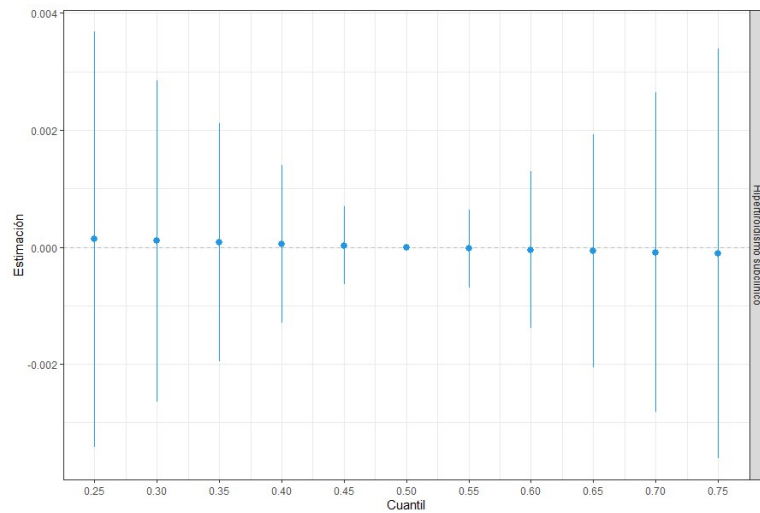
Hipotiroidismo subclínico (n=9/1175)		
PFAS	OR (IC 95%)	p
PFHxS	1,78 (0,75; 3,76)	0,16
PFOA	1,88 (0,78; 4,04)	0,13
PFOS	1,66 (0,64; 3,58)	0,25
PFNA	1,53 (0,67; 2,94)	0,26

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de confianza; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico.

Finalmente, también se aplicó el BKMR para estudiar la posible relación entre el efecto combinado a los 4 PFAS y la patología tiroidea clínica y subclínica. Sin embargo, dado el bajo tamaño muestral, solamente se pudo realizar dicho análisis para el caso de

hipertiroidismo, siendo presentada en la Figura 19, no apreciándose un efecto combinado de los 4 contaminantes sobre dicha afección.

Figura 18. Efecto de la mezcla de químicos maternos en el riesgo de padecer hipertiroidismo usando BKMR (media posterior e intervalo de credibilidad del 95%). Cohortes INMA-Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, 2003-2006 (España).



4.3. Asociación entre PFAS maternos y TSH neonatal en la cohorte INMA Valencia.

En este estudio se incluyeron 479 parejas madre-hijo/a con mediciones de PFAS en semana 12 del embarazo y TSH neonatal. Tal y como se ha comentado en metodología (Figura 8), se excluyeron mujeres embarazadas con enfermedad tiroidea y/o que informaron del uso de medicación tiroidea durante la gestación y los/as recién nacidos/as con TSH medida en <2 días después del parto o sin dicha medida.

Las principales características de la población, tanto incluida como excluida del estudio, se pueden observar en la Tabla 18. Con relación a la población incluida (n=479), la edad media \pm DE fue de 30,34 \pm 4,20 años, siendo caucásicas nacidas en España un 92,07%, fumadoras un 38,62% y que consumían alcohol durante el embarazo un 25,21%. Respecto al nivel educativo, la mayoría tenían estudios primarios (28,81%) o secundarios (44,47%).

En referencia a los/las recién nacidos/as incluidos/as en el estudio, había una proporción ligeramente mayor de niños que de niñas (50,74% y 49,26%, respectivamente), siendo el peso medio al nacer de 3239,50 gr y existiendo un 12,13% de niños/as pequeños/as para la edad gestacional (PEG) (Tabla 18).

Tabla 18. Principales características de las poblaciones incluida y excluida en el estudio. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).

VARIABLES	Excluida (n=376)	Incluida (n=479)	OR ^a	p ^a
Madre				
Edad (años)	28,99±5,10	30,34±4,20	1,06	<0,001
IMC (Kg/m ²) ^b	23,87±5,21	23,68±4,24	0,99	0,556
Caucásica nacida en España (sí)	287 (82,47)	441 (92,07)	0,41	<0,001
Ingesta de alcohol (sí) ^c	95 (30,06)	120 (25,21)	0,78	0,134
Hábito tabáquico (sí) ^c	137 (44,48)	185 (38,62)	0,79	0,103
Tabaco pasivo (sí) ^c	222 (73,27)	353 (74,47)	1,02	0,709
Trabajo (sí) ^c	270 (77,59)	407 (84,97)	1,63	0,007
Nivel educacional				<0,001
Primaria	150 (43,10)	138 (28,81)	Ref	
Secundaria	138 (39,66)	213 (44,47)	1,68	
Universidad	60 (17,24)	128 (26,72)	2,32	
Clase social				<0,001
I (más alta)	52 (14,94)	126 (26,30)	Ref	
II (media)	84 (24,14)	135 (28,18)	0,66	
III (más baja)	212 (60,92)	218 (45,52)	0,42	
Estado civil (vive con el padre) ^c	331 (95,11)	474 (98,96)	4,87	<0,001
Estación de muestreo de sangre				0,069
Invierno	65 (18,62)	120 (25,05)	Ref	
Primavera	113 (32,38)	154 (32,15)	0,74	
Verano	89 (25,50)	120 (25,05)	0,73	
Otoño	82 (23,50)	85 (17,75)	0,56	
Actividad física (METs) ^d	37,56±3,88	37,81±3,80	1,02	0,358
Yoduria (µg/L) ^c	160,51±103,19	166,19±107,47	1,00	0,509
Sal yodada (sí) ^c	193 (55,46)	313 (65,34)	1,51	0,004
Ingesta de yodo en comida (µg/día) ^{c,e}	149,72±42,12	151,24±42,09	1,00	0,608
Ingesta de pescado (g/día) ^{c,e}	71,24±29,88	73,91±29,73	1,00	0,221
Suplementos de yodo (µg/día) ^c				0,162
<100	82 (25,15)	118 (24,63)	Ref	
100-149	129 (39,57)	219 (45,72)	1,18	
>150	115 (35,28)	142 (29,65)	0,86	
Lactancia materna previa				0,789
No	218 (62,93)	301 (62,97)	Ref	
<6 meses	59 (16,95)	88 (18,41)	1,09	
≥6 meses	69 (20,11)	89 (18,62)	0,93	
Recién nacido/a				
Sexo (Niña)	134 (43,51)	236 (49,26)	1,26	0,114
Pretérmino (sí)	26 (8,44)	21 (4,39)	0,50	0,021
Edad medición TSH en talón (días)	4,06±7,34	3,47±5,05	0,98	0,187
Edad gestacional (semanas)	39,28±2,29	39,64±1,67	1,10	0,011
Peso al nacer (gr)	3206,97±566,07	3239,50±500,48	1,00	0,394
PEG (sí)	29 (9,48)	58 (12,13)	1,32	0,244

Se muestra el tamaño de la muestra y porcentaje, n(%), para variables categóricas y media±DE para las continuas. IMC: Índice de masa corporal; METs: Equivalentes metabólicos del ejercicio realizado; OR: Odds Ratio; Ref: Grupo de referencia; DE: Desviación estándar; Clase social I: Puestos directivos, técnicos superiores y agentes comerciales; Clase social II: Trabajo cualificado no manual; Clase social III: Trabajo manual y no cualificado; PEG: Pequeño para la edad gestacional; TSH: TSH: Hormona estimulante de la tiroides. a:OR y p-valor de inclusión (likelihood-ratio test) a partir de modelos de regresión logística; b:Previo al embarazo; c:Durante el embarazo; d:Primer trimestre del embarazo; e:Ajustado por energía.

Al comparar a las participantes incluidas y excluidas, las excluidas (n=376) eran más jóvenes (edad media±DE=28,99±5,10 años) y con una menor proporción de mujeres caucásicas nacidas en España (82,47%). Además, una mayor proporción de las mujeres incluidas reportó haber trabajado durante el embarazo al compararlas con las excluidas (84,97% frente a 77,59%), tener un nivel de estudios superior (26,72% vs 17,24% tenían estudios universitarios en incluidas vs excluidas), mayor clase social (26,30% de las incluidas vs 14,94% de las no participantes pertenecían a la clase social más alta), vivir con el padre del/a niño/a durante el embarazo (98,96% frente a 95,11% en incluidas y excluidas) y consumir sal yodada en la gestación (65,34% vs 55,46% en excluidas e incluidas, respectivamente). Además, también hubo diferencias marginalmente significativas en la estación en la que se tomó la muestra de sangre (menor en otoño y mayor en invierno entre las incluidas). Finalmente, se encontraron diferencias en algunas características del parto. Específicamente, hubo menos partos pretérmino (4,39%) y ligeramente más altas edades gestacionales (39,64±1,67 semanas) entre las mujeres incluidas que las excluidas (8,44% de niños/as pretérmino y con medias de semanas de gestación de 39,28±2,29 semanas) (Tabla 18).

El análisis descriptivo de los niveles de TSH neonatal puede observarse en la Tabla 19 y Figura 19. La mediana (rango intercuartílico) para todos los/as niños/as fue de 1,42 (1,20) uIU/mL y dichos niveles fueron de 1,23 (1,14) uIU/mL en niñas y 1,55 (1,15) uIU/mL en niños, habiendo diferencias significativas (p = 0,006). Todas las muestras estuvieron por encima del LOD (0,2 mUI/L).

Tabla 19. Niveles de TSH neonatal (n=479). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).

TSH neonatal (uIU/mL)	P50 (P25; P75)
TSH para ambos sexos	1,42 (0,86; 2,06)
TSH niñas	1,23 (0,77 1,91)
TSH niños	1,55 (0,97;2,12)

LOQ: Límite de cuantificación; P: Percentil; TSH: Hormona estimulante de la tiroides

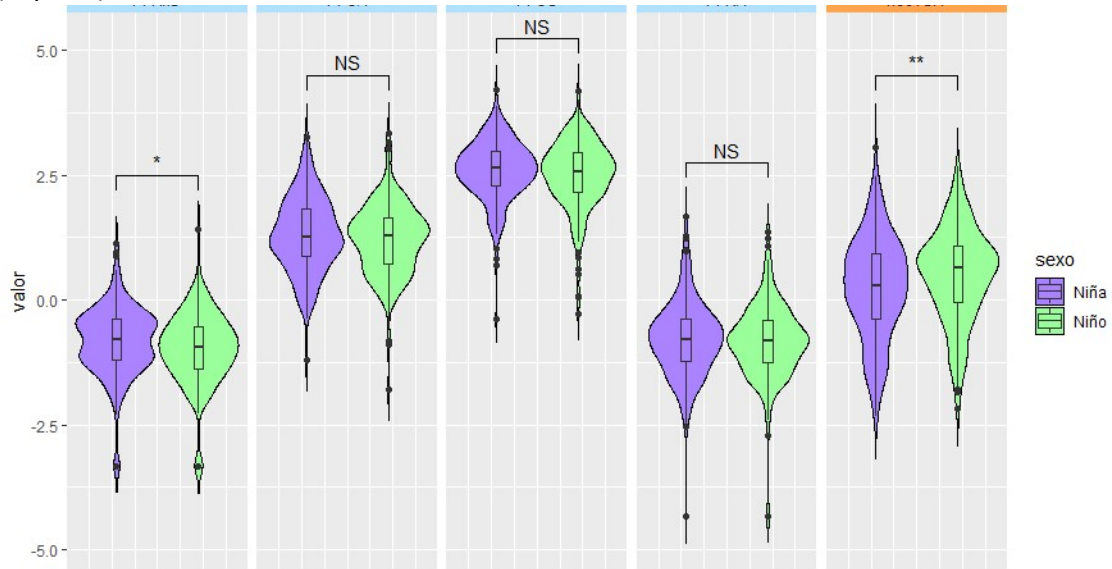
Por otro lado, las concentraciones medianas (IQR) de los diferentes PFAS medidos en semana 12 del embarazo fueron de 0,54 (0,33), 2,43, (1,63), 6,15 (3,18) y 0,57 (0,34) ng/mL para PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA, respectivamente. Además, todas las muestras analizadas tenían concentraciones medibles de PFOA y del PFOS, mientras que se detectaron niveles por encima del LOQ en el 97,5% y 99,2% de las muestras en el caso del PFHxS y PFNA, respectivamente (Tabla 20). Además, hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles maternos de PFHxS ($p = 0,027$) según el sexo del bebé (Figura 19).

Tabla 20. Concentraciones de PFAS maternos (n=479). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).

Contaminantes (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	≥LOQ (%)	P50 (P25; P75)
PFHxS	0,2	97,5	0,54 (0,41; 0,74)
PFOA	0,2	100	2,43 (1,72; 3,35)
PFOS	0,2	100	6,15 (4,66; 7,84)
PFNA	0,1	99,2	0,57, (0,42; 0,76)

LOQ: Límite de cuantificación; P: Percentil; PFHxS: Perfluorohexano sulfonato; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Perfluorooctano sulfonato.

Figura 19. Distribución de los niveles de PFAS maternos en semana 12 de embarazo y TSH neonatal según el sexo del recién nacido. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).



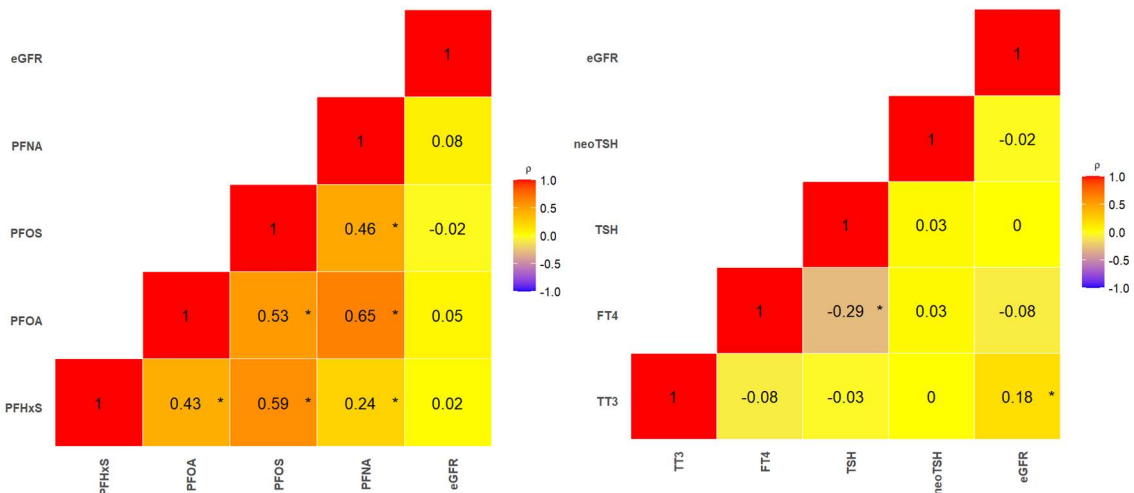
neoTSH: Hormona estimulante de la tiroides neonatal. Tanto los niveles de TSH como los de contaminantes están log2-transformados. Los niveles de TSH se midieron tras el nacimiento, mientras que los niveles de PFAS se midieron en el primer trimestre de embarazo. Las diferencias entre sexos están indicadas como “NS” (no significativas), “*” (p -valor < 0.05) y “**” (p -valor < 0.01). PFHxS: Perfluorohexano sulfonato; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Perfluorooctano sulfonato

Aunque el estudio de la posible relación entre las HT maternas y las PFAS se ha presentado en el punto 4.2.1 de la presente tesis, en este punto se muestra la correlación existente entre la TSH neonatal y el resto de las HT maternas (Figura 20), no encontrando ninguna correlación estadísticamente significativa entre dicha HT del recién nacido y las de su madre. Solamente se observó una correlación negativa significativa entre los niveles de la hormona FT4 y la TSH en madre ($\rho = -0,25$), algo ya comentado en la sección sobre PFAS y HT de las 3 cohortes INMA.

Respecto a las PFAS de la cohorte INMA-Valencia y al igual que ocurría para las 3 cohortes del estudio (Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, (ver punto 4.2.1 para más información), se encontraron correlaciones positivas significativas entre los contaminantes: el PFHxS con el PFOA ($\rho = 0,29$), PFOS ($\rho = 0,42$) y PFNA ($\rho = 0,09$); el PFOA con el PFNA ($\rho = 0,68$) y con el PFOS ($\rho = 0,45$); y el PFNA con el PFOS ($\rho = 0,33$), siendo todas ellas estadísticamente significativas (Figura 21).

En cuanto al eGFR, este no se correlacionó con la TSH neonatal (y sí que lo hizo positivamente de manera significativa con la hormona TT3 materna [$\rho = 0,20$], algo también comentado en el punto 4.2.1). No se encontraron correlaciones entre el eGFR y las PFAS (Figura 21).

Figura 20. Correlaciones de Pearson (ρ) entre las PFAS (izquierda) y las HT (derecha) transformadas logarítmicamente, y entre la eGFR y los PFAS (izquierda) y las HT (derecha). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).



PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perfluorononanoico; TT3: Triyodotironina total; FT4: Tiroxina libre; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; neoTSH: Hormona estimulante de la tiroides neonatal; eGFR: Ratio estimado de filtración glomerular.

La Tabla 21 y Figura 21 muestran los resultados para los modelos principales. Se puede observar una asociación negativa significativa entre los niveles neonatales de TSH y la concentración del contaminante PFOA medido en el 1^{er} trimestre de embarazo (% de cambio [95%IC]=-10,33 [-17,65, -2,36]). Las asociaciones entre la TSH neonatal y el resto de contaminantes fueron también negativas, pero no significativas.

Al desagregar el análisis según el sexo del recién nacido (Tabla 21 y Figura 21), la asociación antes observada entre los niveles neonatales de TSH y la concentración del PFOA sigue siendo significativa en el caso de las niñas (% de cambio [95%IC]=-13,20 [-22,80, -2,40]) aunque pierde la significación en el caso de los niños (% de cambio [95%IC]=-8,01 [-18,20; 3,45]). Sin embargo, la interacción no es significativa ($p=0,428$). El resto de las asociaciones continúan siendo no significativas. Por último, no se

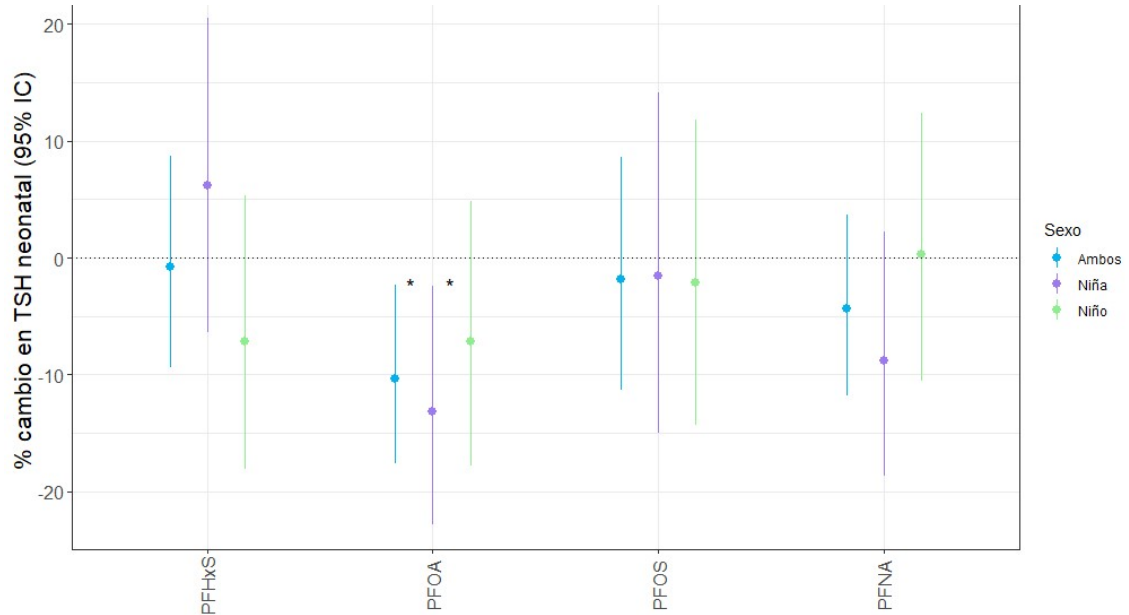
encontró ninguna interacción significativa entre los niveles de los diferentes PFAS y el sexo del recién nacido.

Tabla 21. Asociación entre los niveles de TSH neonatal y la concentración de PFAS maternos: modelos principales y por sexo. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).

PFAS	Total (n=479)		Niñas (n=236)		Niños (n=243)		p-valor interacción
	% de cambio (95%IC)	p-valor	% de cambio (95%IC)	p-valor	% de cambio (95%IC)	p-valor	
PFHxS	-0,73 (-9,35; 8,70)	0,874	7,60 (-5,89; 23,02)	0,283	-7,93 (-18,65; 4,21)	0,190	0,132
PFOA	-10,33 (-17,65; -2,36)	0,012	-12,83 (-23,00; -1,31)	0,030	-8,01 (-18,20; 3,45)	0,162	0,428
PFOS	-1,84 (-11,31; 8,63)	0,718	-0,13 (-14,74; 16,97)	0,987	-3,15 (-15,03; 10,39)	0,630	0,950
PFNA	-4,38 (-11,82; 3,69)	0,278	-8,74 (-19,09; 2,92)	0,135	-1,57 (-11,89; 9,96)	0,779	0,249

Los coeficientes están expresados como el porcentaje de cambio en los niveles de TSH neonatal asociados con un incremento doble en los niveles de PFAS junto a sus IC. Los niveles de TSH se midieron tras el nacimiento, mientras que los niveles de PFAS se midieron en el primer trimestre de embarazo. Todos los modelos fueron ajustados por el país de origen de la madre, la edad de la madre, el tiempo que pasó entre el nacimiento del recién nacido y la realización de la prueba, el sexo del recién nacido y el peso del recién nacido. En los modelos por sexo, se incluyó la posible interacción entre los niveles de PFAS y el sexo del recién nacido. IC: Intervalos de confianza; PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; p-inter: P de interacción.

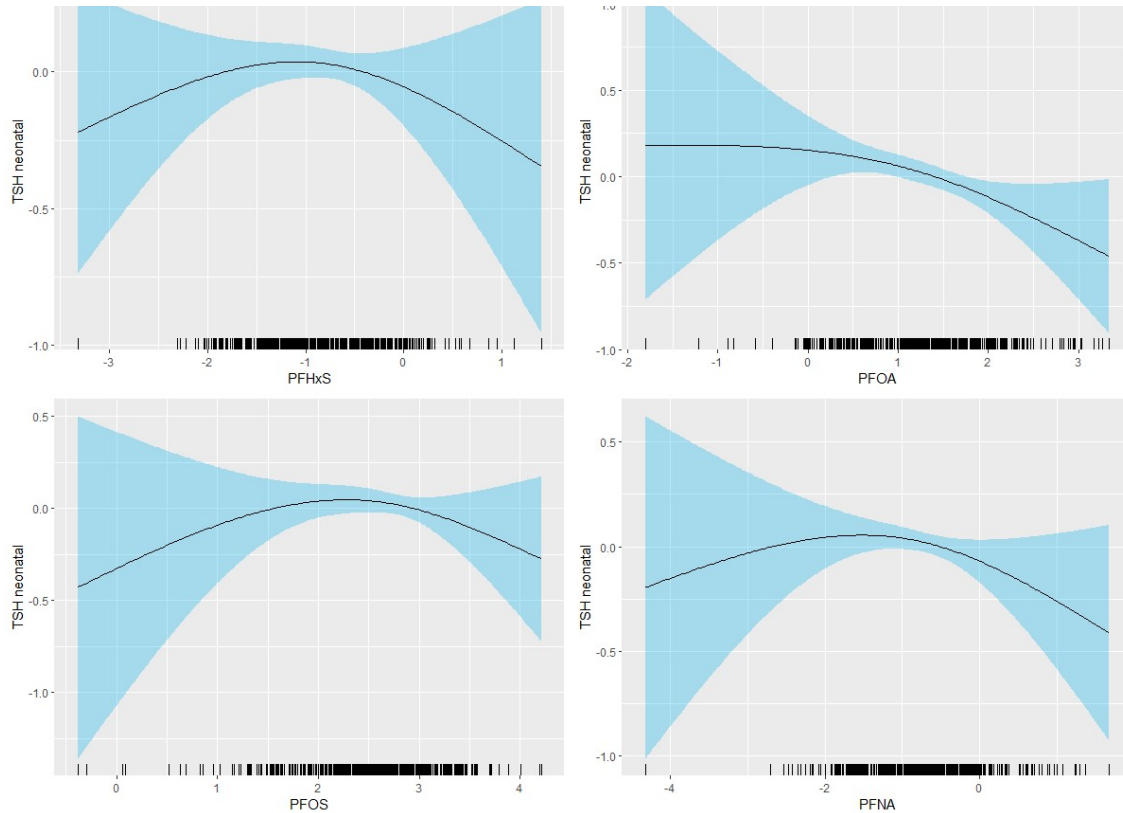
Figura 21. Asociación entre los niveles de TSH neonatal y la concentración de PFAS maternos: modelos principales y por sexo. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).



Los coeficientes están expresados como el porcentaje de cambio en los niveles de TSH neonatal asociados con un incremento doble en los niveles de PFAS junto a sus intervalos de confianza. Se muestran las asociaciones con un p-valor < 0.05 (p-valores significativo, *). Los niveles de TSH se midieron tras el nacimiento, mientras que los niveles de PFAS se midieron en el primer trimestre de embarazo. Las variables incluidas en cada modelo se presentan en el pie de página de la Tabla 21. En los modelos por sexo, se incluyó la posible interacción entre los niveles de PFAS y el sexo del recién nacido. Tamaño muestral: 479 para el total, 236 para niñas y 243 para niños. PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

La Figura 22 exhibe la forma de las asociaciones entre los niveles de TSH neonatal y las concentraciones maternas de PFAS cuando estas últimas fueron incluidas en los modelos en forma de efectos cúbicos suavizados con 2 grados de libertad. En todos los casos, los modelos donde la asociación asumida era lineal fueron mejores (en cuanto a AIC) que los modelos donde se asumía la existencia de una asociación no lineal.

Figura 22. Media predictiva e IC95% para la relación no lineal entre contaminantes y la TSH neonatal. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).



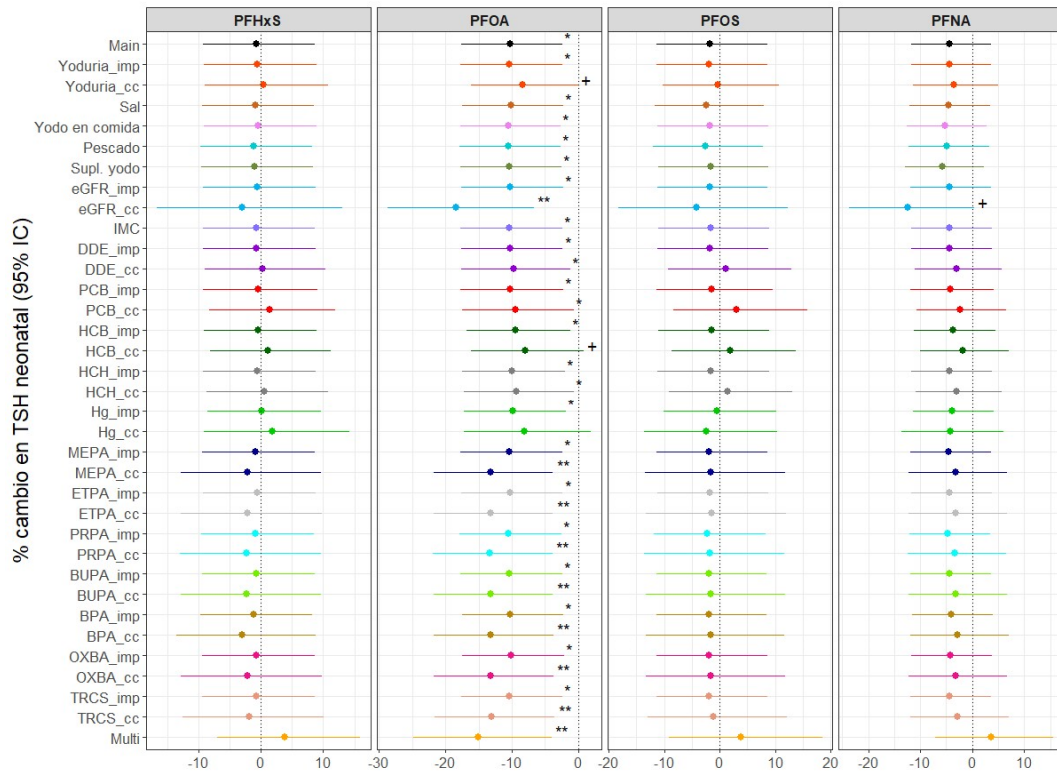
Todos los contaminantes (medidos en el 1^{er} trimestre de embarazo y log₂-transformados) fueron incluidos como efectos cúbicos suavizados en los modelos multivariantes. La TSH se midió en neonatos. Las variables incluidas en estos modelos se muestran en la Tabla 21. PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

En la Figura 23 se presentan los resultados de los modelos principales, junto con los modelos de sensibilidad. Estos incluyen los modelos principales sin datos faltantes (análisis de casos completos) y modelos ajustados por la excreción de yodo en orina, consumo de sal yodada, ingesta de yodo a través de la alimentación, consumo de pescado, eGFR, IMC, diversos contaminantes organoclorados y fenoles, e incluyendo simultáneamente los 4 PFAS. En el caso de la yoduria, la eGFR y los contaminantes organoclorados y fenoles, se realizó una imputación de datos debido al alto número de

datos perdidos que presentaban estas variables (Tabla 22), y se realizó en análisis de sensibilidad tanto con los datos imputados como con los casos completos.

Al añadir todas estas variables y comparar los coeficientes de los modelos principales con los diferentes modelos de sensibilidad, estos coeficientes no variaron substancialmente, excepto para los modelos con el PFOA y el PFNA, donde añadir la variable eGFR sí alteraba en mayor grado el valor de sus coeficientes. La variación en los coeficientes también era mayor al introducir los 4 contaminantes a la vez, debido a la colinealidad existente entre ellos.

Figura 23. Análisis de sensibilidad sobre la asociación entre niveles maternos de PFAS y niveles neonatales de TSH. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).



Los coeficientes están expresados como el porcentaje de cambio en los niveles de TSH neonatal asociados con un incremento doble en los niveles de PFAS junto a sus intervalos de confianza. Se muestran las asociaciones con un p-valor < 0.05 (p-valor significativo, *) y p-valor < 0.1 (p-valor marginalmente significativo, +). Los contaminantes: DDE, PCB, HCB, b-HCH y Hg se log-transformaron para el análisis. Las variables incluidas en cada modelo se presentan en la Tabla 18. BPA: Bisfenol A; b-HCH: Beta-hexaclorociclohexano; BUPA: Butilparaben; cc: Casos completos; DDE: 1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2-dicloroetano; eGFR: Ratio estimado de filtración glomerular; ETPA: Etilparaben; HCB: Hexaclorobenceno; Hg: Mercurio; IMC: Índice de masa corporal; imp: Imputado; MEPA: Metilparaben; OXBE: Oxibenzona; PCB: Suma de 3 bifenilos policlorados: (PCB-138, -153 y -180); PFHxS: Ácido perfluorohexanosulfónico; PFNA: Ácido perflurononanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFOS: Ácido perfluorooctanosulfónico; PRPA: Propilparaben; TRCS: Triclosan.

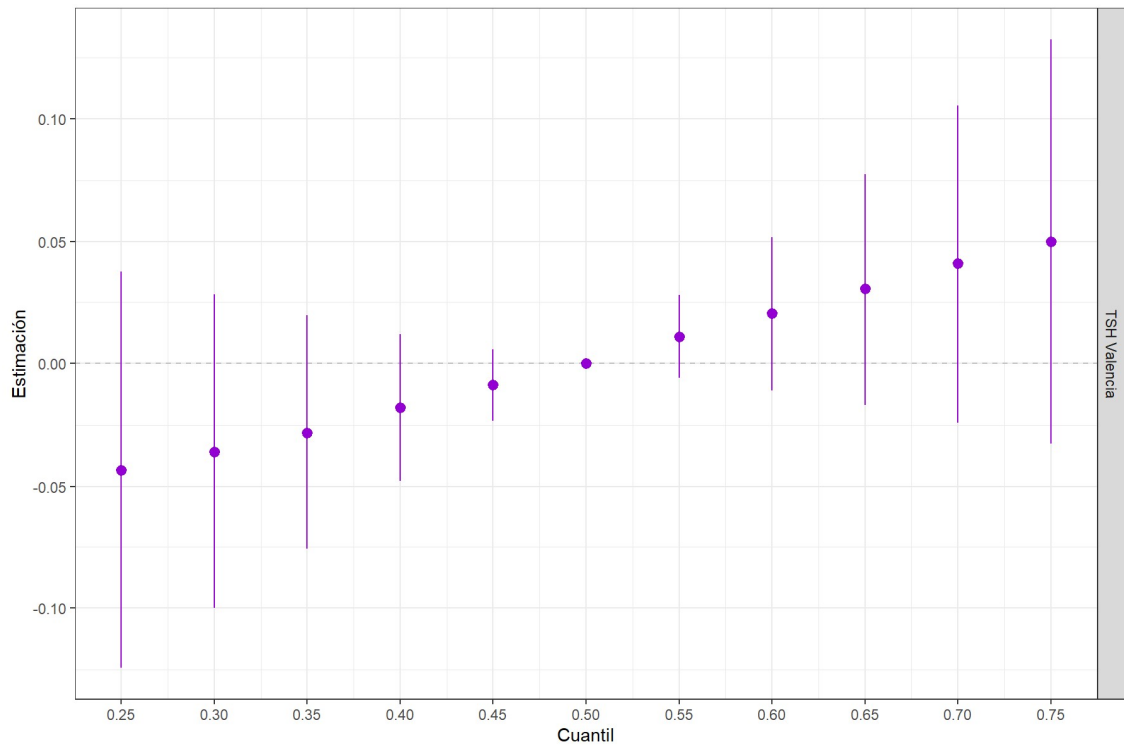
Tabla 22. Número de valores imputados y modelos de regresión utilizados para cada variable. Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).

Variable	Valores imputados	Método de imputación
Yoduria	23	Regresión lineal Bayesiana
eGFR	296	Regresión lineal Bayesiana
Lípidos	24	Regresión lineal Bayesiana
4,4'-DDE	40	Regresión lineal Bayesiana
PCB	40	Regresión lineal Bayesiana
HCB	40	Regresión lineal Bayesiana
b-HCH	40	Regresión lineal Bayesiana
Hg	135	Regresión lineal Bayesiana
MEPA	146	Regresión lineal Bayesiana
ETPA	146	Regresión lineal Bayesiana
PRPA	146	Regresión lineal Bayesiana
BUPA	146	Regresión lineal Bayesiana
BPA	146	Regresión lineal Bayesiana
OXBE	146	Regresión lineal Bayesiana
TRCS	146	Regresión lineal Bayesiana

Los análisis se llevaron a cabo en cada base de datos, y los estimadores se combinaron siguiendo las reglas de Rubin. Las concentraciones de lípidos en suero, de los compuestos organoclorados, del Hg y de los fenoles fueron \log_2 transformados para mantener la normalidad. La base de datos imputada se utilizó para los análisis de sensibilidad. 4,4'-DDE: 1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2-dicloroetano; BPA: Bisfenol A; b-HCH: Beta-hexaclorociclohexano; BUPA: Butilparaben; ETPA: Etilparaben; eGFR: Ratio estimado de filtración glomerular; HCB: Hexaclorobenceno; Hg: Mercurio; MEPA: Metilparaben; OXBE: Oxibenzona; PCB: Suma de 3 bifenilos policlorados (PCB-138, -153 y -180); PRPA: Propilparaben; TRCS: Triclosan.

Por último, también se estudió el efecto de la mezcla de PFAS maternas en los niveles de TSH neonatal (Figura 24), utilizando el BKMR, tal y como se ha explicado con anterioridad. Como ocurría en el caso de HT maternas, el análisis “multipollutant” no mostró asociación significativa entre la mezcla de químicos y los niveles de TSH neonatales, aunque sí que hay cierta sugerencia de una asociación positiva entre la suma de los contaminantes y la TSH del/de la bebé.

Figura 24. Efecto de la mezcla de químicos maternos en la TSH neonatal usando BKMR (media posterior e intervalo de credibilidad del 95%). Cohorte INMA-Valencia, 2003-2006 (España).



TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Tamaño muestral: 477.

5. DISCUSIÓN.

La literatura muestra un creciente interés en el papel que podría desempeñar la exposición a PFAS durante el embarazo, infancia y adolescencia en las alteraciones de la función tiroidea con 35 estudios publicados hasta finales del 2023. Para poder llegar a una conclusión, se ha evaluado la evidencia de una posible asociación entre la exposición a PFAS y la alteración de la tiroides mediante la aplicación de los criterios de Bradford-Hill, tanto a los resultados de la revisión bibliográfica como a los resultados obtenidos del análisis de los datos procedentes de las 3 cohortes INMA incluidas en esta tesis. Los Criterios de Bradford Hill son un conjunto de principios propuestos por el epidemiólogo británico Sir Austin Bradford Hill para ayudar a determinar si una relación observada entre dos variables es de naturaleza causal (246). En los apartados 5.1 a 5.5 se aplican los criterios de Bradford-Hill a los resultados de esta tesis, incluyendo una breve descripción de cada uno de dichos criterios en cada apartado.

5.1. Consistencia y coherencia.

Este criterio hace referencia a la repetición de los hallazgos a través de diferentes estudios, en diversas poblaciones y circunstancias, utilizando métodos variados. Si una asociación se observa repetidamente, a lo largo del tiempo y en diferentes contextos, se fortalece la posibilidad de que la relación sea causal. Sin embargo, la falta de consistencia no necesariamente significa que no exista causalidad, ya que algunas asociaciones pueden depender de factores específicos que varían entre estudios. La coherencia implica que la asociación no debe contradecir lo que se sabe sobre la biología de la enfermedad, la historia natural, y otros datos científicos. La relación debe ser consistente con la evidencia existente de diferentes fuentes, como estudios experimentales, observacionales, y conocimientos teóricos. Si la asociación es incoherente con el conocimiento establecido, esto puede reducir la credibilidad de una relación causal (246).

En este apartado se analiza la consistencia y coherencia del método analítico tanto de PFAS como de HT, del compartimento usado para su análisis, de las posibles diferencias en los niveles de contaminantes y hormonas y posteriormente, de los resultados obtenidos en el análisis de las asociaciones entre exposición a PFAS y HT.

5.1.1. Evaluación de PFAS.

En el estudio analítico observacional de esta tesis con participantes INMA se analizaron los 4 PFAS anteriormente descritos (PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA). En los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se analizó PFOA y PFOS en todos y PFHxS y PFNA en un número menor (n=20 y 21 respectivamente). La determinación de PFAS para los estudios INMA de esta tesis, se realizó mediante LC/MS, al igual que en todos los estudios de la revisión bibliográfica, no existiendo, por tanto, diferencias en el método de análisis químico empleado para determinar las PFAS. Tampoco existieron marcadas diferencias entre el estudio INMA y los de la revisión en cuanto al LOD o el LOQ, a pesar de haberse medido en diferentes laboratorios de todo el mundo: en el estudio de esta tesis el LOQ fue de 0,2 ng/mL para PFHxS, PFOS y PFOA, y de 0,1 ng/mL para PFNA; y en los estudios de la revisión el LOD y/o LOQ estuvieron entre 0,01-0,2, 0,0-0,2, 0,01-0,2 y 0,01-0,1 ng/mL, para PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA, respectivamente. Los valores por debajo de esos umbrales se establecieron en la mitad del LOQ correspondiente en el estudio INMA y usando esta metodología o $LOQ/\sqrt{2}$, $LOD/2$ o imputación basada en datos esperados, en los estudios de la revisión bibliográfica, existiendo pues ciertas diferencias en la forma en que se manejaron las concentraciones por debajo de estos límites. Sin embargo, los porcentajes de muestras por debajo del LOD o LOQ no fueron muy elevados en la mayoría de los estudios (>80% en los estudios de la revisión y >96% en el proyecto INMA).

Los artículos difirieron en los compartimentos sanguíneos utilizados para determinar las concentraciones de PFAS (plasma o suero, siendo en el caso INMA el primero el utilizado). La comparabilidad entre compartimentos sanguíneos se ha evaluado en estudios previos (64), comparándose las concentraciones de PFHxS, PFOS, y PFOA en muestras de plasma y suero en trabajadores/as expuestos/as ocupacionalmente en EE.UU., siendo la ratio suero:plasma de 1:1, independientemente

del nivel de concentraciones medidas. Los mismos resultados se obtuvieron en un estudio posterior realizado en población general en Noruega (247) y en otro estudio en las mujeres embarazadas del proyecto INMA (248) que evaluó la ratio de concentración de PFAS entre el plasma y el suero, obteniendo una ratio de concentración de 1:1. Por lo tanto, es razonable suponer que la determinación en cualquiera de los compartimentos sea un buen indicador para estimar la carga corporal de PFAS, y es posible que estas diferencias tengan escasa influencia en la comparabilidad de los resultados de la exposición.

En cuanto a las concentraciones de PFAS, variaron considerablemente entre las diferentes poblaciones estudiadas. En mujeres embarazadas, el PFOS fue el contaminante con los niveles más altos reportados, con varios estudios donde se superaron los 10 ng/mL. El PFOA mostró niveles elevados en poblaciones cercanas a zonas industriales, como las fábricas de teflón (170). Por otro lado, las concentraciones de PFHxS y PFNA en mujeres embarazadas fueron más uniformes, con rangos más estrechos entre los estudios. En muestras de cordón umbilical, las concentraciones de PFAS fueron generalmente más bajas que en la sangre materna, siendo el PFOA el más abundante, seguido por el PFOS, PFNA y PFHxS. En niños y adolescentes, se observaron dos estudios con concentraciones extremadamente altas debido a la exposición a PFAS a través del agua potable (170,223). Excluyendo estos casos, los niveles más altos se encontraron para el PFOS, seguido de PFOA, PFNA y PFHxS.

5.1.2. Evaluación de hormonas tiroideas.

En el estudio analítico realizado con datos INMA se analizó la TSH, FT4 y TT3 para el caso de las mujeres embarazadas y TSH para el caso de los/as recién nacidos/as. Los estudios analizados en la revisión bibliográfica variaron en las HT analizadas, ya que, a excepción de la TSH, que se midió en todos los artículos menos uno, el resto de las hormonas se determinaron en un número menor de estudios (TT4 en 19, FT4 en 26, TT3 en 15 y FT3 en 15). Por lo tanto, no todos los estudios tenían información disponible sobre las HT libres (incluyendo el estudio INMA, para el caso de la FT3 en madres y FT4 y FT3 en neonatos/as), que reflejan los niveles de hormonas biológicamente activas que

están disponibles para los tejidos y podrían haber proporcionado información más completa sobre el sistema regulador de la tiroides. Las diferencias en los métodos utilizados para analizar las HT también pueden ser importantes. Los estudios utilizaron diferentes tipos de métodos de inmunoensayo para la determinación de hormonas (siendo el ensayo utilizado el fluoroinmunométrico en el caso de la cohorte INMA). Sin embargo, algunos estudios en animales han criticado el uso de estas técnicas para la evaluación de la FT4. Estos investigadores plantearon la hipótesis de que la reducción de FT4 en presencia de PFOS podría haberse debido a un sesgo negativo en las técnicas análogas, como resultado del desplazamiento competitivo de FT4 y el análogo de FT4 marcado de las proteínas de unión al suero y al ensayo en presencia de este contaminante (249,250). Esta preocupación motivó un estudio sobre el posible sesgo de la presencia de PFAS en una población humana con concentraciones séricas típicas de PFOS en los EE.UU., pero con concentraciones más altas de PFOA debido a su proximidad a una fábrica de teflón (251). Dicho sesgo por el uso de un método análogo con respecto a los métodos de diálisis en estudios experimentales (249,250) no se observó en esta población humana (251). Según los autores, las posibles diferencias en los resultados entre los estudios en animales y humanos podrían deberse a las diferencias en los niveles de exposición a PFAS (más altos en ratas que en humanos) y también a las diferencias entre especies en las principales proteínas que se unen a T4 (en ratas: albúmina y TTR, y en humanos: TBG, mientras que la albúmina y el TTR desempeñan papeles comparativamente menos importantes), y su interacción con las PFAS (251).

5.1.3. Evaluación de enfermedades tiroideas.

En el estudio analítico realizado con datos INMA se analizó la enfermedad tiroidea autorreportada por las madres, así como el hipo e hipertiroidismo subclínico basado en los niveles de HT existentes. Con respecto a la revisión, existía gran variabilidad en el tipo de enfermedades tiroideas estudiadas (hipotiroidismo autorreportado, hipo e hipertiroidismo subclínico, hipotiroxinemia y niveles de anticuerpos tiroideos [TPOAb]), lo cual, junto con el bajo número de estudios y las diferentes momentos de la vida estudiados (embarazo, nacimiento, infancia, y/o

adolescencia) dificultaban encontrar coherencia y coexistencia en los resultados obtenidos. Por tanto, un mayor número de estudios en este aspecto sería deseable.

5.1.4. Evaluación de resultados del análisis de las asociaciones entre exposición a PFAS y HT.

Respecto a la coherencia y consistencia en la direccionalidad de los estudios realizados en poblaciones generales, una mayor proporción de dichas asociaciones (n=23 de las 38) fueron positivas, siendo las hormonas TSH y T4 las más afectadas. En los estudios de la cohorte INMA, las hormonas afectadas fueron la TT3 en el periodo prenatal y la TSH al nacer, con asociaciones negativas. Esto contrasta con cierta tendencia en los estudios previos de reportar asociaciones significativas en la dirección opuesta.

Si nos centramos en qué hormonas se vieron afectadas por la exposición a PFAS en el periodo prenatal, en el estudio INMA no se encontró una clara asociación con ninguna de las estudiadas, siendo solamente los niveles maternos de TT3 marginalmente (y negativamente) asociados con concentraciones prenatales de PFNA. En un estudio previo realizado con una submuestra más pequeña del proyecto INMA (220), ya se observaba la asociación marginal mencionada. Además, en dicho estudio se encontró una relación significativa y positiva entre la TSH y el PFHxS, así como entre la TT3 y el PFOA, asociaciones que no se replicaron en este nuevo análisis de la tesis, el cual contaba con un mayor tamaño muestral. Respecto a los estudios de la revisión bibliográfica centrados en HT y PFAS maternos (n=19), 9, 6 y 9 estudios encontraron asociaciones significativas con la TSH, T3 y T4, respectivamente (Tabla 6). Teniendo en cuenta la dirección, magnitud y significancia de las asociaciones encontradas en la revisión, hay una cierta consistencia (aunque débil) en cuanto a la asociación positiva entre la exposición materna a algunas PFAS y los niveles de HT maternas. En concreto, la evidencia parece ser más sólida para la relación entre el PFOS, el PFHxS y las hormonas TSH y T4, lo cual no se confirmó en el caso de la cohorte INMA.

En cuanto a los estudios sobre outcomes perinatales (cordón y neonatal), en la cohorte INMA de Valencia se encontró una asociación negativa significativa entre concentraciones prenatales de PFOA y niveles neonatales de TSH. Respecto a los estudios de la revisión sistemática, algunos estudios (175,228,235,236,240,242,243), encontraron asociaciones que sugieren un impacto de los PFAS (especialmente para PFOS) en la TSH y T4, siendo la preponderancia de asociaciones positivas, algo no corroborado en el estudio INMA, donde la asociación entre TSH neonatal y PFOA fue negativa.

Respecto a los estudios en la infancia y/o adolescencia, no se contaba con datos en la cohorte INMA para la realización del estudio analítico respectivo. En cuanto a los estudios de la revisión bibliográfica, se encontró un menor número de estudios en el período infantil y/o adolescente en comparación a los realizados durante el embarazo o el período perinatal (8 frente a 19 y 16, respectivamente). La coherencia y consistencia de las asociaciones entre la exposición a PFAS y los resultados tiroideos se caracterizaban por sus resultados variables, pero se encontró cierta consistencia y coherencia de una asociación positiva entre PFAS y T4 (171,172,224,238), especialmente para el caso de PFNA.

Algunos estudios, incluyendo el estudio de esta tesis, también abordaron la cuestión de si había algún efecto sobre diferentes enfermedades tiroideas, lo cual es esencial para entender la implicación clínica de los resultados observados. Por esa razón, se investigó el autorreporte, por parte de las madres INMA, de algún tipo de enfermedad tiroidea de manera global, así como la prevalencia de hiper e hipotiroidismo subclínico, sin que se hallara ninguna asociación significativa con la exposición a PFAS (aunque sí se reportaron dos marginalmente significativas: PFOA versus enfermedad tiroidea autorreportada y PFHxS e hipertiroidismo subclínico, siendo en ambos casos la asociación positiva). Respecto a la evidencia de una posible asociación en la literatura incluida en la revisión, esta no es del todo clara, debido a los pocos estudios enfocados en disfunciones tiroideas (n=4 en madres y 4 en neonatos/as, infancia y/o adolescencia), el pequeño número de casos dentro de cada estudio con este tipo de disfunciones, la discrepancia en el tipo de enfermedad estudiada y las diferencias en las etapas de la vida estudiadas. Sin embargo, se encontró cierta coherencia en madres de un predominio de

asociaciones positivas con hipotiroidismo, siendo los contaminantes con los que asociaba el PFOA y PFOS (234) y también se encontró ciertas diferencias en función de los niveles de anticuerpos tiroideos (TPOAb), aunque la dirección de las asociaciones no seguía un patrón claro (217,231). Dado el bajo número de estudios, estas conclusiones deberían ser tomadas con cautela. En los estudios centrados en el periodo neonatal, infancia y/o adolescencia, aunque en uno de ellos se reportaron mayores probabilidades de enfermedades tiroideas autoinformadas, principalmente hipotiroidismo, asociadas a mayores concentraciones de PFOA en un estudio (170), estos resultados no fueron consistentes con una asociación entre PFOA y los niveles de HT en todos los niños/as combinados, ni con las asociaciones para las categorías de hipo/hipertiroidismo subclínico que se crearon utilizando los niveles hormonales en el momento de la recogida de muestras (170). Tampoco dichas asociaciones fueron consistentes en niños/as de otro estudio de hasta 6 años de edad, donde mayores concentraciones de PFHxS y PFOS se asociaron con un menor riesgo de hipotiroidismo subclínico (171).

5.2. Fuerza de la asociación.

Es la magnitud de la relación entre una causa potencial y un efecto observado. Una asociación fuerte, es decir, un riesgo relativo o una razón de probabilidades alta, sugiere que es menos probable que la asociación se deba al azar o a factores de confusión. Sin embargo, una asociación débil no descarta la causalidad, ya que pueden existir otras razones, como errores de medición, que la atenúen (246).

Si nos centramos en las mujeres embarazadas, en el estudio analítico realizado en esta tesis sobre asociación entre PFAS maternas y HT maternas, el % de cambio de HT con respecto a la exposición a PFAS fue pequeño (relación inversa y marginalmente significativa entre la TT3 y el PFNA, con una disminución del 5,22% [IC 95%=-10,29; 0,15; p=0,06] en los niveles de TT3 asociados a un incremento del doble en la concentración de PFNA), en consecuencia, no se ve un claro efecto de la exposición materna a PFAS sobre sus HT. Respecto a los resultados encontrados sobre disfunción tiroidea, en INMA no se encontró una asociación clara con ninguna de las enfermedades tiroideas

estudiadas, encontrando solo dos asociaciones marginales (PFOA vs patología tiroidea autoinformada y PFHxS vs hipertiroidismo subclínico), en el que por cada duplicación en los niveles de PFOA y PFHxS, la probabilidad de tener patología tiroidea autoinformada o hipertiroidismo subclínico aumentaba un 53% y 24%, respectivamente. Si nos centramos ahora en los resultados de la revisión bibliográfica, varios aspectos dificultan la evaluación de la fuerza de la asociación entre los estudios. En concreto, existe una variación sustancial entre los estudios en las estimaciones de la asociación (coeficientes de regresión, % de cambio, diferencias de medias estimadas, coeficiente de correlación de Pearson y p para tendencia). Aunque las concentraciones de PFAS se midieron en las mismas unidades (ng/mL), los contaminantes no se trataron de la misma manera (continua o categórica) en los análisis estadísticos, lo que también dificulta la comparación entre estudios. A pesar de las dificultades para comparar los resultados, y aunque hay evidencia de que algunos PFAS pueden estar relacionados con alteraciones de los niveles de HT o enfermedades tiroideas en madres, en general, la fuerza de la asociación tendía a ser entre moderada y débil en aquellos estudios donde se encontró dicha asociación (excepto una β de 38,6 nmol/L en neonatas para TT4 al comparar los cuartiles más altos y más bajos de PFOA del cordón) (236).

Respecto a fuerza de la asociación en los estudios centrados alrededor del nacimiento o durante la infancia y/o adolescencia, en el caso del INMA, dicha asociación fue moderada y estadísticamente significativa con un % de cambio [95%IC] del -10,33% [-17,65%, -2,36%]. Esto está en la línea de los estudios de la revisión bibliográfica, donde la fuerza de la asociación fue generalmente entre débil y moderada y, en algunos casos, inexistente (223,232). Sin embargo, una más clara asociación en niñas que en niños en el estudio INMA difiere con cierto patrón hacia una asociación más clara en los niños que en las niñas para el PFOS y en menor medida para el PFNA (170,171,228,231,234,240,241,243) en los estudios de la revisión. Sin embargo, el número de estudios que estudiaron diferencias por sexo no era muy elevado y serían necesarios más estudios.

Volviendo a la fuerza de la asociación, aunque esta sea entre moderada y leve, es importante tener en cuenta que las asociaciones de pequeña magnitud también pueden ser importantes en ventanas críticas de exposición, como la gestación, infancia

y/o adolescencia, cuando incluso pequeños cambios en las HT podrían tener consecuencias irreversibles en el desarrollo del cerebro, el cual no acaba de formarse hasta la adolescencia (132). Además, y tal y como se comentó en la introducción, la función tiroidea es también fundamental en el crecimiento fetal (152) y su alteración podría ser clave en complicaciones durante el embarazo (152,153,155).

Otro tema importante al discutir la solidez de la asociación es el control de las variables de confusión, y hubo heterogeneidad entre los estudios en este aspecto. Todos los estudios incluyeron la variable edad en al menos uno de los modelos, pero respecto al resto de variables, hubo una mayor diversidad, siendo las más habituales el nivel educativo, el IMC y tabaquismo. Sin embargo, variables conocidas por influir en el estado tiroideo y en los PFAS, como el IMC, aunque fueron habituales, no se tuvieron en cuenta en todos los estudios revisados (sí en los análisis de esta tesis). Respecto al abordaje, algunos estudios ajustaron los modelos por esta variable (175,215,219,221,223–227,236,238,241,244), otros verificaron si era un posible factor de confusión, pero finalmente no la incluyeron (170,216,229), y el resto no la incluyó en el análisis estadístico. El ajuste de los modelos para el IMC está en debate, ya que el IMC podría estar causalmente situado de forma posterior tanto respecto a la exposición (PFAS) como respecto a las variables de resultado (HT) (217). En el caso del análisis INMA, se optó por realizar un análisis de sensibilidad, ajustando los modelos finales por IMC, no encontrando grandes variaciones en los resultados. Además, solo algunos estudios midieron otros biomarcadores importantes que podrían afectar los niveles de HT, como el yodo (consumo de pescado o sal yodada como proxy), incluyendo el estudio INMA de la presente tesis, o los anticuerpos tiroideos (171,216–219,221,230,231). Igualmente, solamente algunos estudios (170,216–220,223,230–232,240,242,245) excluyeron a personas con enfermedades tiroideas o tratamientos tiroideos, (este fue el caso del estudio INMA), ya que recibían medicación prescrita para ajustar las HT. Sin embargo, algunos estudios no realizaron tales exclusiones, y los medicamentos podrían oscurecer la asociación, si hubiera estado presente, para esos individuos ya que recibían medicación prescrita para ajustar las HT.

Es probable que las poblaciones de estudio estén expuestas a múltiples contaminantes químicos al mismo tiempo. En el presente estudio, se hicieron diferentes

análisis de sensibilidad (mediante la inclusión de los contaminantes en los modelos principales) y se vio que los resultados no cambiaban substancialmente tras el ajuste por dichos contaminantes (OC, fenoles y Hg). Este tipo de análisis también fue realizado por algunos de los estudios de la revisión sistemática incluida en la presente tesis (175,232). Si bien los efectos tiroideos combinados de las mezclas químicas son ciertamente posibles, dado que otras sustancias químicas con propiedades disruptoras endocrinas y con fuentes de exposición similares, como la dieta, se han asociado con alteraciones de los niveles de HT en algunos estudios previos (252) es importante mencionar la baja correlación entre los niveles de PFAS en suero humano y otros productos químicos medidos en sangre u orina, como los éteres de difenilo polibromados, OC, PCB, bisfenoles y ftalatos (253,254). Esta baja correlación proporciona cierta seguridad de que los PFAS, y no otros disruptores de las HT, son probablemente los que están impulsando las asociaciones observadas en el estudio INMA y los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

Además, en los análisis de esta tesis se abordó la exposición múltiple a PFAS de dos maneras. Por una parte, se incluyeron los 4 PFAS simultáneamente (no encontrando grandes variaciones en los resultados) y por otro lado se realizaron análisis BKMR para el estudio conjunto de los contaminantes (no encontrando asociaciones estadísticamente significativas para los 4 PFAS). Este tipo de análisis añade un valor significativo al permitir evaluar las asociaciones no lineales y las interacciones entre múltiples PFAS de manera simultánea, lo que ofrece una perspectiva más robusta sobre el impacto combinado de estos contaminantes en las HT, algo que los enfoques tradicionales no capturan con la misma precisión. Al respecto, un total de 7 estudios realizaron también alguna aproximación para evaluar la exposición múltiple a PFAS (218,221,227,230,238,240,244) encontrando 1 asociación con HT maternas, 5 asociaciones con HT en cordón y 4 asociaciones con HT infantiles y/o adolescentes.

5.3. Temporalidad.

Este criterio hace referencia a la secuencia cronológica en la que la exposición debe preceder al efecto o resultado para establecer una relación causal (246).

En el estudio realizado en esta tesis, tanto las PFAS como las HT maternas se evaluaron a partir de una única muestra recogida al final del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio transversal, ya que no se puede establecer una secuencia temporal debido a la medición simultánea y única de la exposición y el resultado. En esta misma línea, la mayoría de estudios de la revisión bibliográfica que evaluaron outcomes maternos realizaron una única medición en el mismo punto temporal tanto de PFAS como de hormonas (Tabla 6); algunos estudios realizaron varias extracciones de sangre en diferentes momentos a lo largo del embarazo e incluso en el parto o postparto pero tan solo se usó una medida de PFAS (171,227). Finalmente, hubo algunos estudios que midieron las HT en varios momentos durante el embarazo o postparto (217,226).

Con relación a las limitaciones de los estudios transversales, estos no pueden establecer una secuencia temporal debido a la medición simultánea de la exposición y el resultado. Por otra parte, existe evidencia que muestra que las HT pueden afectar la función renal (255), y las tasas de excreción y los niveles séricos de PFAS pueden depender de la función renal (256). Por lo tanto, este factor asociado con las HT podría estar afectando la relación transversal. Además, los efectos pueden ocurrir algún tiempo después de la exposición y, por lo tanto, podrían no observarse en el momento del estudio transversal. Al usar biomarcadores, depender de una medición de exposición en un solo punto en el tiempo no es lo ideal (92). Sin embargo, los PFAS tienen una larga vida media (257–259), y los coeficientes intraclase publicados entre las mediciones del primer y tercer trimestre son bastante altos (0.64–0.83) (253), así como entre suero materno y cordón (coeficiente de correlación de Spearman $\rho \geq 0,67$), siendo estos últimos datos en el caso del proyecto INMA (248). Por lo tanto, las mediciones de PFAS pueden considerarse razonablemente representativas de los niveles séricos durante el embarazo, incluso si no permiten la caracterización de la exposición acumulativa, la trayectoria de exposición a lo largo del tiempo, o las ventanas de susceptibilidad a los

contaminantes. Cuando se proporcionó la información en ambas matrices, las concentraciones séricas maternas fueron ligeramente más altas que las del cordón umbilical (215,231). En estos estudios que midieron HT en diferentes momentos del embarazo y postparto (217), el cumplimiento del criterio de temporalidad se ve parcialmente fortalecido al evaluar la exposición antes de la aparición de los cambios hormonales subsecuentes, permitiendo observar la evolución de las HT en respuesta a la exposición a lo largo del tiempo. No obstante, dado que la exposición se mide en un solo punto y las hormonas se evalúan en varios momentos, hay una limitación en la caracterización de la exposición acumulativa y su variabilidad a lo largo del embarazo. Esto podría influir en la precisión con la que se establece una relación temporal. La medida única de PFAS presupone que estos compuestos, debido a su larga vida media, se mantienen estables durante el embarazo. Sin embargo, si hay variaciones en la exposición o en la susceptibilidad en distintas etapas, estas no se reflejan, lo que puede debilitar la fuerza del criterio de temporalidad en estos estudios.

En el estudio realizado en esta tesis sobre el análisis de la asociación entre PFAS maternas y TSH neonatal en la cohorte INMA-Valencia, al igual que los estudios de la revisión bibliográfica, tanto las PFAS maternas como la TSH neonatal se evaluaron a partir de una única muestra, recogida en el caso del estudio de esta tesis, al final del primer trimestre del embarazo a las madres y mediante pinchazo en el talón de los recién nacidos respectivamente. La mayoría de los estudios que evaluaron la relación entre la exposición prenatal a PFAS y los resultados tiroideos en neonatos/as, y la temporalidad fue generalmente respaldada en aquellos con un diseño longitudinal o de cohorte prospectivo (175,228–231,236,240). Las concentraciones de PFAS fueron medidas en suero materno durante el embarazo, y las HT se evaluaron en muestras de sangre de cordón o en neonatos/as en un momento posterior. Esto establece claramente una secuencia temporal, cumpliendo con el criterio de temporalidad de Bradford-Hill. Sin embargo, otros estudios presentaron un diseño transversal (215,227,235,242,244) y la exposición a PFAS y los resultados tiroideos se midieron al mismo tiempo, lo que limita la capacidad de establecer la temporalidad, o sea, que la exposición preceda al efecto.

El diseño transversal de la mayoría (171,218,223,224,238,241) de los estudios que evaluaron exposición y efecto en niños/as y/o adolescentes, como se ha explicado

en los estudios sobre outcomes maternos, impide el establecimiento de la secuencia temporal. Un solo estudio (171) con diseño de cohorte prospectiva, evaluó la relación entre la exposición a PFAS y la función tiroidea en la infancia temprana con varias medidas de tanto de PFAS como de HT en niños/as a los 2, 4 y 6 años de edad (en concreto, TSH a los 2, 4 y 6 años, y de FT4 y T3 a los 6 años). Este diseño permite un mejor cumplimiento del criterio de temporalidad respecto a diseños transversales. Por otra parte, otro estudio (170) además del análisis transversal, incluyó un análisis retrospectivo al modelar las concentraciones de PFAS en el útero, basadas en información histórica de la exposición, para analizar la posible asociación con outcomes tiroideos y encontrando una asociación significativa entre los niveles de PFOA y el riesgo de hipotiroidismo en la población infantil; este análisis también cumple el criterio de temporalidad, al preceder la exposición al efecto.

5.4. Gradiente biológico.

Este criterio observa si existe una relación entre la cantidad de exposición a un factor causal y el riesgo de desarrollar el efecto. En otras palabras, a mayor exposición, mayor debería ser el riesgo. Este patrón fortalece la evidencia de una relación causal. Sin embargo, la ausencia de un gradiente dosis-respuesta no descarta la causalidad, ya que a veces puede haber un umbral, más allá del cual el efecto se manifiesta, o pueden estar involucrados otros mecanismos biológicos(246). Además, establecer umbrales de seguridad para los disruptores endocrinos, como los PFAS, es complejo porque la relación dosis-respuesta no siempre es lineal, hay que tener en cuenta las interacciones aditivas, sinérgicas o antagónicas con otros contaminantes y la variabilidad individual en la respuesta biológica.

Respecto a exposición materna, el estudio de esta tesis encontró una relación directa, ya que los análisis GAM no rechazaron la linealidad de las asociaciones en ningún caso. En los estudios evaluados en la revisión bibliográfica, los estudios mostraron resultados inconsistentes sobre la relación dosis-respuesta entre la exposición a PFAS y las HT en embarazadas. Las asociaciones variaron entre lineales y

no lineales según el tipo de PFAS y la HT estudiada. Se encontraron tanto aumentos como disminuciones en TSH, FT4 y FT3 dependiendo de los cuartiles de exposición y el tipo de PFAS (216,231–233,242). Algunos estudios reportaron asociaciones en forma de U (175,219,221), mientras que en mujeres con anticuerpos tiroideos positivos se observó un aumento en TSH y una reducción en FT4 con ciertos PFAS (217). Las asociaciones con hipotiroidismo materno fueron inconsistentes en términos de linealidad (223,234).

Los estudios sobre los niveles de PFAS en madres o cordón y las hormonas neonatales mostraron resultados mixtos. En el estudio INMA las relaciones fueron lineales para los 4 contaminantes y la TSH. En el caso de la revisión, se observaron tanto aumentos como disminuciones en TSH según el tipo de PFAS, como asociaciones positivas con PFOS y PFOA (240,242,243), y negativas con PFNA, especialmente en varones (234,244). También se encontraron asociaciones no lineales, como en forma de U para PFOS y TSH (227). Respecto a T4, se reportaron asociaciones negativas entre PFOS y TT4 en suero de cordón (215,242), y con PFOA y FT4 en neonatos de madres con TPOAb positivo (227). PFHxS mostró asociaciones negativas con TT4 en varones (175), mientras que en niñas se encontró un aumento de TT4 con PFOA (236). Las asociaciones con TT3 fueron positivas para PFOA en neonatos femeninos (237).

En estudios en infancia y/o adolescencia, no se encontró un gradiente biológico claro entre la exposición a PFAS y las HT. Un estudio sugirió una relación dosis-respuesta no lineal entre PFOA y TT3 (233). Otros estudios que analizaron cuartiles de exposición no encontraron un patrón consistente (170,172,223,238). Aunque un estudio reportó significancia en un test de tendencia, la mayoría no identificó relaciones claras ni evidencia de asociaciones no lineales en modelos GAM (171,220,221,223–225,229,240).

5.5. Plausibilidad biológica.

Para que una asociación observada entre una exposición y un efecto sea causal, debe tener una explicación biológica coherente y plausible: debe existir un mecanismo

biológico razonable que justifique cómo la exposición podría provocar el efecto observado (246).

Las interacciones entre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides pueden ser inhibidas o estimuladas por respuestas fisiológicas naturales o por la exposición a contaminantes químicos con propiedades disruptoras endocrinas, como las PFAS (61,167,168,260). Aunque todavía no están completamente caracterizados, se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar la posible interferencia de las PFAS sobre las HT. En concreto, en estudios *in vitro* o con animales se ha observado que estos contaminantes pueden influir en la biosíntesis, homeostasis, transporte, metabolismo y acción de HT, interfiriendo en los receptores tiroideos de los tejidos diana (261). En concreto, las PFAS pueden inducir un aumento de la excreción de T4 por alteración de la TBG debido a su unión competitiva (262) y/o al aumento de la conversión de T4 en T3 por la desiodinasa de tipo 1 en las células hepáticas, así como a un mayor metabolismo hepático de la T4 (263). Además, las PFAS podrían alterar la capacidad de respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo (264), así como, alterar la homeostasis del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y sus vías de señalización que podrían afectar al crecimiento fetal (265). También se ha descrito que estos compuestos producen la regulación de las enzimas de glucoronidación hepática y desiodinasas en la glándula tiroides en ratas (263), o compiten con la T4 por unión a la proteína TTR (262). Las PFAS también pueden reducir la actividad de la TPO, bloqueando el proceso de ionización de la Tg, lo que reduce los niveles de T4 y T3 (266). En estudios de embriones de salmón y larvas, se describió la alteración de la expresión de genes involucrados en la señalización de HT debido a la exposición a estas sustancias químicas (267). En embriones de peces cebra se vio la alteración de la función de los receptores nucleares hormonales después de estar expuestos a diferentes PFAS (268). Finalmente, en estudios *in vitro* se demostró que el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo se podía ver afectado por la exposición a las PFAS inhibiendo los receptores tiroideos y antagonizando la proliferación de las células tiroideas (264). Respecto a los estudios epidemiológicos de la presente tesis, la evidencia observacional en madres, neonatos/as, infancia y adolescencia no siempre es lo suficientemente sólida como para confirmar la plausibilidad biológica entre la exposición a PFAS y la afectación de la función tiroidea plenamente. Según el conocimiento científico existente sobre el

funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, los niveles de TSH deberían ser inversamente proporcionales a los niveles de T4 y T3 en la misma etapa de vida. La TSH regula la síntesis y secreción de las HT por la glándula tiroides. A su vez, las HT influyen negativamente en la secreción de TSH desde la glándula pituitaria anterior a través de un mecanismo de retroalimentación negativa (269). Sin embargo, esta relación entre los niveles hormonales no se observó en los análisis de esta tesis, ni de manera consistente en la revisión, ya que un aumento en la TSH no siempre se asoció con una reducción en los niveles de T4 y/o T3, o viceversa.

Dejando de lado la diversidad entre especies debido a diferencias en los mecanismos de acción y la generalmente alta exposición en los estudios experimentales, existe cierta evidencia en animales sobre la interferencia de estas sustancias con el sistema tiroideo. Por ejemplo, se encontraron niveles reducidos de T3 y T4 después de la exposición a corto y largo plazo a PFOS/PFOA en estudios con animales (270). Los estudios experimentales sobre la exposición a PFHxS y PFNA son más escasos, aunque ambos contaminantes alteraron la función de las HT en pruebas *in vitro* (264). El PFHxS redujo los niveles plasmáticos de HT de manera dependiente de la concentración en un estudio *in ovo* (271), y la exposición a largo plazo a PFNA aumentó los niveles de T3 en peces cebra (272).

Respecto a los estudios epidemiológicos de la presente tesis, la evidencia observacional en madres, neonatos/as, infancia y adolescencia no siempre es lo suficientemente sólida como para confirmar plenamente la plausibilidad biológica entre la exposición a PFAS y la afectación de la función tiroidea. Según el conocimiento científico existente sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, los niveles de TSH deberían ser inversamente proporcionales a los niveles de T4 y T3 en la misma etapa de vida. La TSH regula la síntesis y secreción de las HT por la glándula tiroides. A su vez, las HT influyen negativamente en la secreción de TSH desde la glándula pituitaria anterior a través de un mecanismo de retroalimentación negativa (269). Sin embargo, esta relación entre los niveles hormonales no se observó en los análisis de esta tesis, ni de manera consistente en la revisión, ya que un aumento en la TSH no siempre se asoció con una reducción en los niveles de T4 y/o T3, o viceversa.

Sin embargo, la mayoría de los estudios de la tesis (incluido los análisis INMA) reportaron asociaciones con al menos una hormona y/o enfermedad tiroidea y un contaminante. Por tanto, los estudios parecen apoyar, en cierto modo, la hipótesis de que la exposición a PFAS podría influir en la función tiroidea en etapas tempranas del desarrollo, apoyando la posibilidad de un efecto disruptor de las PFAS.

5.6. Ventajas y limitaciones.

Los resultados de la revisión de esta tesis ofrecen una visión integral sobre los efectos potenciales de la exposición a PFAS en distintas etapas del desarrollo, desde el embarazo hasta la adolescencia, incluyendo todos los artículos existentes hasta finales del año 2023. Además, los resultados son relativamente coherentes con los previamente publicados por la propia doctoranda (como parte de su tesis) en una revisión que abarcaba estudios hasta principios de 2016 (165). En este sentido, en dicha revisión ya se mencionaba la posible asociación positiva entre PFHxS y PFOS con los niveles de TSH en madres y PFNA y TSH en niños/as, aunque dicha revisión solo incluía 10 artículos. En la presente revisión de la tesis, más actualizada, también se ha reportado una asociación positiva con T4 en el periodo prenatal (además de lo mencionado en la previa revisión) y la asociación más clara en niños/as fue entre PFNA y TT4. Respecto a otras revisiones publicadas, la última, según el conocimiento de la doctoranda, fue en el año 2020 (61), la cual no incluía estudios centrados en el periodo de la infancia y/o adolescencia, solo incluía 15 artículos, y no ofrecía un análisis tan exhaustivo de cada artículo. En dicha revisión, los autores también encontraban un patrón de asociación positiva entre TSH y PFAS en el periodo prenatal y sugerencias de asociación negativa con T3 y T4, algo no visto en la presente revisión, ya que en la presente tesis se han encontrado mayor proporción de asociaciones positivas con T4 maternas y no clara dirección para el caso de la T3. Por ello, la revisión incluida en esta tesis representa una contribución novedosa al conocimiento sobre la relación entre la exposición a PFAS y la alteración tiroidea en las etapas del desarrollo mencionadas.

Respecto a las limitaciones de la revisión, no se han incluido estudios publicados durante el año 2024. Otras limitaciones del estudio incluyen la variabilidad en los métodos empleados para la medición de PFAS y HT en los diferentes estudios revisados,

las enfermedades tiroideas estudiadas, así como las diferencias en los momentos de medición y el manejo de las covariables y métodos estadísticos utilizados, lo cual dificultaba la comparabilidad entre estudios.

Respecto a las fortalezas de los estudios analíticos de la presente tesis dentro del contexto INMA, destaca el gran tamaño de la muestra, considerablemente superior al de la mayoría de estudios previos (incluido el estudio previo INMA realizado con una submuestra (220)), fruto de los esfuerzos conjuntos de tres cohortes bien consolidadas del proyecto INMA, lo que otorga una mayor potencia estadística. Sin embargo, en el caso de la TSH neonatal, no se contó con esta información para las cohortes de INMA-Gipuzkoa y Sabadell. Otra ventaja clave es la consideración de una amplia gama de covariables, muchas de las cuales no se habían tenido en cuenta en estudios anteriores, así como la incorporación de mejoras metodológicas significativas, como el uso de análisis BKMR y el ajuste por múltiples contaminantes. Estas mejoras metodológicas (respecto a estudios INMA previamente publicados (220)) han permitido una evaluación más robusta, subrayando la relevancia de continuar investigando los efectos acumulativos y combinados de estos contaminantes en futuras investigaciones. Asimismo, el estudio destaca por su baja tasa de abandono entre el reclutamiento y la recolección de muestras, y por disponer de información detallada sobre posibles factores de confusión, lo que refuerza la solidez de los resultados obtenidos.

Una de las principales limitaciones del estudio analítico en el marco INMA es el diseño transversal (para el caso de las madres), ya que se disponía de una única medición de PFAS y HT al principio del embarazo y se sabe que existen cambios en las hormonas durante el embarazo (273). Sin embargo, en el análisis de esta tesis también se investigaron los niveles de TSH neonatal, lo que permitió una aproximación longitudinal. De esta manera, se abarca un periodo más amplio de la vida, incluyendo no solo una etapa de gran vulnerabilidad como es la vida fetal, sino también los primeros días después del nacimiento. Respecto a la existencia de una única medición de PFAS, en un estudio previo INMA se reportó una alta correlación (Spearman's $\rho \geq 0.66$, $p < 0.05$ para todos los PFAS) entre las concentraciones de estos contaminantes en las madres durante el primer trimestre y las concentraciones en el cordón umbilical (220). Esto sugiere que los niveles de PFAS son persistentes, lo que implica que una única medición puede ser

un buen proxy de la exposición a estos contaminantes durante todo el embarazo y primeros días de vida, al no reportarse, en el caso del artículo INMA publicado, grandes variaciones en los niveles maternos y de cordón umbilical. Otra limitación del presente estudio es la ausencia de datos sobre los niveles de FT3 y TT4, que podrían haber proporcionado información más completa sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Asimismo, algunas asociaciones podrían ser atribuibles al azar o a fuentes de sesgo no controladas. Por otra parte, la dependencia de autorreportes de las mujeres embarazadas podría introducir sesgos de memoria, y la clasificación de hiper- e hipotiroidismo subclínico se basó en niveles hormonales medidos una sola vez.

A pesar de las limitaciones, este trabajo contribuye al creciente cuerpo de evidencia sobre los posibles impactos de los PFAS en la salud tiroidea, destacando la relevancia de evaluar múltiples exposiciones simultáneamente para entender mejor su influencia a largo plazo y sugiere la relevancia actual del tema.

6. CONCLUSIONES.

6.1. En relación a los resultados de la revisión sistemática.

La revisión sistemática de la literatura científica reveló una considerable heterogeneidad entre los estudios en cuanto al diseño, momento de evaluación de la exposición a PFAS y HT, hormonas y enfermedades tiroideas consideradas, ajuste por factores de confusión y enfoques estadísticos utilizados. Esto, junto a no existir un elevado número de estudios para cada periodo de la vida estudiado (especialmente en niños/as y/o adolescentes), no permitió una conclusión definitiva.

Aun así, se identificó cierta tendencia a encontrar asociaciones positivas entre PFHxS y PFOS con TSH y T4 en mujeres embarazadas, con TSH y T4 en cordón y/o neonatos/as (siendo la más frecuente entre esta última hormona y PFOS) y PFNA con T4 en la infancia y/o adolescencia. No se encontró una relación dosis-respuesta clara.

En relación a las enfermedades tiroideas, el número de estudios era muy escaso. Aun así, parece existir un patrón de asociaciones positivas con hipotiroidismo materno, siendo los contaminantes con los que se asociaba PFOA y PFOS.

Respecto a los estudios estratificados por sexo, se observó cierto patrón de asociaciones más claras en niños que en niñas, para el caso de PFOS y en menor medida PFNA.

Los estudios futuros deberían evaluar tanto las hormonas libres (FT4 y FT3) como la TSH, e incluir mediciones repetidas de PFAS y HT para ofrecer una visión más completa de los efectos en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides a lo largo del tiempo (ya que una gran proporción de estudios eran transversales). Además, se requieren más investigaciones sobre la exposición a estos contaminantes y la disfunción tiroidea, así como estudios que estratifiquen por sexo y que estudien una gran cantidad de contaminantes a la vez, para estudiar el posible efecto cóctel.

6.2. En relación a los resultados del estudio sobre PFAS maternas y niveles hormonales maternos en las cohortes INMA – Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.

En las cohortes INMA de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, se detectaron concentraciones medianas de PFAS, al comparar con otros estudios; y todas las PFAS fueron detectadas en al menos el 96% de la muestra. Las correlaciones entre los diferentes PFAS fueron altas.

Respecto a las hormonas, se observó una correlación negativa leve entre FT4 y TT3 y entre TSH y FT4, sugiriendo interacciones inversas moderadas entre estas hormonas.

Los resultados INMA no apoyaban la tendencia vista en la revisión sistemática de una posible relación positiva entre TSH y algunos PFAS en el embarazo, observándose solo una relación negativa marginalmente significativa entre la concentración de PFNA y la disminución en los niveles de TT3 de madres. El ajuste por algunas variables en los análisis de sensibilidad no afectó substancialmente los resultados.

El análisis de mezclas de químicos (BKMR) tampoco reveló un efecto combinado estadísticamente significativo de los cuatro PFAS en los niveles de HT. Esto indicaba que la exposición conjunta a estos contaminantes no parecía tener un impacto acumulativo evidente en la disfunción tiroidea, al menos en la población analizada.

Entre las limitaciones del estudio, comentar el no disponer de medidas libres de T3 y tratarse de un estudio transversal, lo que no permitía evaluar cambios en la exposición a PFAS y las HT a lo largo del embarazo. Respecto a las ventajas, gran tamaño muestral que le daba potencia estadística, gran cantidad de covariables consideradas, y mejoras metodológicas con respecto a otros estudios.

6.3. En relación a los resultados del estudio sobre PFAS maternas y disfunciones tiroideas maternas.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a PFAS (estudiados de manera individual o como mezcla combinada de los 4 PFAS) y la enfermedad tiroidea autoinformada o condiciones tiroideas subclínicas, con excepción del PFOA, que mostró una asociación marginalmente significativa con enfermedad tiroidea autorreportada.

En la población de estudio no se observó una asociación clara entre disfunciones tiroideas maternas y PFAS en embarazadas, a excepción de un mayor riesgo de patologías tiroideas autoinformadas asociado a la exposición materna a PFOA y de hipertiroidismo subclínico relacionado con PFHxS, ambas asociaciones siendo marginalmente significativas.

El estudio presentó limitaciones debido al bajo tamaño muestral de madres con alguna de las disfunciones tiroideas estudiadas (especialmente para el caso de hipotiroidismo subclínico), a la dependencia de autorreportes de las embarazadas que podrían introducir sesgos de memoria, y a que la clasificación de hiper- e hipotiroidismo subclínico se basó en niveles hormonales medidos una sola vez. Respecto a las ventajas, la existencia de pocos estudios sobre enfermedades tiroideas a la fecha y el ajuste por una gran cantidad de covariables.

6.4. En relación a los resultados del estudio sobre PFAS maternas y outcomes neonatales en la cohorte INMA-Valencia.

El estudio realizado con la TSH neonatal fue posible solo para la cohorte INMA-Valencia, encontrando concentraciones de contaminantes similares a las de las 3 cohortes en conjunto y correlaciones (todas positivas) entre ellos parecidas a las ya comentadas.

No se encontró una correlación significativa entre la TSH neonatal y HT maternas, a excepción de una leve correlación negativa entre FT4 y TSH materna.

La tendencia vista en la revisión bibliográfica de una posible asociación positiva entre ciertas PFAS y la TSH neonatal, no se observó en este estudio, ya que en el caso INMA la asociación estadísticamente significativa encontrada fue negativa entre PFOA y TSH neonatal. Dicha asociación se observó especialmente en niñas, lo que podría indicar una posible diferencia en el efecto según el sexo, aunque la interacción entre los PFAS y el sexo no fue estadísticamente significativa. Los resultados en el análisis de sensibilidad mostraron cierta robustez en los resultados. Además, el análisis "multipollutant" mediante BKMR no mostró asociaciones significativas entre la mezcla de PFAS y los niveles de TSH neonatal.

Entre las limitaciones del estudio se incluyeron la única medición de TSH, sin contar con datos de T4 o T3, lo que limita la evaluación completa de la función tiroidea. Además, el tamaño muestral no fue muy grande, especialmente al desagregar por sexo, lo cual redujo el poder estadístico. Respecto a las fortalezas, destacar la recolección prospectiva de datos, la consideración de covariables importantes y la baja pérdida de tamaño muestral

Como conclusión final, podemos afirmar que los resultados de esta tesis destacan la relevancia de los PFAS como un problema de salud pública debido a su amplia presencia en el medio ambiente y la exposición generalizada de la población. Estos compuestos, conocidos como "forever chemicals", son altamente persistentes y tienen el potencial de afectar incluso en pequeñas concentraciones procesos biológicos críticos, como la regulación de las HT. Aunque la relación entre la exposición a PFAS y alteraciones tiroideas durante las etapas tempranas de la vida muestra algunas inconsistencias, los estudios revisados y los análisis realizados indican que las HT, especialmente TSH y T4, pueden verse influenciadas por la presencia de estos contaminantes. Estas hormonas son fundamentales durante el embarazo y la vida temprana para el correcto desarrollo del sistema nervioso central y otros órganos vitales del feto, niño/a y adolescente, lo que subraya la importancia de evaluar el impacto de los PFAS en estas etapas cruciales. A pesar de que los resultados no son concluyentes, la evidencia actual sugiere que es necesario continuar investigando estas asociaciones con enfoques más robustos y longitudinales que permitan identificar periodos de mayor vulnerabilidad, considerando las posibles variables de confusión y la heterogeneidad

observada en los estudios previos. Este esfuerzo es fundamental para definir mejor los riesgos y desarrollar políticas preventivas que minimicen la exposición a estos contaminantes en poblaciones especialmente sensibles, como mujeres embarazadas, neonatos/as y niños/as.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Perfluoroalquilos (Perfluoroalkyls) | ToxFAQ | ATSDR [Internet] Available from: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts200.html
2. Lau C. Perfluorinated Compounds: An Overview. In: DeWitt JC, editor. Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances. Humana Press; 2015. p. 1–22.
3. About PFASs - OECD Portal on Per and Poly Fluorinated Chemicals [Internet] Available from: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/aboutpfass/>
4. OECD, OECD/UNEP Global PFC Group. Synthesis paper on Per- and Polyfluorinated chemicals (PFCs), Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD. [Internet]. 2013. Available from: https://www.oecd.org/env/ehs/risk-management/PFC_FINAL-Web.pdf
5. Smart BE. Characteristics of C-F Systems. In: Organofluorine Chemistry [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1994. p. 57–88. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4899-1202-2_3
6. Kissa E. Fluorinated surfactants : synthesis, properties, applications. M. Dekker; 1994. 469 p.
7. Lindstrom AB, Strynar MJ, Libelo EL. Polyfluorinated Compounds: Past, Present, and Future. Environ Sci Technol. 2011;45:7954–61.
8. Krafft MP, Riess JG. Per- and polyfluorinated substances (PFASs): Environmental challenges. Curr Opin Colloid Interface Sci. 2015 Jun 1;20(3):192–212.
9. Parsons JR, Sáez M, Dolfig J, Voogt P de. Biodegradation of Perfluorinated Compounds. Rev Environ Contam Toxicol [Internet]. 2008;196:53–71. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-78444-1_2

10. Brauer M, Amann M, Burnett RT, Cohen A, Dentener F, Ezzati M, et al. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2012 Jan 17;46(2):652–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22148428/>
11. Stemmler I, Lammel G. Pathways of PFOA to the Arctic: Variabilities and contributions of oceanic currents and atmospheric transport and chemistry sources. *Atmos Chem Phys*. 2010;10(20):9965–80.
12. Taniyasu S, Yamashita N, Moon HB, Kwok KY, Lam PKS, Horii Y, et al. Does wet precipitation represent local and regional atmospheric transportation by perfluorinated alkyl substances? *Environ Int* [Internet]. 2013 May;55:25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506970>
13. Houde M, Martin JW, Letcher RJ, Solomon KR, Muir DCG. Biological monitoring of polyfluoroalkyl substances: A review. *Environ Sci Technol*. 2006 Jun 1;40(11):3463–73.
14. Renner R. Growing concern over perfluorinated chemicals. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2001 Apr 1;35(7):154A-160A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348100>
15. Lau C, Butenhoff JL, Rogers JM. The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2004 Jul 15;198(2):231–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236955>
16. OCDE. Results of survey on production and use of PFOS, PFAS and PFOA, related substances and products/mixtures containing these substances [Internet]. 2005. Available from: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2005\)1&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2005)1&docLanguage=En)
17. WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 [Internet]. World Health Organization; 2013. Available from: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

18. Wang Z, Dewitt JC, Higgins CP, Cousins IT. A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environ Sci Technol*. 2017 Mar 7;51(5):2508–18.
19. Armitage JM, Schenker U, Scherlinger M, Martin JW, Macleod M, Cousins IT. Modeling the global fate and transport of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and precursor compounds in relation to temporal trends in wildlife exposure. *Environ Sci Technol*. 2009 Dec 15;43(24):9274–80.
20. Houde M, Martin JW, Letcher RJ, Solomon KR, Muir DCG. Biological monitoring of polyfluoroalkyl substances: A review. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2006 Jun 1;40(11):3463–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16786681>
21. Butt CM, Berger U, Bossi R, Tomy GT. Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment. *Science of The Total Environment* [Internet]. 2010 Jul 1;408(15):2936–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493516>
22. Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T. A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Mar Pollut Bull* [Internet]. 2005 Jan;51(8–12):658–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913661>
23. Sznajder-Katarzyńska K, Katarzyńska K, Surma M, Cieślik IC. A Review of Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in terms of Sources, Applications, Human Exposure, Dietary Intake, Toxicity, Legal Regulation, and Methods of Determination. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/2717528>
24. EPA USEPA. Risk Management for Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) under TSCA | US EPA [Internet] Available from: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-and-polyfluoroalkyl-substances-pfas#tab-3>
25. European Commission. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL

COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment.

26. Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. 2006;
27. Brendel S, Fetter É, Staude C, Vierke L, Biegel-Engler A. Short-chain perfluoroalkyl acids: environmental concerns and a regulatory strategy under REACH. Environ Sci Eur [Internet]. 2018 Dec 1;30(1). Available from: /pmc/articles/PMC5834591/
28. Stockholm Convention. Listing of POPs in the Stockholm Convention [Internet]. 2017. Available from: <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509/Default.aspx>
29. US EPA. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) under TSCA [Internet]. 2016. Available from: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/and-polyfluoroalkyl-substances-pfass-under-tsca>
30. BOE.es - BOE-A-2021-8448 Enmiendas a los Anexos A y B del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, adoptadas en Ginebra el 10 de mayo de 2019, mediante las decisiones SC-9/4, SC-9/11 y SC-9/12. [Internet] Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-8448
31. Chemicals proposed for listing under the Convention [Internet] Available from: <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ChemicalsProposedforListing/tabid/2510/Default.aspx>
32. Registry of restriction intentions until outcome - ECHA [Internet] Available from: <https://echa.europa.eu/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e1827f87da>
33. US EPA O. Risk Management for Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) under TSCA.; Available from: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing->

chemicals-under-tsca/risk-management-and-polyfluoroalkyl-substances-
pfaas#tab-3

34. US EPA O. 2010/2015 PFOA Stewardship Program - 2014 Annual Progress Reports.; Available from: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/20102015-pfoa-stewardship-program-2014-annual-progress>
35. Comisión Europea. REGLAMENTO (UE) 2017/1000 DE LA COMISIÓN de 13 de junio de 2017 que modifica, por lo que respecta al ácido perfluorooctanoico (PFOA), sus sales y las sustancias afines al PFOA, el anexo XVII del Reglamento (CE) n.o 1907/2006 del Parlamento Europeo y del C [Internet]. 2017. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R1000&from=EN>
36. REGLAMENTO (UE) 2019/1021 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 20 de junio de 2019 sobre contaminantes orgánicos persistentes (versión refundida) [Internet]. 2019. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019R1021#d1e32-59-1>
37. Registry of restriction intentions until outcome - ECHA [Internet] Available from: <https://echa.europa.eu/es/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e18195edb3>
38. ENVPFC - OECD. OECD Portal on Perfluorinated chemicals [Internet] Available from: <http://www.oecd.org/ehs/pfc/>
39. Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, et al. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal. 2020 Sep 1;18(9).
40. IPEN. PFAS POLLUTION ACROSS THE MIDDLE EAST AND ASIA. 2019;
41. Forsthuber M, Kaiser AM, Granitzer S, Hassl I, Hengstschläger M, Stangl H, et al. Albumin is the major carrier protein for PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA and PFDA in human plasma. Environ Int. 2020 Apr 1;137:105324.

42. Salvalaglio M, Muscionico I, Cavallotti C. Determination of Energies and Sites of Binding of PFOA and PFOS to Human Serum Albumin. *J Phys Chem B* [Internet]. 2010 Nov 25;114(46):14860–74. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp106584b>
43. Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, et al. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med*. 2018 Jan 1;75(1):46–51.
44. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Sep 12;115(9):1298–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1964923/>
45. Domingo JL, Nadal M. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in Food and Human Dietary Intake: A Review of the Recent Scientific Literature. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2017 Jan 25;65(3):533–43. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.6b04683>
46. Lahne H, Gerstner D, Völkel W, Schober W, Aschenbrenner B, Herr C, et al. Human biomonitoring follow-up study on PFOA contamination and investigation of possible influencing factors on PFOA exposure in a German population originally exposed to emissions from a fluoropolymer production plant. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2024 Jun 1;259. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38703464/>
47. Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds—exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 May;212(3):239–70.
48. Kato K, Wong LY, Jia LT, Kuklennyik Z, Calafat AM. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population: 1999-2008. *Environ Sci Technol*

- [Internet]. 2011 Oct 1;45(19):8037–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469664>
49. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Martinez D, Ibarluzea J, et al. Variability of perfluoroalkyl substance concentrations in pregnant women by socio-demographic and dietary factors in a Spanish birth cohort. *Environ Int.* 2016 Jul;92–93:357–65.
 50. Mondal D, Lopez-Espinosa MJ, Armstrong B, Stein CR, Fletcher T. Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 May;120(5):752–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3346790&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 51. Zhao YG, Wong CKC, Wong MH. Environmental contamination, human exposure and body loadings of perfluorooctane sulfonate (PFOS), focusing on Asian countries. *Chemosphere* [Internet]. 2012 Oct;89(4):355–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22794940>
 52. Mørck TA, Nielsen F, Nielsen JKS, Siersma VD, Grandjean P, Knudsen LE. PFAS concentrations in plasma samples from Danish school children and their mothers. *Chemosphere* [Internet]. 2014 Aug 18; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147004>
 53. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Basterrechea M, Grimalt JO, et al. Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a Spanish birth cohort. *Environ Res.* 2015 Oct 1;142:471–8.
 54. Manzano-Salgado CB. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and child health. *Universitat Pompeu Fabra*; 2017.
 55. Knutsen HK, Alexander J, Barregård L, Bignami M, Brüschweiler B, Ceccatelli S, et al. Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA Journal.* 2018 Dec 1;16(12).

56. Panel) EP on C in the FC (EFSA C, Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, Mazo J del, et al. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*. 2020 Sep 1;18(9).
57. Liu Y, Li A, Buchanan S, Liu W. Exposure characteristics for congeners, isomers, and enantiomers of perfluoroalkyl substances in mothers and infants. *Environ Int* [Internet]. 2020 Nov 1;144:106012. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016041202031967X>
58. Sunderland EM, Hu XC, Dassuncao C, Tokranov AK, Wagner CC, Allen JG. A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2018 29:2. 2018 Nov 23;29(2):131–47.
59. Sznajder-Katarzyńska K, Surma M, Cieślik E, Wiczowski W. The perfluoroalkyl substances (PFASs) contamination of fruits and vegetables. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2018 Sep 2;35(9):1776–86.
60. EPA. EPA and 3M announce phase out of PFOS [Internet]. 2000. Available from: https://archive.epa.gov/epapages/newsroom_archive/newsreleases/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4.html
61. Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonefeld-Jørgensen EC. Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environmental Health* [Internet]. 2020 Oct 13;19(1):1. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00647-1>
62. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Mora AM, Harris MH, Calafat AM, et al. Sociodemographic and Perinatal Predictors of Early Pregnancy Per- and Polyfluoroalkyl Substance (PFAS) Concentrations. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2015 Oct 6;49(19):11849–58. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.5b02489>
63. Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int* [Internet].

- 2017 Feb;99:15–28. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016306195>
64. Ehresman DJ, Froehlich JW, Olsen GW, Chang SC, Butenhoff JL. Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res.* 2007 Feb;103(2):176–84.
65. McAdam J, Bell EM. Determinants of maternal and neonatal PFAS concentrations: a review. *Environ Health* [Internet]. 2023 Dec 1;22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37161484/>
66. Berg V, Nøst TH, Huber S, Rylander C, Hansen S, Veyhe AS, et al. Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use. *Environ Int* [Internet]. 2014 Aug;69:58–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815340>
67. Brantsæter AL, Whitworth KW, Ydersbond TA, Haug LS, Haugen M, Knutsen HK, et al. Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women. *Environ Int* [Internet]. 2013 Apr 1;54:74–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412013000202?via%3Dihub>
68. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Nov;115(11):1677–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2072850&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health* [Internet]. 2010 Sep;36(5):413–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200757>

70. Lien GW, Wen TW, Hsieh WS, Wu KY, Chen CY, Chen PC. Analysis of perfluorinated chemicals in umbilical cord blood by ultra-high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011 Mar 15;879(9–10):641–6.
71. Ode A, Rylander L, Lindh CH, Källén K, Jönsson BAG, Gustafsson P, et al. Determinants of maternal and fetal exposure and temporal trends of perfluorinated compounds. *Environmental Science and Pollution Research* [Internet]. 2013 Nov 24;20(11):7970–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-013-1573-5>
72. Haug LS, Thomsen C, Becher G. Time Trends and the Influence of Age and Gender on Serum Concentrations of Perfluorinated Compounds in Archived Human Samples. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2009 Mar 15;43(6):2131–6. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es802827u>
73. Lien GW, Huang CC, Wu KY, Chen MH, Lin CY, Chen CY, et al. Neonatal-maternal factors and perfluoroalkyl substances in cord blood. *Chemosphere* [Internet]. 2013 Aug;92(7):843–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689097>
74. Mondal D, Weldon RH, Armstrong BG, Gibson LJ, Lopez-Espinosa MJ, Shin HM, et al. Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Mar;122(2):187–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3915259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Calafat AM, Needham LL, Kuklennyik Z, Reidy J a, Tully JS, Aguilar-Villalobos M, et al. Perfluorinated chemicals in selected residents of the American continent. *Chemosphere* [Internet]. 2006 Apr;63(3):490–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213555>
76. Jain RB. Effect of pregnancy on the levels of selected perfluoroalkyl compounds for females aged 17-39 years: data from National Health and Nutrition

- Examination Survey 2003-2008. *J Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2013 Jan;76(7):409–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611181>
77. Eriksen KT, Sørensen M, McLaughlin JK, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Determinants of Plasma PFOA and PFOS Levels Among 652 Danish Men. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2011 Oct 1;45(19):8137–43. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es100626h>
78. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2004 Aug;112(11):1204–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1247483&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
79. Fábelová L, Beneito A, Casas M, Colles A, Dalsager L, Den Hond E, et al. PFAS levels and exposure determinants in sensitive population groups. *Chemosphere* [Internet]. 2023 Feb 1;313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509187/>
80. Haug LS, Thomsen C, Brantsaeter AL, Kvalem HE, Haugen M, Becher G, et al. Diet and particularly seafood are major sources of perfluorinated compounds in humans. *Environ Int.* 2010;36:772–8.
81. Pérez F, Llorca M, Köck-Schulmeyer M, Škrbić B, Silva LFO, da Boit Martinello K, et al. Assessment of perfluoroalkyl substances in food items at global scale. *Environ Res.* 2014 Nov 1;135:181–9.
82. Domingo JL, Jogsten IE, Eriksson U, Martorell I, Perello G, Nadal M, et al. Human dietary exposure to perfluoroalkyl substances in Catalonia, Spain. Temporal trend. *Food Chem.* 2012 Dec 1;135(0308-8146 (Print)):1575–82.
83. Vestergren R, Cousins IT. Tracking the Pathways of Human Exposure to Perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol.* 2009 Aug;43(15):5565–75.

84. Yamada A, Bemrah N, Veyrand B, Pollono C, Merlo M, Desvignes V, et al. Dietary exposure to perfluoroalkyl acids of specific French adult sub-populations: high seafood consumers, high freshwater fish consumers and pregnant women. *Sci Total Environ* [Internet]. 2014 Sep 1;491–492:170–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530183>
85. Rylander C, Phi DT, Odland JØ, Sandanger TM. Perfluorinated compounds in delivering women from south central Vietnam. *J Environ Monit* [Internet]. 2009 Nov;11(11):2002–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890557>
86. Wang Y, Gui J, Howe CG, Emond JA, Criswell RL, Gallagher LG, et al. Association of diet with per- and polyfluoroalkyl substances in plasma and human milk in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Sci Total Environ* [Internet]. 2024 Jul 10;933. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38740209/>
87. Langberg HA, Breedveld GD, Kallenborn R, Ali AM, Choyke S, McDonough CA, et al. Human exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) via the consumption of fish leads to exceedance of safety thresholds. *Environ Int* [Internet]. 2024 Aug 1;190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38941943/>
88. Halldorsson TI, Fei C, Olsen J, Lipworth L, Mclaughlin JK, Olsen SF. Dietary Predictors of Perfluorinated Chemicals: A Study from the Danish National Birth Cohort. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2008 Dec;42(23):8971–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es801907r>
89. Hölzer J, Midasch O, Rauchfuss K, Kraft M, Reupert R, Angerer J, et al. Biomonitoring of perfluorinated compounds in children and adults exposed to perfluorooctanoate-contaminated drinking water. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2008 May;116(5):651–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2367678&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

90. Mondal D, Lopez-Espinosa MJ, Armstrong B, Stein CR, Fletcher T. Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water. *Environ Health Perspect*. 2012 May;120(1552-9924 (Electronic)):752–7.
91. TG S, M L, M F, D B. Perfluoroalkyl substances assessment in drinking waters from Brazil, France and Spain. *Sci Total Environ* [Internet]. 2016 Jan 1;539:143–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26360456/>
92. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Martinez D, Ibarluzea J, et al. Variability of perfluoroalkyl substance concentrations in pregnant women by socio-demographic and dietary factors in a Spanish birth cohort. *Environ Int* [Internet]. 2016 Jul 1;92–93:357–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132161/>
93. Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol* [Internet]. 2010 Sep 15;44(18):7123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722423>
94. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2012 Aug 21;46(16):9071–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22770559>
95. IM B, W Z, GJ B. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2001 May;97(5 Pt 1):669–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339913/>
96. Han X, Snow TA, Kemper RA, Jepson GW. Binding of Perfluorooctanoic Acid to Rat and Human Plasma Proteins. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2003 Jun;16(6):775–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807361>

97. Jones PD, Hu W, De Coen W, Newsted JL, Giesy JP. Binding of perfluorinated fatty acids to serum proteins. *Environ Toxicol Chem* [Internet]. 2003 Nov;22(11):2639–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14587903>
98. Verner MA, Loccisano AE, Morken NH, Yoon M, Wu H, McDougall R, et al. Associations of perfluoroalkyl substances (PFAS) with lower birth weight: An evaluation of potential confounding by glomerular filtration rate using a physiologically based pharmacokinetic model (PBPK). *Environ Health Perspect*. 2015 Dec 1;123(12):1317–24.
99. Shankar A, Xiao J, Ducatman A. Perfluoroalkyl chemicals and chronic kidney disease in US adults. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 Oct 15;174(8):893–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873601>
100. Watkins DJ, Josson J, Elston B, Bartell SM, Shin HM, Vieira VM, et al. Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Markers of Kidney Function among Children and Adolescents Living near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013;121(5):625. Available from: </pmc/articles/PMC3673193/>
101. Morken NH, Travlos GS, Wilson RE, Eggesbø M, Longnecker MP. Maternal Glomerular Filtration Rate in Pregnancy and Fetal Size. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 8;9(7):e101897. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101897>
102. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Fleisch AF, Webster TF, Calafat AM, Ye X, et al. Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J Epidemiol* [Internet]. 2018 Apr 1;187(4):793–802. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/187/4/793/4636590>
103. Costa O, Iñiguez C, Manzano-Salgado CB, Amiano P, Murcia M, Casas M, et al. First-trimester maternal concentrations of polyfluoroalkyl substances and fetal growth throughout pregnancy. *Environ Int*. 2019 Sep 1;130:104830.

104. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Iñiguez C, Martinez D, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes in a Spanish birth cohort. *Environ Int.* 2017;108:278–84.
105. Carrizosa C, Murcia M, Ballesteros V, Costa O, Manzano-Salgado CB, Ibarluzea J, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and neuropsychological development throughout childhood: The INMA Project. *J Hazard Mater.* 2021 Aug 15;416:125185.
106. KL C, RA L. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2013 May;20(3):209–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23928384/>
107. Verner MA, Loccisano AE, Morken NH, Yoon M, Wu H, McDougall R, et al. Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Dec 1;123(12):1317–24. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1408837>
108. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology* [Internet]. 2015 Jun;156(6):1941–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714811>
109. Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2001 Jan;22(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11141316>
110. Steenland K, Fletcher T, Stein CR, Bartell SM, Darrow L, Lopez-Espinosa MJ, et al. Review: Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel. *Environ Int.* 2020 Dec 1;145:106125.
111. IARC MONOGRAPHS-110 Perfluorooctanoic acid (PFOA).
112. White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. Gestational and Chronic Low-Dose PFOA Exposures and Mammary Gland Growth and

- Differentiation in Three Generations of CD-1 Mice. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Aug;119(8):1070–6. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1002741>
113. Fenton SE, Reiner JL, Nakayama SF, Delinsky AD, Stanko JP, Hines EP, et al. Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2. Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups. *Reprod Toxicol*. 2009 Jun;27(1873-1708 (Electronic)):365–72.
114. Goldenman G, Fernandes M, Holland M, Tugran T, Nordin A, Schoumacher C, et al. The cost of inaction A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.6027/TN2019-516>
115. European Environment Agency. Emerging chemical risks in Europe : “PFAS”.
116. European Environment Agency. Emerging chemical risks in Europe : “PFAS”.
117. Steenland K, Fletcher T, Stein CR, Bartell SM, Darrow L, Lopez-Espinosa MJ, et al. Review: Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel. *Environ Int*. 2020 Dec 1;145:106125.
118. Fenton SE, Reiner JL, Nakayama SF, Delinsky AD, Stanko JP, Hines EP, et al. Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2: Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups. *Reproductive Toxicology* [Internet]. 2009 Jun;27(3–4):365–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623809000409>
119. Murcia M. Adecuación de la ingesta de yodo durante el embarazo, función tiroidea materna y desarrollo neuropsicológico del niño al año de edad. Alicante; 2017.
120. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905405>

121. Zimmermann MB. Iodine Deficiency. *Endocr Rev* [Internet]. 2009 Jun;30(4):376–408. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460960>
122. Mendel CM. The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model*. *Endocr Rev* [Internet]. 1989 Aug;10(3):232–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2673754>
123. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* [Internet]. 1997 Jun;18(3):404–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9183570>
124. Stanbury JB. Endemic goiter : The adaptation of man to iodine deficiency [Internet]. Harvard university monographs in medicine and public health,. Harvard University Press; 1954. 200 p. Available from: <http://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674367258>
125. Wayne E, Koutras D. Clinical aspects of iodine metabolism. 1964;
126. DeGroot LJ. Kinetic Analysis of Iodine Metabolism1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1966 Feb 1;26(2):149–73. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-26-2-149>
127. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* [Internet]. 2008 Oct 4;372(9645):1251–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676011>
128. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* [Internet]. 2002 Feb;23(1):38–89. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv.23.1.0455>
129. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G. Thyroid Disease in Pregnancy. *Clin Perinatol* [Internet]. 2007 Dec;34(4):543–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063104>

130. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2011 Jun;209(3):283–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415143>
131. Williams GR, Bassett JHD. Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2011 Jun;209(3):261–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292729>
132. Escobar GM de, Obregón MJ, Rey FE del. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225–48.
133. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone [Internet]. Endotext. MDTText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905401>
134. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev* [Internet]. 2001 Jul;81(3):1097–142. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.2001.81.3.1097>
135. Hipertiroidismo.; Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/hyperthyroidism.html>
136. Hipotiroidismo.; Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/hypothyroidism.html>
137. Dussault JH, Ruel J. Thyroid hormones and brain development. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 1987 Jan;49:321–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3551803>
138. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2003 Sep 14;59(3):282–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x>

139. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 19;341(8):549–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451459>
140. Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C, Sunyer J. TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 Jun;66(6):890–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535399/>
141. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Mar;3(3):249–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315033>
142. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* [Internet]. 2017 Feb 7;342:68. Available from: </pmc/articles/PMC4819012/>
143. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr Rev* [Internet]. 1993 Feb;14(1):94–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491157>
144. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe M del C, Rey FE del, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003 Apr 1;111(7):1073–82.
145. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2000 Jun;108 Suppl:511–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1637807&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

146. Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2000;108(Suppl 3):433. Available from: [/pmc/articles/PMC1637839/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11611111/)
147. Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, et al. Effect of Iodine Supplementation During Pregnancy on Infant Neurodevelopment at 1 Year of Age. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr 1;173(7):804–12. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwq424>
148. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Dalmau-Bueno A, Murcia M, Espada M, et al. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;103(8):2967–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757392/>
149. Levie D, Korevaar TIM, Mulder TA, Bath SC, Dineva M, Lopez-Espinosa MJ, et al. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Individual-Participant Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet]. 2019 Sep 1;29(9):1316–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426724/>
150. Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, Lopez-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* [Internet]. 2010 Dec;163(6):901–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829366>
151. Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C, Sunyer J. TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 Jun;66(6):890–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535399/>
152. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2017 Feb 17;54(2):102–

16. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2016.1269309>
153. Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Apr 1;26(4):580–90. Available from:
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0418>
154. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2017 Feb 17;54(2):102–16. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2016.1269309>
155. Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, Bliddal S, Carty DM, Meems M, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun 1;8(6):501–10. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445737>
156. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. *JAMA* [Internet]. 2019 Aug 20;322(7):632. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2748509>
157. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jul 1;98(7):2725–33. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article/98/7/2725/2536961>
158. M A, S G, G A, G M, A G, O L. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* [Internet]. 2002 Jan 1;12(1):63–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838732/>
159. Allan W, Haddow J, Palomaki G, Williams J, Mitchell M, Hermos R, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population

- screening. *J Med Screen* [Internet]. 2000;7(3):127–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11126160/>
160. Leon G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2015 Mar 1;29(2):113–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565408/>
161. Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* [Internet]. 2002 Mar;109(4):475–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=150790&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
162. Mendelson CR, Boggaram V. Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 1991 Jan;53:415–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2042967>
163. Kotsopoulou I, Vyas AK, Cory MJ, Chan CS, Jagarapu J, Gill S, et al. Developmental changes of the fetal and neonatal thyroid gland and functional consequences on the cardiovascular system. *J Perinatol* [Internet]. 2022 Dec 1;42(12):1576–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36376450/>
164. Opazo MC, Haensgen H, Bohmwald K, Venegas LF, Boudin H, Elorza AA, et al. Imprinting of maternal thyroid hormones in the offspring. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2017 Jul 4;36(4):240–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272924/>
165. Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int*. 2017;99:15–28.

166. Coperchini F, Awwad O, Rotondi M, Santini F, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). *Journal of Endocrinological Investigation* 2016 40:2 [Internet]. 2016 Nov 11;40(2):105–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-016-0572-z>
167. Gilbert ME, O’Shaughnessy KL, Axelstad M. Regulation of Thyroid-disrupting Chemicals to Protect the Developing Brain. *Endocrinology* [Internet]. 2020 Oct 1;161(10). Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/161/10/bqaa106/5866650>
168. O’Shaughnessy K, Gilbert M. Thyroid disrupting chemicals and developmental neurotoxicity - New tools and approaches to evaluate hormone action. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2020 Dec 1;518. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760043/>
169. Andersson EM, Scott K, Xu YY, Li Y, Olsson DS, Fletcher T, et al. High exposure to perfluorinated compounds in drinking water and thyroid disease. A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res.* 2019 Sep 1;176:108540.
170. Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T. Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect.* 2012 Jun;120(7):1036–41.
171. Kim HY, Kim KN, Shin CH, Lim YH, Kim JI, Kim BN, et al. The relationship between perfluoroalkyl substances concentrations and thyroid function in early childhood: A prospective cohort study. *Thyroid.* 2020 Nov 1;30(11):1556–65.
172. Lin CY, Wen LL, Lin LY, Wen TW, Lien GW, Hsu SHJ, et al. The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults. *J Hazard Mater.* 2013 Jan 5;244–245:637–44.
173. Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542707/>

174. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Baar AL Van, Vijlder JJ De. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2003 Sep 1;59(3):282–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x>
175. Xiao C, Grandjean P, Valvi D, Nielsen F, Jensen TK, Weihe P, et al. Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances With Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Jan 8;105(3).
176. Proyecto INMA. Proyecto INfancia y Medio Ambiente [Internet]. Available from: <http://www.proyectoinma.org/>
177. Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, et al. Cohort Profile: The INMA—INfancia y Medio Ambiente—(Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012 Aug;41(4):930–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471022>
178. Ferrero Sanchis A. Exposición pre y postnatal a contaminación atmosférica y su relación con salud respiratoria en la infancia. Valencia; 2017.
179. Diseño del estudio - Proyecto INMA [Internet] Available from: <https://www.proyectoinma.org/proyecto-inma/disenio-del-estudio/>
180. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* [Internet]. 2010 Jan;8(5):336–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171303>
181. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct;62(10):e1-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631507>

182. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* [Internet]. 2014 Jul 18; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046131>
183. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007 Jun;36(3):666–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470488/>
184. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
185. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2009;146(2):138–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19577836/>
186. González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett* [Internet]. 2014 Oct 15;230(2):104–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291036>
187. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2008 Jan;40(1):46–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006396>
188. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* [Internet]. 2013 Jun 1;454–455:562–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570911>

189. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Basterrechea M, Grimalt JO, et al. Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a Spanish birth cohort. *Environ Res* [Internet]. 2015 Oct 1;142:471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257032/>
190. Costa O, Iñiguez C, Manzano-Salgado CB, Amiano P, Murcia M, Casas M, et al. First-trimester maternal concentrations of polyfluoroalkyl substances and fetal growth throughout pregnancy. *Environ Int*. 2019 Sep 1;130:104830.
191. Barona-Vilar C, Mas-Pons R, Fullana-Montoro A. [Neonatal thyrotropinemia (TSH) as an indicator of iodine nutritional level in Castellon and Valencia, Spain (2004-2006)]. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2008 Jul;82(4):405–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18714419/>
192. Lopez-Espinosa MAJ, Vizcaino E, Murcia M, Fuentes V, Garcia AM, Rebagliato M, et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2010 Nov;20(7):579–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707252/>
193. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedreros M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* [Internet]. 2010 Jan;21(1):62–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940773/>
194. Costa O, Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Iñiguez C, Navarrete-Muñoz EM, et al. Dietary and Household Sources of Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in the INMA Birth Cohort (Spain). *Environ Sci Technol* [Internet]. 2016 Jun 7;50(11):5935–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27123793/>
195. Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-De-La-Hera M, Granado F, Young IS, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J* [Internet]. 2013;12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23421854/>

196. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997;65(4 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9094926/>
197. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Iñiguez C, Martínez D, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes in a Spanish birth cohort. *Environ Int* [Internet]. 2017;108:278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28917208/>
198. Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, Llop S, Espada M, Seco V, et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ Res*. 2009 May 1;109(4):479–85.
199. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Ibarluzea J, Rebagliato M, Rodriguez À, Espada M, et al. Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2009 Oct 15;43(20):7909–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921913/>
200. Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Vioque J, Aguinagalde X, et al. Synergism between exposure to mercury and use of iodine supplements on thyroid hormones in pregnant women. *Environ Res* [Internet]. 2015 Apr 1;138:298–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25749125/>
201. Sarzo B, Abumallouh R, Marín N, Llop S, Beneito A, Lopez-Flores I, et al. Association between phenols and thyroid hormones: The role of iodothyronine deiodinase genes. *Environ Pollut* [Internet]. 2022 Oct 15;311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35964788/>
202. Vizcaino E, Grimalt JO, Lopez-Espinosa MJ, Llop S, Rebagliato M, Ballester F. Maternal origin and other determinants of cord serum organochlorine compound concentrations in infants from the general population. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2010 Aug 15;44(16):6488–95. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es101397e>
203. Ramon R, Murcia M, Aguinagalde X, Amurrio A, Llop S, Ibarluzea J, et al. Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environ Int* [Internet].

- 2011;37(3):597–604. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239061/>
204. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. [Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24-42 weeks' gestational age) at the Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona)(1997-2002)]. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2004;60(5):406–16. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15104995/>
205. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Martinez D, Ibarluzea J, et al. Variability of perfluoroalkyl substance concentrations in pregnant women by socio-demographic and dietary factors in a Spanish birth cohort. *Environ Int* [Internet]. 2016 Jul 1;92–93:357–65. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132161/>
206. Hastie T, Tibshirani R. Generalized Additive Models. *Statistical Science*. 1986;1(3):297–318.
207. Wood SN. Generalized additive models: An introduction with R, second edition. *Generalized Additive Models: An Introduction with R, Second Edition* [Internet]. 2017 Jan 1;1–476. Available from:
<https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781315370279/generalized-additive-models-simon-wood>
208. Yang J, Zheng H, Li X, Zhu L, Hao Z, Chen G, et al. Assessment of iodine status and associated factors in vulnerable populations in Henan Province, China, in 2012. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2014;23(4):626–33. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516321/>
209. Pearce EN. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2012 Oct;19(5):408–13. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931855/>
210. Cardenas A, Hauser R, Gold DR, Kleinman KP, Hivert MF, Fleisch AF, et al. Association of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances With Adiposity.

- JAMA Netw Open [Internet]. 2018 Aug 1;1(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646133/>
211. Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, Christiani DC, Wright RO, Mazumdar M, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics* [Internet]. 2015;16(3):493. Available from: </pmc/articles/PMC5963470/>
212. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* [Internet]. 2011 Dec 12;45(3):1–67. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v045i03>
213. Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. *Statistical Analysis with Missing Data* [Internet]. 2014 Jan 1;1–381. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119013563>
214. R: The R Project for Statistical Computing [Internet] Available from: <https://www.r-project.org/>
215. Kim S, Choi K, Ji K, Seo J, Kho Y, Park J, et al. Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ Sci Technol*. 2011 Sep 1;45(17):7465–72.
216. Wang Y, Starling AP, Haug LS, Eggesbo M, Becher G, Thomsen C, et al. Association between Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone among pregnant women: a cross-sectional study [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ehjournal.net/content/12/1/76>
217. Webster GM, Venners SA, Mattman A, Martin JW. Associations between Perfluoroalkyl acids (PFASs) and maternal thyroid hormones in early pregnancy: A population-based cohort study. *Environ Res*. 2014;133:338–47.
218. Freire C, Vela-Soria F, Castiello F, Salamanca-Fernández E, Quesada-Jiménez R, López-Alados MC, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and association with thyroid hormones in adolescent males. *Int J Hyg Environ Health*. 2023 Jul 1;252.

219. Derakhshan A, Kortenkamp A, Shu H, Broeren MAC, Lindh CH, Peeters RP, et al. Association of per- and polyfluoroalkyl substances with thyroid homeostasis during pregnancy in the SELMA study. *Environ Int.* 2022 Sep 1;167.
220. Sarzo B, Ballesteros V, Iñiguez C, Manzano-Salgado CB, Casas M, Llop S, et al. Maternal Perfluoroalkyl Substances, Thyroid Hormones, and DIO Genes: A Spanish Cross-sectional Study. *Environ Sci Technol.* 2021 Aug 17;55(16):11144–54.
221. Aimuzi R, Luo K, Huang R, Huo X, Nian M, Ouyang F, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and maternal thyroid hormones in early pregnancy. *Environmental Pollution.* 2020 Sep 1;264.
222. Chan E, Burstyn I, Cherry N, Bamforth F, Martin JW. Perfluorinated acids and hypothyroxinemia in pregnant women. *Environ Res.* 2011 May;111(4):559–64.
223. Li Y, Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D, et al. Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water. *Environ Res.* 2021 Mar 1;194.
224. Caron-Beaudoin É, Ayotte P, Laouan Sidi EA, Gros-Louis McHugh N, Lemire M. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with thyroid parameters in First Nation children and youth from Quebec. *Environ Int.* 2019 Jul 1;128:13–23.
225. Li A, Hou J, Fu J, Wang Y, Hu Y, Zhuang T, et al. Association between serum levels of TSH and free T4 and per- and polyfluoroalkyl compounds concentrations in pregnant women. *J Environ Sci (China).* 2023 Feb 1;124:11–8.
226. Berg V, Nøst TH, Hansen S, Elverland A, Veyhe AS, Jorde R, et al. Assessing the relationship between perfluoroalkyl substances, thyroid hormones and binding proteins in pregnant women; a longitudinal mixed effects approach. *Environ Int.* 2015 Apr 1;77:63–9.
227. Lebeaux RM, Doherty BT, Gallagher LG, Zoeller RT, Hoofnagle AN, Calafat AM, et al. Maternal serum perfluoroalkyl substance mixtures and thyroid hormone

- concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *Environ Res.* 2020 Jun 1;185.
228. Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, Minatoya M, et al. Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study. *Environ Int.* 2019 Dec 1;133.
229. Wang Y, Rogan WJ, Chen PC, Lien GW, Chen HY, Tseng YC, et al. Association between maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and maternal and cord thyroid hormones: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2014;122(5):529–34.
230. Preston E V., Webster TF, Claus Henn B, McClean MD, Gennings C, Oken E, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and maternal and neonatal thyroid function in the Project Viva Cohort: A mixtures approach. *Environ Int.* 2020 Jun 1;139.
231. Preston E V., Webster TF, Oken E, Henn BC, McClean MD, Rifas-Shiman SL, et al. Maternal plasma per-and polyfluoroalkyl substance concentrations in early pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in a prospective birth cohort: Project viva (USA). *Environ Health Perspect.* 2018 Feb 1;126(2).
232. Berg V, Nøst TH, Pettersen RD, Hansen S, Veyhe AS, Jorde R, et al. Persistent organic pollutants and the association with maternal and infant thyroid homeostasis: A multipollutant assessment. *Environ Health Perspect.* 2017 Jan 1;125(1):127–33.
233. Reardon AJF, Khodayari Moez E, Dinu I, Goruk S, Field CJ, Kinniburgh DW, et al. Longitudinal analysis reveals early-pregnancy associations between perfluoroalkyl sulfonates and thyroid hormone status in a Canadian prospective birth cohort. *Environ Int.* 2019 Aug 1;129:389–99.
234. Dufour P, Pirard C, Seghaye MC, Charlier C. Association between organohalogenated pollutants in cord blood and thyroid function in newborns

- and mothers from Belgian population. *Environmental Pollution*. 2018 Jul 1;238:389–96.
235. Yang L, Li J, Lai J, Luan H, Cai Z, Wang Y, et al. Placental Transfer of Perfluoroalkyl Substances and Associations with Thyroid Hormones: Beijing Prenatal Exposure Study. *Sci Rep*. 2016 Feb 22;6.
236. De Cock M, De Boer MR, Lamoree M, Legler J, Van De Bor M. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants- a Dutch prospective cohort study. *Environ Health*. 2014;13(1).
237. Shah-Kulkarni S, Kim BM, Hong YC, Kim HS, Kwon EJ, Park H, et al. Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls. *Environ Int*. 2016 Sep 1;94:607–13.
238. Rodríguez-Carrillo A, Salamanca-Fernández E, den Hond E, Verheyen VJ, Fábelová L, Murinova LP, et al. Association of exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and phthalates with thyroid hormones in adolescents from HBM4EU aligned studies. *Environ Res*. 2023 Nov 15;237.
239. Jensen RC, Glintborg D, Timmermann CAG, Nielsen F, Boye H, Madsen JB, et al. Higher free thyroxine associated with PFAS exposure in first trimester. The Odense Child Cohort. *Environ Res*. 2022 Sep 1;212.
240. Liang H, Wang Z, Miao M, Tian Y, Zhou Y, Wen S, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid hormone concentrations in cord plasma in a Chinese birth cohort. *Environ Health*. 2020 Dec 1;19(1).
241. Lewis RC, Johns LE, Meeker JD. Serum biomarkers of exposure to perfluoroalkyl substances in relation to serum testosterone and measures of thyroid function among adults and adolescents from NHANES 2011–2012. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 May 29;12(6):6098–114.
242. Kato S, Itoh S, Yuasa M, Baba T, Miyashita C, Sasaki S, et al. Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid

- hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med*. 2016 Sep 1;21(5):334–44.
243. Tsai MS, Lin CC, Chen MH, Hsieh WS, Chen PC. Perfluoroalkyl substances and thyroid hormones in cord blood. *Environmental Pollution*. 2017;222:543–8.
244. Guo J, Zhang J, Wang Z, Zhang L, Qi X, Zhang Y, et al. Umbilical cord serum perfluoroalkyl substance mixtures in relation to thyroid function of newborns: Findings from Sheyang Mini Birth Cohort Study. *Chemosphere*. 2021 Jun 1;273.
245. Inoue K, Ritz B, Andersen SL, Ramlau-Hansen CH, Høyer BB, Bech BH, et al. Perfluoroalkyl substances and maternal thyroid hormones in early pregnancy; findings in the danish national birth cohort. *Environ Health Perspect*. 2019 Nov 1;127(11).
246. Hill AB. The environment and disease: association or causation? <https://doi.org/10.1177/0141076814562718> [Internet]. 2015 Jan 8;108(1):32–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0141076814562718>
247. Poothong S, Thomsen C, Padilla-Sanchez JA, Papadopoulou E, Haug LS. Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2017 Nov 21;51(22):13388–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056041/>
248. Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, Ballester F, Basterrechea M, Grimalt JO, et al. Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a Spanish birth cohort. *Environ Res*. 2015 Oct 1;142:471–8.
249. Chang SC, Thibodeaux JR, Eastvold ML, Ehresman DJ, Bjork JA, Froehlich JW, et al. Negative bias from analog methods used in the analysis of free thyroxine in rat serum containing perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicology* [Internet]. 2007 May 5;234(1–2):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368689>

250. Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA, Butenhoff JL. Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology*. 2005 Nov 5;215(0300-483X (Print)):149–69.
251. Lopez-Espinosa MJ, Fitz-Simon N, Bloom MS, Calafat AM, Fletcher T. Comparison between free serum thyroxine levels, measured by analog and dialysis methods, in the presence of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2012 Jul;33(4):552–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530636>
252. Kahn LG, Philpatt C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 703–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707118/>
253. Fisher M, Arbuckle TE, Liang CL, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, et al. Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ Health* [Internet]. 2016;15(1):59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142700>
254. Robinson O, Basagaña X, Agier L, de Castro M, Hernandez-Ferrer C, Gonzalez JR, et al. The Pregnancy Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2015 Sep 1;49(17):10632–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26168307>
255. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2008 Sep;3(5):1296–300. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2008/09000/prevalence_of_subclinical_hypothyroidism_in.15.aspx

256. Watkins DJ, Josson J, Elston B, Bartell SM, Shin HM, Vieira VM, et al. Exposure to perfluoroalkyl acids and markers of kidney function among children and adolescents living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013;121(5):625–30. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205838>
257. Olsen GW, Zobel LR. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2007 Nov;81(2):231–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17605032>
258. Bartell SM, Calafat AM, Lyu C, Kato K, Ryan PB, Steenland K. Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010 Feb 22;118(2):222–8. Available from: <http://ehp.niehs.nih.gov/0901252>
259. Rosato I, Bonato T, Fletcher T, Batzella E, Canova C. Estimation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) half-lives in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* [Internet]. 2024 Feb 1;242. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38008199/>
260. Jensen AA, Leffers H. Emerging endocrine disruptors: perfluoroalkylated substances. *Int J Androl* [Internet]. 2008 Apr;31(2):161–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315716>
261. Noyes P, Friedman K, Browne P, Haselman J, Gilbert M, Hornung M, et al. Evaluating Chemicals for Thyroid Disruption: Opportunities and Challenges with in Vitro Testing and Adverse Outcome Pathway Approaches. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2019 Sep 1;127(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487205/>
262. Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PEG, van Leeuwen SPJ, Hamers T. Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicol Sci* [Internet]. 2009

- Jul;109(2):206–16. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19293372>
263. Yu WG, Liu W, Jin YH. Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism. *Environ Toxicol Chem* [Internet]. 2009;28(5):990. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1897/08-345.1>
264. Long M, Ghisari M, Bonefeld-Jørgensen EC. Effects of perfluoroalkyl acids on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2013 Nov;20(11):8045–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23539207>
265. Bjerregaard-Olesen C, Bach CC, Long M, Wielsøe M, Bech BH, Henriksen TB, et al. Associations of Fetal Growth Outcomes with Measures of the Combined Xenoestrogenic Activity of Maternal Serum Perfluorinated Alkyl Acids in Danish Pregnant Women. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2019 Jan 1;127(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676078/>
266. M S, YJ K, YK P, JC R. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals. *J Environ Monit* [Internet]. 2012;14(8):2121–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699773/>
267. Spachmo B, Arukwe A. Endocrine and developmental effects in Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to perfluorooctane sulfonic or perfluorooctane carboxylic acids. *Aquat Toxicol* [Internet]. 2012 Feb;108:112–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265611>
268. Du G, Hu J, Huang H, Qin Y, Han X, Wu D, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) affects hormone receptor activity, steroidogenesis, and expression of endocrine-related genes in vitro and in vivo. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* [Internet]. 2013 Feb;32(2):353–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074026>
269. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. *J Thyroid Res* [Internet]. 2012 Jan;2012:351864. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3544290&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

270. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2012 May 22;355(2):240–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939731>
271. Cassone CG, Vongphachan V, Chiu S, Williams KL, Letcher RJ, Pelletier E, et al. In ovo effects of perfluorohexane sulfonate and perfluorohexanoate on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos. *Toxicol Sci* [Internet]. 2012 May;127(1):216–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302310>
272. Liu Y, Wang J, Fang X, Zhang H, Dai J. The thyroid-disrupting effects of long-term perfluorononanoate exposure on zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology* [Internet]. 2011 Jan;20(1):47–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20941541>
273. Laurberg P, Andersen SL, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT_4 Reference Limits in Early Pregnancy: A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2484–92.

8. Anexo I. Declaración PRISMA.

A continuación, se expone la lista de comprobación original de la Declaración PRISMA, utilizada para el diseño de la revisión sistemática de esta tesis.

Table 1. Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis.

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

doi:10.1371/journal.pmed.1000097.t001

9. Anexo II. Cadena de búsqueda.

((perfluoroalkyl[All Fields] AND (compounds[All Fields] OR substances[All Fields])
OR PFOS[All Fields] OR PFOA[All Fields] OR PFNA[All Fields] OR PFHxS[All Fields] OR
("perfluorooctane sulfonic acid"[Supplementary Concept] OR "perfluorooctane sulfonic
acid"[All Fields]) AND (("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields]) OR
("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR "fetus"[MeSH
Terms] OR ("foetus"[All Fields] OR "fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields]) OR
("foetus"[All Fields] OR "fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields]) OR
("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) OR ("gravidity"[MeSH Terms] OR
"gravidity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields]))

10. Anexo III. Items de la sección Métodos de la Declaración Strobe.

Se anexa la sección métodos original de la Declaración Strobe (180), usada en esta tesis para evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos en el apartado de revisión sistemática.

Section Methods – STROBE statement	
Item	Recommendation
Study design	Present key elements of study design early in the paper.
Setting	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection.
Participants	(a) Cohort study. Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up.
	Case-control study. Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls.
	Cross-sectional study. Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants.
	(b) Cohort study. For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed.
	Case-control study. For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case.
Variables	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.
Data sources /measurement	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group.
Bias	Describe any efforts to address potential sources of bias.
Study size	Explain how the study size was arrived at.
Quantitative variables	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why.
Statistical methods	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding.
	(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions.
	(c) Explain how missing data were addressed.
	(d) Cohort study. If applicable, explain how loss to follow-up was addressed.
	Case-control study. If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed.
	Cross-sectional study. If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy.
	(e) Describe any sensitivity analyses.

11. Glosario de abreviaturas.

AMC	Anticuerpo antimicrosomal
ATG	Anticuerpo antitiroglobulina
BKMR	Regresión de máquina de núcleo bayesiano
BPA	Bisfenol A
BUPA	Butilparaben
CC	Casos y controles
cc	Casos completos
C	Cohorte
CM	Calidad metodológica
COP	Contaminante orgánico persistente
DDE	1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2-dicloroeteno
DE	Desviación estándar
eGFR	Ratio estimado de filtración glomerular
ETPA	Etilparaben
FT3	Triyodotironina libre
FT4	Tiroxina libre
FT4I	Índice FT4
GAM	Modelo Aditivo Generalizado
GLM	Modelo lineal generalizado
GPG	Ganancia de peso gestacional
HCB	Hexaclorobenceno
HDL	Lipoproteína de alta densidad
Hg	Mercurio
HT	Hormona tiroidea
IQR	Rango intercuartílico
IMC	Índice de masa corporal
imp	Imputado
ln	Logaritmo natural transformado
LOWESS	Locally Weighted Scatterplot Smoothing
LD	Límite de detección
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LOD	Límite de detección
LOQ	Límite de cuantificación
M	Medio
MEPA	Metilparaben
n	Tamaño de la muestra
NE	No especificado
OC	Organoclorado

OXBE	Oxibenzona
P	Prospectivo
PCB	Bifenilo policlorado
PFAS	Sustancias perfluoroalquiladas
PFHxS	Perfluorohexano sulfonato
PFNA	Ácido perfluorononanoico
PFOA	Ácido perfluorooctanoico
PFOS	Perfluorooctano sulfonato
PRPA	Propilparaben
R	Retrospectiva
SG	Semanas gestacionales
T	Transversal
TA	Anticuerpo tiroideo
TgAb	Anticuerpos tiroglobulina
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TPOAb	Anticuerpo peroxidasa tiroidea
TRCS	Triclosan
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TT3	Triyodotironina total
TT4	Tiroxina total
WQS	Suma Cuantil Ponderada
zIMC	Puntuación z del IMC