PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TEMA:

"Relación entre los niveles de níquel en sangre y función tiroidea en pacientes que viven alrededor de la refinería estatal de Esmeraldas y la Parroquia la Victoria del Cantón de Pujilí en comparación con pacientes del Distrito Metropolitano de Quito, año 2019."

AUTOR: *Sheila Jissela Patajalo Villalta*

DIRECTOR: *Teresa del Rosario Guerrero Pérez*

QUITO-ECUADOR

2026

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las políticas y manuales de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas políticas.

Asimismo, cedo los derechos en línea patrimoniales de mi trabajo de titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción dentro de las regulaciones de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre: *Sheila Jissela Patajalo Villalta*

Dedicatoria

A mi esposo, por su apoyo incondicional y por creer en mí, incluso cuando yo no lo hacía.

A mis padres y hermanos, por ser mi base, por su confianza y por los valores que han guiado cada uno de mis pasos.

A mis primas y amigas, por acompañarme en este camino, sosteniéndome en los momentos difíciles y celebrando conmigo cada logro.

Y, de manera especial, a mí misma, por la constancia y la determinación que hicieron posible llegar hasta aquí.

Agradecimientos

A Dios, por su guía constante y su amor incondicional, que me sostuvieron en cada paso de este camino.

Expreso mi sincero agradecimiento a mi directora científica y a mi tutor metodológico, por su orientación, su exigencia académica y sus valiosos aportes durante el desarrollo de esta investigación.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y, de manera especial al Hospital Vozandes Quito, por haberme brindado la oportunidad de crecer académica y profesionalmente, con la guía de excelentes profesionales, quienes hoy son mis colegas y amigos.

Índice General

Derechos de Autor 2
Dedicatoria 3
Agradecimientos 4
Índice General 5
Índice de Tablas 8
Índice de Figuras 10
Lista de Abreviaturas 11
Resumen 13
Abstract 15
Introducción 17
Justificación 21
Objetivos 22
Objetivo General: 22
Objetivos Específicos: 22
Marco Teórico 23
Glándula Tiroides: Anatomía y Fisiología 23
Trastornos de la Función Tiroidea 23
Hipotiroidismo 23
Hipertiroidismo 24
Tiroiditis 24
Nódulos Tiroideos 24
Cáncer de Tiroides 25
Metales Pesados y Salud Endocrina 25
Definición de Metales Pesados 25
Impacto de Metales Pesados en el Sistema Endocrino 25
Metales Asociados con Alteraciones Tiroideas 26
Níquel: Características, Fuentes y Toxicidad 26

Propiedades Químicas del Níquel 26
Fuentes Ambientales y Ocupacionales 27
Vías de Exposición Humana 28
Toxicocinética del Níquel en el Organismo 28
Mecanismos Fisiopatológicos del Daño Tiroideo Inducido por Níquel 29
Estrés Oxidativo 29
Alteraciones en la Apoptosis Celular 29
Alteración de Proteínas Reguladoras (Bax, Bcl-2, Caspasa-3) 30
Autofagia Celular y Daño Tiroideo 30
Evidencia Científica Sobre Níquel y Función Tiroidea 31
Estudios Experimentales en Modelos Animales 31
Estudios Epidemiológicos en Humanos 31
Níquel y Cáncer de Tiroides 32
Níquel y Enfermedades Tiroideas Autoinmunes 32
Exposición Ambiental a Metales en Ecuador 33
Metodología: 34
Diseño de la Investigación. 34
Fuente de datos 34
Población y muestra del estudio 34
Cálculo de Tamaño Muestral: 35
Criterios de Selección 36
Criterios de Inclusión 36
Criterios de Exclusión 37
Variables 37
Operacionalización de Variables 38
Técnicas e Instrumentos de Recolección de Muestra 38
Procedimientos de Recolección de Información 39
Consideraciones Éticas 39
Análisis Estadístico 40

Resultados 42
Características Sociodemográficas y de Exposición Ambiental 42
Comparación de los Niveles de Níquel Según Área de Exposición 43
Evaluación de las Hormonas Tiroideas Según el Área de Exposición 45
Evaluación de Anticuerpos Tiroideos (Anti-TPO y Anti-Tg) Según Área de Exposición 46
Características Ecográficas Tiroideas Según Área de Exposición 47
Diagnóstico Citológico Tiroideo (Clasificación Bethesda) Según Área de Exposición 48
Correlación entre Niveles de Níquel en Sangre, Función Tiroidea y Hallazgos Ecográficos. 49
Modelos de Regresión entre los Niveles de Níquel en Sangre, Función Tiroidea y Hallazgos Ecográficos. 50
Evaluación de Parámetros Funcionales y Estructurales Tiroideos Según Niveles de Exposición a Níquel 53
Distribución de los Niveles de Níquel Sérico entre Regiones Geográficas (Costa vs Sierra) 54
Comparación de Parámetros Tiroideos y Estructurales Según Región Geográfica (Costa vs Sierra) 54
Análisis Estratificado por Ciudad de Residencia 55
Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito 55
La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano de Quito 56
Discusión 57
Limitaciones y Fortalezas 62
Conclusiones 64
Recomendaciones 66
Declaratorio de Conflicto de Interés 67
Plan de Publicación 68
Referencias 69
Anexos 79

Índice de Tablas

Tabla 1 Operacionalización de Variables. 38
Tabla 2 Características sociodemográficas y de exposición ambiental entre regiones, estratificada por estado tiroideo 42
Tabla 3 Comparación de los niveles de níquel según región en la población total y estratificada por estado tiroideo 44
Tabla 4 Comparación de los niveles de TSH y FT4 según región en la población total y estratificada por estado tiroideo. 45
Tabla 5 Comparación de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-Tg) según región en la población total y estratificada por estado tiroideo 46
Tabla 6 Comparación de características ecográficas tiroideas según región en la población total y estratificada por estado tiroideo. 47
Tabla 7 Distribución del diagnóstico citológico (clasificación Bethesda) según región en la población total y estratificada por estado tiroideo 48
Tabla 8 Correlaciones entre niveles de níquel, parámetros tiroideos y variables estructurales en la población total y en sujetos eutiroideos 49
Tabla 9 Análisis de regresión lineal para evaluar la asociación entre niveles de níquel y TSH, ajustado por niveles séricos de PB y variables sociodemográficas. 50
Tabla 10 Análisis de regresión lineal (simple y múltiple) para evaluar la asociación entre niveles de níquel y FT4, ajustado por niveles de Pb y variables sociodemográficas 51
Tabla 11 Análisis de regresión lineal (simple y múltiple) para evaluar la asociación entre niveles de níquel y volumen tiroideo, ajustado por variables sociodemográficas y de exposición 88
Tabla 12 Análisis de regresión lineal (simple y múltiple) para evaluar la asociación entre niveles de log-níquel y tamaño nodular tiroideo, ajustado por variables sociodemográficas y de exposición 89
Tabla 13 Comparación de parámetros tiroideos, marcadores autoinmunes y características ecográficas según niveles de exposición a níquel (alto vs bajo), en la población total y estratificada por estado tiroideo 90
Tabla 14 Distribución y comparación de niveles de níquel sérico según región geográfica (Costa vs Sierra), en la población total y estratificada por estado tiroideo 92
Tabla 15 Distribución y comparación de niveles de níquel sérico según región geográfica (Costa vs Sierra), en la población total y estratificada por estado tiroideo 93
Tabla 16 Características sociodemográficas y de exposición de la población según ciudad de residencia (Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito) 95

Tabla 17 Niveles séricos de níquel, plomo y parámetros de función tiroidea según ciudad de residencia. Comparación Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito. 96
Tabla 18 Niveles séricos de níquel, plomo y parámetros de función tiroidea según ciudad de residencia. Comparación Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito. 98
Tabla 19 Modelos de regresión lineal simple y múltiple para Log-TSH y Log-FT4. Comparación Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito. 99
Tabla 20 Características clínicas, bioquímicas y de exposición según ciudad de residencia. Comparación La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano de Quito. 100
Tabla 21 Modelos de regresión lineal simple y múltiple para Log-TSH y Log-FT4. Comparación La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano de Quito 101

Índice de Figuras

Figura 1 Cálculo del tamaño muestral a priori mediante regresión lineal múltiple en G*Power(versión 3.1.9.7) 36
Figura 2 Diagrama de relación entre las variables 38
Figura 3 Cálculo de potencia estadística post hoc mediante regresión lineal múltiple en G*Power (versión 3.1.9.7) 79

Lista de Abreviaturas

AAS: Espectrometría de absorción atómica de llama

ACR: Colegio Americano de Radiología

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AE: Alta exposición

Anti – Tg: Anticuerpo anti-tiroglobulina

Anti – TPO: Anticuerpo anti-tiroperoxidasa

BE: Baja exposición

BKMR: Bayesian Kernel Machine Regression

CBM: Centro de Biomedicina

CDC: Centro de Control y Prevención de Enfermedades

CT: Cáncer de tiroides

CV: Coeficiente de variación

DE: Desviación estándar

DMQ: Distrito Metropolitano de Quito

DTC: Carcinoma Diferenciado de Tiroides

ECO: Ecografía

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

FT3: Triyodotironina libre

FT4: Tiroxina libre

FTC: Cáncer folicular de tiroides

GFAAS: espectrometría de absorción atómica con horno de grafito

HC: Hipotiroidismo central

HSC: Hipotiroidismo subclínico

IC: Intervalo de confianza

LOD: Límite de detección

MSP: Ministerio de Salud Pública

MTC: Cáncer medular de tiroides

NHANES: Encuesta de Salud Nacional y Examen de Nutrición

Ni: Níquel

NIS: Simportador sodio-yodo

OR: Odds radio

PAAF: Punción aspiración por aguja fina

Pb: Plomo

PTC: Cáncer papilar de tiroides

RAI: Yodo radiactivo

REE: Refinería Estatal de Esmeraldas

RIC: Rango intercuartílico

rT3: Triyodotironina reversa

SNi: Níquel en sangre

SOLCA: Sociedad de Lucha Contra el Cáncer

T3: Triyodotironina total

T4: Tiroxina total

TI-RADS: Sistema de informes y datos de imágenes de tiroideas

TPO: Peroxidasa tiroidea

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

USP: Universidad de SãoPaulo

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

VIF: Factor de inflación de varianza

WQS: Weighted Quantile Sum

x: Media aritmética

Resumen

Introducción:

Las enfermedades tiroideas representan un problema de salud pública, cuya etiología puede estar influenciada por factores ambientales, incluyendo la exposición a metales pesados. El níquel ha sido propuesto como un posible disruptor tiroideo; sin embargo, la evidencia sobre su relación en humanos es limitada.

Objetivo:

Determinar la relación entre los niveles séricos de níquel y la función tiroidea en población residente en áreas de alta exposición (Esmeraldas y La Victoria de Pujilí) en comparación con residentes en áreas de baja exposición (Distrito Metropolitano de Quito), año 2019.

Métodos:

Se realizó un estudio observacional, transversal analítico basado en el análisis secundario de una base de datos del proyecto Ca-plomo realizado en sujetos residentes en Esmeraldas, La Victoria de Pujilí y Distrito Metropolitano de Quito, que cuenten con registros de niveles séricos de níquel, TSH, FT4, anticuerpos tiroideos, y hallazgos ecográficos tiroideos. El análisis incluyó estadística descriptiva e inferencial mediante modelos de regresión ajustados por variables sociodemográficas.

Resultados:

Se observaron diferencias en los niveles de níquel según la región geográfico, con valores más elevados en la Sierra. No se evidenció una asociación significativa entre el níquel y las hormonas tiroideas. Sin embargo, en el área de alta exposición se observó una mayor frecuencia de nódulos tiroideos. Además, se reportó una alta prevalencia de hipotiroidismo central.

Conclusión:

La relación entre el níquel y la patología tiroidea no impresiona ser directa ni lineal, sino influenciada por un contexto ambiental geológico y antropogénico. Estos hallazgos sugieren la necesidad de estudios longitudinales que evalúen su interacción con múltiples metales.

Palabras clave:

Níquel; Exposición Ambiental; Disruptores Endocrinos; Función Tiroidea; Hipotiroidismo

Abstract

Introduction:

Thyroid disorders represent a relevant public health problem, whose etiology may be influenced by environmental factors, including exposure to heavy metals. Nickel has been proposed as a potential thyroid disruptor; however, evidence regarding its effects in humans remains limited.

Objective:

To determine the relationship between serum nickel levels and thyroid function in a population residing around the Esmeraldas State Refinery and La Victoria parish (Pujilí canton), compared with patients from the Metropolitan District of Quito, in 2019.

Methods:

An observational, analytical cross-sectional study was performed utilizing a secondary analysis of a database from the Ca-Lead project, including subjects residing in Esmeraldas, La Victoria de Pujilí, and the Metropolitan District of Quito. Participants with available records of serum nickel levels, TSH, free T4, thyroid antibodies, and thyroid ultrasound findings were included. The analysis comprised descriptive and inferential statistics using regression models adjusted for sociodemographic variables.

Results:

Differences in nickel levels were observed according to geographic region, with higher values in the Andean region. No significant association was found between nickel and thyroid hormones. individuals from the high-exposure area exhibited a greater occurrence of thyroid nodules. In addition, an elevated prevalence of central hypothyroidism was identified.

Conclusion:

The relationship between nickel and thyroid pathology does not appear to be direct or linear, but rather influenced by a complex environmental context, including geological and anthropogenic factors. These findings highlight the need for longitudinal studies to evaluate interactions with multiple metals.

Keywords:

Nickel; Environmental Exposure; Endocrine Disruptors; Thyroid Function Tests; Hypothyroidism

Introducción

El hipotiroidismo es uno de los trastornos endocrinos más comunes a nivel mundial (Taylor et al., 2024; Wyne et al., 2023), caracterizado por una disminución en la formación de hormonas tiroideas con repercusión en casi todos los sistemas del cuerpo (Taylor et al., 2024). Esta condición se clasifica principalmente en hipotiroidismo clínico (o manifiesto), definido por niveles elevados de TSH (hormona estimulante de la tiroides) y valores de FT4 (tiroxina libre) bajos, y en hipotiroidismo subclínico, en el cual, la TSH se encuentra alta y concentraciones normales de FT4 (Mendes et al., 2019; Taylor et al., 2024). Si no se trata, puede derivar en complicaciones graves como enfermedades cardiovasculares, infertilidad, deterioro cognitivo y, en casos extremos, coma mixedematoso (S. Abdulla et al., 2025; Jessy et al., 2024; Taylor et al., 2024; Zamwar & Muneshwar, 2023).

A nivel global, la prevalencia del hipotiroidismo clínico se estima entre el 4% y el 5%, mientras que la forma subclínica varía entre el 4% y el 15%. En la región de Norteamérica, datos de los Estados Unidos indican que la prevalencia de hipotiroidismo ha aumentado progresivamente, pasando del 9.5% en 2012 al 11.7% en 2019 (Wyne et al., 2023). En Europa, se estima que el hipotiroidismo no diagnosticado afecta al 4.70% de la población, con una marcada predominancia de la forma subclínica (4.1%) (Mendes et al., 2019). En la región de Asia y el Medio Oriente, las tasas muestran una variabilidad desde el 2.1% hasta el 44% (J. Abdulla et al., 2020; S. Abdulla et al., 2025). En Ecuador, la prevalencia de hipotiroidismo ha incrementado, pese al consumo de sal yodada por más de 50 años (Reglamento de La Ley de Yodación de La Sal Para Consumo Humano, 2010); así, varios artículos describen una prevalencia entre el 8% y el 40.3% (Félix Rodríguez Ramos et al., 2016; Sarzosa Terán & Astudillo Calle, 2012; Vázquez Aguirre et al., 2013), con una frecuencia del 62% en mujeres (Vázquez Aguirre et al., 2013). En Ecuador, estudios locales reportan prevalencias elevadas en grupos específicos; en la ciudad de Cuenca se ha descrito una prevalencia de hipotiroidismo primario del 16.2% en mujeres entre 40 y 60 años (Garcés Chiriboga et al., 2021), lo que evidencia la heterogeneidad epidemiológica

dentro del propio país. Adicionalmente, Ecuador registra una de las tasas más elevadas de incidencia de cáncer de tiroides en mujeres de Centro y Sudamérica (16.0 por 100,000 personas-año), superando a países como Brasil y Colombia (Sierra et al., 2016).

La epidemiología de los trastornos tiroideos continúa siendo incompleta y fragmentaria; sin embargo, el hipotiroidismo es reconocido como un problema de salud pública subdiagnosticado, particularmente en poblaciones con exposición ambiental. Si bien Ecuador no dispone de registros nacionales consolidados, diversos estudios clínicos y ambientales han documentado la presencia de metales pesados en agua, suelo y poblaciones humanas, especialmente en zonas industrializadas como Esmeraldas (Harari et al., 2016; Maurice et al., 2019) y en áreas con actividades artesanales tradicionales (Falconí & Contreras, 2013).

La variabilidad en la prevalencia del hipotiroidismo a nivel global y regional ha sido atribuida, en gran medida, a diferencias en el estado nutricional de yodo, factores ambientales y criterios diagnósticos. En el caso ecuatoriano, además de la heterogeneidad geográfica, se han descrito diferencias entre regiones como la Sierra y la Costa, lo que sugiere la posible influencia de factores ambientales locales en la distribución de los trastornos tiroideos (Paz-Cruz et al., 2024; Salazar-Vega et al., 2019).

El níquel (Ni) ha sido identificado como un potente disruptor endocrino ambiental. Este metal es un carcinógeno reconocido (Grupo 1 según la IARC) asociado con cáncer de pulmón y cavidad nasal (Internacional Agency for Research on Cancer, 2012), pero evidencias recientes sugieren que también se acumula en la glándula tiroides, así, la exposición al níquel induce daño directo en el tejido tiroideo, alteraciones en la expresión de proteínas reguladoras de la apoptosis (Bax, Bcl-2, caspasa-3) y activación de mecanismos de estrés oxidativo y autofagia, afectando la homeostasis del tirocito (Y. Liu et al., 2020a; Zhang et al., 2011). Adicionalmente, estudios recientes sugieren que la coexposición a múltiples metales, como el plomo, puede modular o enmascarar el efecto individual del

níquel sobre la función tiroidea, lo que refuerza la necesidad de analizar estas exposiciones en conjunto (Ge et al., 2023).

En humanos, Monti et al. demostraron una correlación positiva entre níquel urinario y niveles de T4 en trabajadores expuestos a dosis bajas de níquel por contaminación urbana, lo que sugiere que no existe un umbral seguro claramente definido para la exposición tiroidea al níquel (Monti et al., 2022). Adicionalmente, investigaciones epidemiológicas recientes reportan que el níquel urinario se asocia de manera significativa con una mayor incidencia de cáncer de tiroides (Yu et al., 2025). Asimismo, se ha descrito una posible relación entre sensibilización al níquel y alteraciones tiroideas de tipo inflamatorio y estructural.Takır (2017) encontraron una mayor frecuencia de tiroiditis y nódulos tiroideos detectados por ecografía en pacientes con alergia al níquel, aun en ausencia de alteraciones hormonales evidentes, lo que sugiere mecanismos subclínicos de daño tiroideo inducido por este metal.

En el contexto ecuatoriano, existen zonas con exposición ambiental crónica potencial al níquel, como la ciudad de Esmeraldas, caracterizada por la presencia de una refinería estatal de petróleo, y la parroquia La Victoria de Pujilí, históricamente asociada a la elaboración artesanal de utensilios de barro. Así, estudios han documentado la presencia de metales pesados en estas regiones (Harari et al., 2016; Maurice et al., 2019). No obstante, no se han realizado estudios sistemáticos que evalúen de manera comparativa la relación entre exposición a níquel, función y estructura tiroidea en poblaciones residentes en dichas zonas.

A pesar de la evidencia internacional sobre los efectos del níquel en la función tiroidea, los resultados han sido inconsistentes y altamente dependientes del contexto de exposición, lo que evidencia la necesidad de estudios en escenarios específicos. En particular, en Ecuador, donde coexisten fuentes industriales y artesanales de exposición a metales, no se dispone de evidencia que permita comprender esta relación desde una perspectiva territorial y comparativa.

Por lo tanto, el problema central de investigación se define como la falta de evidencia local que permita determinar si la exposición ambiental al níquel, reflejada por sus niveles en sangre, se asocia con alteraciones de la función tiroidea (TSH y FT4) o estructura en poblaciones adultas residentes en zonas con potencial exposición ambiental en Ecuador, en comparación con una población de referencia con menor exposición.

Justificación

La presente investigación aborda un problema de salud pública emergente mediante un enfoque integrador que articula la toxicología ambiental, la epidemiología clínica y el análisis territorial, permitiendo una comprensión multidimensional de los efectos de la exposición ambiental sobre la salud tiroidea. Desde el punto de vista científico, el estudio contribuye a ampliar la evidencia sobre el rol del níquel como disruptor endocrino tiroideo, particularmente en contextos de exposición ambiental crónica, como ha sido descrito por estudios epidemiológicos que vinculan su exposición con disfunción tiroidea y cáncer de tiroides;(Monti et al., 2022; Yu et al., 2025) sin embargo, persiste una marcada escasez de investigaciones en América Latina. Esta limitación resulta particularmente relevante en contextos como el ecuatoriano, donde las condiciones geográficas, ambientales y sociales difieren de aquellas en las que se ha generado la mayor parte de la evidencia disponible. En este sentido, el hipotiroidismo, como enfermedad crónica de alta prevalencia, presenta importantes repercusiones metabólicas, cardiovasculares y neurocognitivas, con un impacto significativo en la calidad de vida y en los sistemas de salud. Por ello, identificar factores ambientales potencialmente modificables, como la exposición al níquel, resulta fundamental para el diseño de estrategias de prevención primaria, programas de tamizaje dirigido y mecanismos de vigilancia ambiental y sanitaria, particularmente en comunidades vulnerables expuestas a fuentes industriales o artesanales de contaminación.

Objetivos

Objetivo General:

Determinar la relación entre los niveles de níquel en sangre y la función tiroidea, en población residente en zonas con exposición ambiental (Esmeraldas y parroquia La Victoria del cantón Pujilí), en comparación con el Distrito Metropolitano de Quito, durante el año 2019.

Objetivos Específicos:

Describir la distribución de los niveles séricos de níquel en la población residente en Esmeraldas y la parroquia La Victoria del cantón Pujilí y población residente en el Distrito Metropolitano de Quito, en el año 2019.

Comparar la frecuencia de hipotiroidismo entre población residente en Esmeraldas y la parroquia La Victoria del cantón Pujilí y población residente en el Distrito Metropolitano de Quito, en el año 2019.

Evaluar la asociación entre los niveles de níquel en sangre y la presencia de nódulos tiroideos detectados por ecografía entre población residente en Esmeraldas y la parroquia La Victoria del cantón Pujilí y población residente en el Distrito Metropolitano de Quito, en el año 2019.

Marco Teórico

Glándula Tiroides: Anatomía y Fisiología

La glándula tiroides es un órgano endocrino localizado en la región cervical anterior, con un peso de 20 a 30 gramos, constituido por dos lóbulos unidos por un istmo (Assi, 2023; Beynon & Pinneri, 2016). Su unidad funcional es el folículo tiroideo, formado por células foliculares responsables de sintetizar las hormonas tiroideas, y una luz central que almacena tiroglobulina (Armstrong et al., 2023; Beynon & Pinneri, 2016).

La síntesis de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina) inicia con la captación de yodo mediada por el transportador sodio-yodo (NIS) y su posterior organificación mediante la peroxidasa tiroidea (TPO). La T4 constituye la principal hormona secretada, la cual se convierte periféricamente en T3, su forma activa (Armstrong et al., 2023; Assi, 2023; Jonklaas et al., 2014).

Este proceso está regulado por el eje hipotálamo–hipófisis–tiroides mediante un sistema de retroalimentación negativa, donde la TRH estimula la secreción de TSH, la cual a su vez promueve la producción de T3 y T4. La homeostasis se basa en los niveles hormonales circulantes (Assi, 2023; Beynon & Pinneri, 2016; Forma et al., 2025; Yang & Ma, 2021).

Trastornos de la Función Tiroidea

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se caracteriza por una disminución en la producción o acción reducida de hormonas tiroideas. Su diagnóstico se basa en la confirmación bioquímica mediante TSH y FT4 (Jonklaas et al., 2014).

Clasificación. El hipotiroidismo se clasifica en subclínico, cuando existe elevación de TSH con FT4 normal, y clínico cuando la TSH elevada se acompaña de disminución de FT4 (Jonklaas et al., 2014; Taylor et al., 2018; Wyne et al., 2023). En cuanto a su etiología, el hipotiroidismo primario se origina por alteraciones intrínsecas de la glándula tiroides. Por su parte, el hipotiroidismo central se produce por una disfunción en el hipotálamo o en la

hipófisis, con FT4 baja, pero TSH normal o baja (Assi, 2023; Beynon & Pinneri, 2016; Wyne et al., 2023).

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo se caracteriza por la síntesis y secreción excesiva de hormonas tiroideas, siendo la enfermedad de Graves su causa más frecuente, seguida del bocio multinodular tóxico y los adenomas autónomos (Armstrong et al., 2023; Beynon & Pinneri, 2016; Lee & Pearce, 2023; Ross et al., 2016).

Tiroiditis

Las tiroiditis constituyen un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios tiroideos con participación de mecanismos inmunológicos. La tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo en áreas con adecuada ingesta de yodo, caracterizada por infiltración linfocítica, producción de autoanticuerpos anti-TPO y anti-Tg, y progresiva fibrosis del parénquima tiroideo. La inflamación crónica y el estrés oxidativo asociados a estos procesos han llevado a plantear la posible influencia de factores ambientales y tóxicos, incluyendo metales pesados, en su génesis y progresión (Andrioli et al., 2015; Assi, 2023; Yang & Ma, 2021).

Nódulos Tiroideos

Los nódulos tiroideos son lesiones focales con una prevalencia global estimada entre 19% al 67%, detectados principalmente mediante ecografía (Moradi et al., 2024; Mu et al., 2022). Aunque la mayoría de los nódulos son benignos, una proporción corresponde a neoplasias malignas, por lo que requieren evaluación sistemática mediante sistemas de estratificación ecográfica como ACR-TIRADS, que orienta la indicación de biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF), cuyos resultados se interpretan mediante el sistema Bethesda para estimar el riesgo de malignidad y definir en la conducta clínica (Durante et al., 2023; Haugen et al., 2016; Tessler et al., 2017). Su formación se ha relacionado con factores genéticos, hormonales y ambientales, incluyendo la exposición a metales pesados

capaces de inducir estrés oxidativo y disrupción endocrina (Mu et al., 2022; Yang & Ma, 2021).

Cáncer de Tiroides

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, con predominio del carcinoma papilar (aproximadamente 90% de los casos) y mayor incidencia en mujeres. En Ecuador se ha reportado una de las incidencias más altas de América Latina, con un incremento sostenido entre 2001 y 2016, y mayor prevalencia en la región Sierra (Forma et al., 2025; Paz-Cruz et al., 2024; Salazar-Vega et al., 2019; Sierra et al., 2016). En este contexto, la exposición a metales pesados como el níquel ha sido identificada como un posible factor contribuyente a la carcinogénesis tiroidea (Yu et al., 2025).

Metales Pesados y Salud Endocrina

Definición de Metales Pesados

Los metales pesados constituyen un grupo heterogéneo de elementos que se caracterizan por su alta densidad, persistencia ambiental, capacidad de bioacumulación y potencial tóxico sobre sistemas biológicos, incluso a concentraciones bajas. Su ingreso al organismo humano ocurre principalmente por tres vías: la inhalación de partículas suspendidas en el aire, la ingesta de agua y alimentos contaminados, y la absorción dérmica, proviniendo tanto de fuentes naturales —como la actividad volcánica y la erosión— como antropogénicas, asociadas a procesos industriales y contaminación ambiental. (Genchi et al., 2020; Guo et al., 2018). Desde una perspectiva funcional, su relevancia trasciende los criterios fisicoquímicos clásicos y puede comprenderse en términos de su potencial como disruptores endocrinos (M. Liu et al., 2021; Stojsavljević et al., 2020; van Gerwen et al., 2022).

Impacto de Metales Pesados en el Sistema Endocrino

El sistema endocrino constituye uno de los blancos biológicos más sensibles frente a la exposición crónica a metales pesados, dado que la señalización hormonal depende de gradientes finos de concentración y mecanismos de retroalimentación neuroendocrina

altamente integrados. Estos elementos pueden interferir en la homeostasis redox, la actividad enzimática, la señalización intracelular y la regulación epigenética, produciendo alteraciones en la síntesis hormonal, el transporte plasmático, la conversión periférica de prohormonas y la interacción con receptores nucleares, lo que configura un patrón de disrupción que afecta ejes funcionales completos, entre ellos el eje hipotálamo–hipófisis–tiroides (Ge et al., 2023; Y. Liu et al., 2020b; Pamphlett et al., 2021; Yang & Ma, 2021).

Metales Asociados con Alteraciones Tiroideas

La glándula tiroides es particularmente vulnerable a la acumulación y toxicidad de los metales pesados debido a su elevada actividad oxidativa, intensa vascularización y dependencia de sistemas antioxidantes finamente regulados (M. Liu et al., 2021; Stojsavljević et al., 2020; van Gerwen et al., 2022). La literatura identifica a metales como el cromo (Cr), cadmio (Cd), plomo (Pb), arsénico (As), níquel (Ni), mercurio (Hg), y antimonio (Sb) como disruptores de la función tiroidea, capaces de inhibir enzimas esenciales como la peroxidasa tiroidea y las desyodasas periféricas, interferir en la captación de yodo y alterar la disponibilidad de selenio y zinc, elementos indispensables para la homeostasis tiroidea (Guo et al., 2018; M. Liu et al., 2021; Monti et al., 2022; Rezaei et al., 2019; Stojsavljević et al., 2020; van Gerwen et al., 2022; Yu et al., 2025; Zhang et al., 2011).

El impacto de estos metales debe analizarse en clave de coexposición, ya que su efecto puede potenciarse, atenuarse o modificarse por la presencia de otros elementos. Estudios han descrito efectos sinérgicos y antagónicos entre distintos metales sobre parámetros tiroideos, lo que requiere un enfoque de exposición combinada más que asociaciones lineales metal–enfermedad (Ge et al., 2023; Xie et al., 2026).

Níquel: Características, Fuentes y Toxicidad

Propiedades Químicas del Níquel

El níquel (Ni) es un metal de de transición ampliamente distribuido en el ambiente, cuya exposición puede ocurrir a través de fuentes ambientales y ocupacionales, por lo que es considerado uno de los metales con mayor relevancia toxicológica debido a su

capacidad de inducir efectos sistémicos tras exposición crónica (Genchi et al., 2020; Harari et al., 2016). En sistemas biológicos, suele encontrarse en forma divalente (Ni2+), estado químico que presenta alta reactividad con grupos funcionales de proteínas, ácidos nucleicos y componentes de membrana (Genchi et al., 2020; Internacional Agency for Research on Cancer, 2012). Esta propiedad explica su capacidad para alterar enzimas, modificar proteínas estructurales y modular vías intracelulares asociadas al estrés, la proliferación y la muerte celular. La forma química del níquel condiciona además su biodisponibilidad y su toxicidad: los compuestos hidrosolubles, como el sulfato de níquel y el cloruro de níquel, son más fácilmente absorbidos y distribuidos, por lo que se emplean con frecuencia en modelos experimentales de toxicidad (Y. Liu et al., 2020b; Salah et al., 2022).

Fuentes Ambientales y Ocupacionales

Las fuentes de níquel son tanto naturales como antropogénicas. Entre las primeras se incluyen procesos geológicos como el vulcanismo, la erosión y la movilización natural del metal desde suelos o rocas (UK Health Security Agency, 2025). Sin embargo, la mayor relevancia en salud pública proviene de las fuentes antropogénicas como emisiones industriales y actividades artesanales (Genchi et al., 2020; Internacional Agency for Research on Cancer, 2012). Zhang et al. (2011) reportan que el Ni2+ es liberado por actividades industriales y ambientales diversas, mientras que Salah et al. (2022) describen su presencia en aleaciones, monedas, cerámica, acero, joyería, baterías, dispositivos médicos y materiales ortodónticos.

En el ámbito ocupacional, la exposición es relevante en trabajadores de refinerías, metalurgia, soldadura, producción de aleaciones y en actividades urbanas al aire libre con exposición continua a contaminantes atmosféricos; así, Monti et al. reportan que incluso una exposición ocupacional de baja dosis, semejante a la presente en el aire urbano, puede asociarse con cambios hormonales tiroideos en trabajadores expuestos.(Monti et al., 2022)

Vías de Exposición Humana

La exposición humana al níquel ocurre principalmente por inhalación, ingestión gastrointestinal y contacto dérmico. La inhalación constituye la principal vía de exposición en entornos ocupacionales o en regiones urbanas con contaminación atmosférica; la ingestión puede producirse a través del agua, los alimentos o partículas depositadas; y el contacto dérmico ocurre por el uso de joyería y otros metales de uso cotidiano (Genchi et al., 2020; Harari et al., 2016; Internacional Agency for Research on Cancer, 2012; Níquel: Panorama Toxicológico, 2025; UK Health Security Agency, 2025), lo cual ha sido reportado también por Salah et al. (2022) y Zhang et al. (2011).

Toxicocinética del Níquel en el Organismo

Tras su absorción, el Ni2+ circula el plasma ligado a proteínas como la albúmina sérica, así como a aminoácidos, entre ellos la L-histidina (Kasprzak et al., 2003), se distribuye a los tejidos y su excreción se realiza principalmente por vía renal, con una vida media urinaria de 17 a 48 horas (UK Health Security Agency, 2025). El níquel presenta un marcado tropismo tisular, siendo el riñón su órgano diana principal, sin embargo, ello no excluye su acumulación en los pulmones, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y la glándula tiroides (Genchi et al., 2020; Internacional Agency for Research on Cancer, 2012; Y. Liu et al., 2020b; Salah et al., 2022). A nivel intracelular, el Ni2+ ingresa a través de canales de calcio y transportadores de metales divalentes (DMT-1), logrando penetrar hasta el núcleo celular y facilitando su interacción directa con la cromatina, las proteínas histonas y el ADN, donde ejerce su toxicidad (Genchi et al., 2020; Internacional Agency for Research on Cancer, 2012; Salah et al., 2022).

A nivel de la glándula tiroides, la toxicocinética del níquel se explica por una exposición tisular crónica y continua, así como por su capacidad para interactuar con proteínas, vías redox y reguladores intracelulares, lo que favorecen una lesión funcional antes de un daño morfológico. En este contexto, estudios reportan cambios hormonales en humanos expuestos y lesión estructural/apoptótica en modelos animales, lo que sugiere que

la tiroides es un blanco biológico plausible de la carga sistémica por níquel (Y. Liu et al., 2020b; Monti et al., 2022).

Mecanismos Fisiopatológicos del Daño Tiroideo Inducido por Níquel

Estrés Oxidativo

La exposición a cloruro de níquel (NiCl2) en ratas gestantes produce una depleción de los sistemas antioxidantes endógenos no enzimáticos, como el glutatión reducido (GSH) y los tioles no proteicos (NPSH), a su vez, inhibe la actividad de enzimas protectoras como la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPx), lo que conduce a una acumulación celular de especies reactivas de oxígeno (ROS) y un incremento de MDA, que es el principal marcador de peroxidación lipídica, provocando daño estructural en las membranas del tejido tiroideo (Salah et al., 2022). En este sentido, el estrés oxidativo no es un fenómeno secundario, sino un eje causal del daño tiroideo inducido por níquel.

Alteraciones en la Apoptosis Celular

La apoptosis constituye otro mecanismo de daño tiroideo por níquel, a través de dos vías principales de señalización. En la vía intrínseca o mitocondrial, el níquel altera la permeabilidad de la membrana mitocondrial, facilitando la liberación de citocromo c (Cyt-c) hacia el citosol. En la vía extrínseca, el níquel promueve la interacción entre Fas (First apoptosis signal) y FasL (Fas Ligant), formando el complejo de señalización inductor de muerte (DISC) que contiene FADD (Fas-associated death domain). Estos eventos, en conjunto con la liberación de Cyt-c, desencadenan la activación de la cascada de las caspasas, las cuales actúan sobre PARP (poly(ADP-ribose) polymerase), induciendo apoptosis (Genchi et al., 2020; Y. Liu et al., 2020b). Zhang et al., en un modelo de tirocitos humanos reportaron que el sulfato de níquel ($NiSO_4$) reduce viabilidad celular e induce apoptosis.

La apoptosis, en este contexto, debe considerarse como un mecanismo de pérdida de células tiroideas y, consecuentemente, de pérdida funcional, lo que sugiere que el Ni incrementa la susceptibilidad celular a la apoptosis.

Alteración de Proteínas Reguladoras (Bax, Bcl-2, Caspasa-3)

La vía de señalización mitocondrial está compuesta por factores proapoptóticos como Bax (BCL2 Associated X) y Bak (Bcl-2 antagonist/killer 1), los cuales favorecen la liberación de Cyt-c al citoplasma; sin embargo, existen factores antiapoptóticos como Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large**)**, Mcl -1 (Myeloid Cell Leukemia-1), que bloquean la translocación de Bax y Bak. En el estudio de Liu et al., la expresión de Bcl-2 disminuyó en sujetos con exposición a Ni, mientras que Bax no mostró cambios significativos; no obstante, la relación Bcl-2/Bax disminuyó significativamente, junto con un aumento en la expresión de caspasa-3, lo que favorece la apoptosis (Y. Liu et al., 2020b).

Autofagia Celular y Daño Tiroideo

La autofagia inducida por Ni emerge como un proceso dual: inicialmente citoprotector, pero condicionado por el contexto de estrés celular y apoptosis. Así, Zhang et al. demostraron en células foliculares tiroideas humanas que el $NiSO_4$ induce la formación de vacuolas autofágicas, evidenciara por un incremento dosis-dependiente de la conversión de la proteína LC3-I a su forma autofágica LC3-II, acompañado de un aumento en la expresión de Beclin-1 y de la degradación del sustrato p62. Este proceso está mediado por la fosforilación y activación de las vías de señalización p38 MAPK e IKKβ. En este contexto, la autofagia opera como una respuesta de supervivencia adaptativa; su bloqueo con 3-metiladenina (3-MA) potencia la apoptosis inducida por el níquel, mientras que su inducción reduce la toxicidad (Zhang et al., 2011).

No obstante, la presencia de autofagia no implica ausencia de daño. Por el contrario, refleja que la célula ha ingresado en un estado de estrés suficiente como para activar mecanismos de reciclaje y supervivencia, y, al superar esta capacidad adaptativa, se desencada la apoptosis (Zhang et al., 2011).

Evidencia Científica Sobre Níquel y Función Tiroidea

Estudios Experimentales en Modelos Animales

La exposición a níquel y su relación con la disfunción tiroidea, ha sido evaluada por estudios experimentales en modelos animales. Liu et al. demostraron que la administración de NiSO4 produce disminución significativa de FT4 y TSH (Y. Liu et al., 2020a). Así mismo, Salah et al., reportaron que el NiCl2 en ratas gestantes disminuye T3 y T4, con elevación de TSH (Salah et al., 2022). Adicionalmente, se evidencia una pérdida de la arquitectura normal, con predominio de microfolículos degenerados, disminución y pérdida del coloide en la luz folicular, vacuolización epitelial, áreas de edema e hiperplasia de células foliculares y parafoliculares (Y. Liu et al., 2020a; Salah et al., 2022).

Estudios Epidemiológicos en Humanos

En poblaciones humanas, los datos epidemiológicos que analizan la relación entre el níquel y la función tiroidea muestran resultados heterogéneos. Monti et al., reportan que, en trabajadores urbanos expuestos a baja dosis de níquel existe una asociación positiva significativa entre níquel urinario y los niveles séricos de FT4 (Monti et al., 2022). Por su parte, Maric et al., describen una correlación negativa dosis-respuesta en hombres entre la concentración de níquel en sangre y el potencial secretor de la glándula tiroidea, lo que se asocia con alteraciones en las concentraciones de FT4 y FT3 (Maric et al., 2023).

El estudio de Ge et al. evidenció que la exposición ocupacional a mezclas de metales (níquel/cobre o níquel/selenio) presenta un efecto antagónico sobre los niveles de TSH, lo que indica que su impacto sobre la homeostasis tiroidea depende del contexto de coexposición. Adicionalmente, el níquel se relacionó con cambios en la actividad de desyodasas periféricas (Ge et al., 2023) Por su parte, M. Liu et al. en un estudio caso-control, evidenciaron que la concentración urinaria de níquel presenta una asociación inversa con el riesgo de tumor tiroideo y bocio, así como con la presencia de enfermedad tiroidea.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que los efectos del níquel sobre la función tiroidea no siguen un patrón lineal ni uniforme, sino que dependen de la dosis, el sexo y el contexto de coexposición con otros metales.

Níquel y Cáncer de Tiroides

El níquel y sus compuestos están clasificados como carcinógenos humanos del Grupo 1 por la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer, 2012). La evidencia reporta al níquel como un factor de riesgo en la carcinogénesis tiroidea (Yu et al., 2025). Así, Xie et al. encontrando niveles plasmáticos elevados de Ni, en los casos de cáncer de tiroides. Por otra parte, van Gerwen et al. no demostraron esta asociación, al igual que Rezaei et al. quienes no evidenciaron diferencias significativas entre los niveles séricos de níquel en controles sanos y pacientes con enfermedad tiroidea, incluidos os casos de cáncer.

En conjunto, la bibliografía refleja una evidencia epidemiológica inconsistente, lo que sugiere que el potencial carcinógeno del níquel puede depender de múltiples factores, como la dosis, la forma química y la interacción con otros metales.

Níquel y Enfermedades Tiroideas Autoinmunes

La relación entre la exposición al níquel y la autoinmunidad tiroidea no se encuentra establecida; sin embargo, diversos estudios describen una asociación entre la sensibilización al metal y alteraciones inmunológicas tiroideas. En este contexto, Andrioli et al. evidenciaron que los pacientes con síndrome de alergia sistémica al níquel (SNAS) presentaron una mayor positividad de anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) (13,2%) y anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) (24,3%), así como una mayor frecuencia de patrones ecográficos compatible con tiroiditis autoinmune (21,3%) y diagnóstico global de tiroiditis autoinmune crónica (26,5%) en comparación con sujetos sin SNAS. Estos hallazgos sugieren que el níquel podría incrementar la antigenicidad tiroidea y favorecer la progresión de la respuesta autoinmune en individuos susceptibles (Andrioli et al., 2015). Así también, Takir et al. evidenciaron un incremento significativo en la frecuencia de tiroiditis y nódulos

tiroideos en pacientes con alergia al níquel, sin diferencias en TSH, FT3, FT4 ni anticuerpos antitiroideos, lo que sugiere que el daño inducido por este metal podría manifestarse inicialmente a nivel estructural e inmunológico antes de comprometer la función endocrina (Takır, 2017).

Por su parte, M. Liu et al. (2021) reportaron una asociación positiva significativa entre los niveles urinarios de Ni y los títulos de anticuerpos anti-TPO en mujeres.(M. Liu et al., 2021) Asimismo, Pamphlett et al. señalaron que, en tejido tiroideo humano el níquel puede coexistir con mercurio, lo que puede potenciar la toxicidad celular e inmunológica (Pamphlett et al., 2021).

Exposición Ambiental a Metales en Ecuador

Ecuador presenta una problemática de contaminación ambiental significativa producto de la intersección entre su geología volcánica natural y la intensificación de las actividades extractivas y antropogénicas (Maurice et al., 2019; Paz-Cruz et al., 2024). En la ciudad de Esmeraldas, el estudio de Harari et al. reporta exposición a níquel evaluada mediante biomonitoreo urinario en población residente cerca de la refinería (Harari et al., 2016). Asimismo, Maurice et al. evidenciaron la presencia de níquel en fuentes de agua en zonas de explotación petrolera en la Amazonía, donde la exposición ocurre en escenarios de coexposición a múltiples contaminantes (Maurice et al., 2019).

Por otro lado, en comunidades andinas vinculadas a producción artesanal, Counter et al. reportan exposición severa a plomo en niños, asociada a la elaboración de cerámica vidriada y al uso de plomo recuperado de baterías automotrices, configurando así un entorno de exposición continua e intoxicación crónica por metales en Ecuador (Buchanan et al., 2011; Counter et al., 2015). Esta coexistencia de escenarios —petroindustrial costero y artesanal andino— evidencia que la exposición a metales en el país no responde a una sola matriz económica ni geográfica, sino a un patrón complejo con implicaciones para la salud humana.

Metodología:

Diseño de la Investigación.

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, analítico, transversal y comparativo, desarrollado a partir de un análisis secundario de una base de datos clínico-epidemiológica recopilada en el año 2019, como parte del proyecto Ca-plomo, realizado por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador (FCM-UCE) y la Facultad de Medicina de Ribeirao Preto de la Universidad de Sao Paulo (FMRP-USP), Brasil.

Fuente de datos

Se utilizó una base de datos elaborada previamente que incluye información clínica, bioquímica y ecográfica de sujetos adultos residentes en las áreas de exposición.

La base de datos del proyecto tiene acceso libre y se encuentra disponible en el siguiente link: https://uceedu-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/jerivera_uce_edu_ec/IQBjOeSXVfHGSq45TTSEsBsjAflStDzO7EKk0A7pbPsGSWI?rtime=RTU6qJhn3kg.

Población y muestra del estudio

El proyecto principal incluyó un total de 384 sujetos ≥18 años. Los participantes fueron clasificados según su área de residencia en zonas de alta y baja exposición ambiental a metales.

El grupo de alta exposición estuvo conformado por sujetos residentes en la parroquia La Victoria (cantón Pujilí, provincia de Cotopaxi) y en la parroquia Vuelta Larga de la ciudad de Esmeraldas, ubicados en un radio aproximado de 5 km alrededor de la Refinería Estatal de Esmeraldas REE. Por su parte, el grupo de baja exposición incluyó participantes residentes en el Distrito Metropolitano de Quito (DMQ), captados en el entorno del Hospital Eugenio Espejo y la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.

En ambos grupos se incluyeron sujetos con diagnóstico de hipotiroidismo y eutiroideos, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Con el objetivo de reducir el efecto de confusión asociado a diferencias geográficas, ambientales y culturales, se implementó un análisis estratificado por localidad, comparando:

- Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano Quito
- La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano Quito
- Costa (Esmeraldas) vs. Sierra (La Victoria de Pujilí y Distrito Metropolitano Quito)

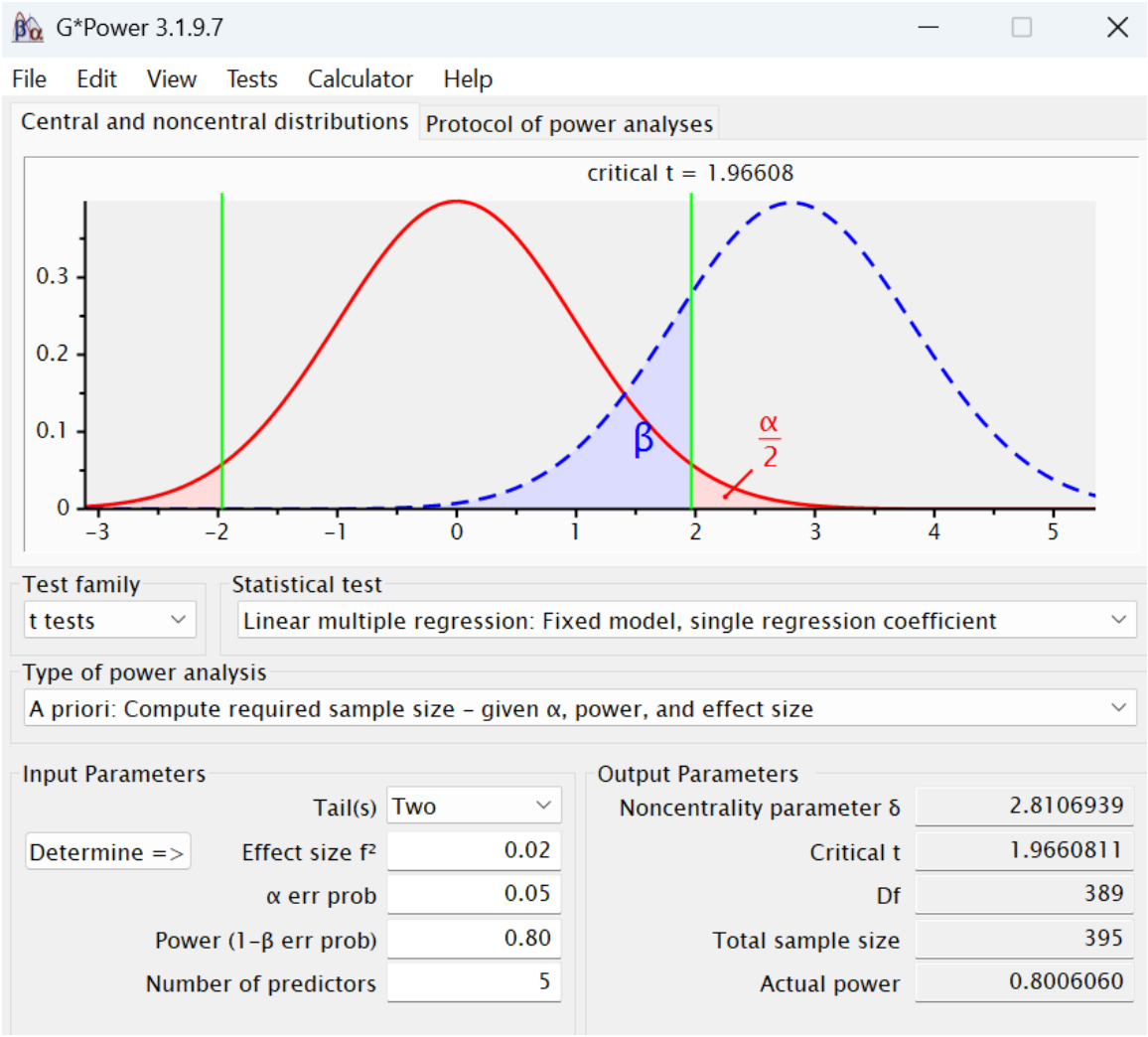
Este enfoque permitió aislar parcialmente el efecto de la fuente de exposición (industrial vs. artesanal) y controlar variables como altitud y dieta (consumo de yodo).

Cálculo de Tamaño Muestral:

En estudios epidemiológicos sobre metales pesados y función tiroidea, los efectos observados suelen ser de magnitud pequeña y, en el caso del níquel, no siempre se evidencian asociaciones consistentes a nivel poblacional. Por ello, con base en la literatura se asumió un tamaño de efecto pequeño ($f^2 = 0.02$) como el mínimo clínicamente relevante a detectar (Maric et al., 2023).

Dado que el presente estudio corresponde a un análisis secundario, no se realizó un cálculo de tamaño muestral previo. Sin embargo, con el fin de evaluar la suficiencia de la muestra, se efectuó un cálculo referencial mediante G*Power (versión 3.1.9.7), utilizando un modelo de regresión múltiple para un coeficiente individual, coherente con el objetivo principal del presente estudio. Se consideraron cinco predictores (níquel, edad, sexo, área de exposición y plomo), un nivel de significancia de 0,05 y una potencia del 80% y una prueba bilateral, estimándose un tamaño muestral de 395 participantes. La muestra disponible (n = 384) se aproxima a este valor con una diferencia menor al 3%, lo que indica una capacidad adecuada para detectar efectos pequeños, aunque no se descarta la posibilidad de no identificar asociaciones de menor magnitud.

Figura 1 *Cálculo del tamaño muestral a priori mediante regresión lineal múltiple en G*Power(versión 3.1.9.7)*



Nota. Cálculo del tamaño muestral realizado con el software G*Power versión 3.1.9.7, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple para un coeficiente individual (fixed model, single regression coefficient). Parámetros: tamaño de efecto $f^2 = 0{,}02$; nivel de significancia $\alpha = 0{,}05$; potencia estadística $(1-\beta) = 0{,}80$; número de predictores = 5. El tamaño muestral estimado fue de 395 participantes, con una potencia alcanzada de 0,80.

Adicionalmente, se realizó un análisis de potencia post-hoc para evaluar la capacidad del estudio de detectar las asociaciones observadas, cuyos resultados se presentan en la sección de discusión (ver Figura 3 en anexos).

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Edad ≥18 años.
- Residencia en Quito, Esmeraldas o La Victoria de Pujilí

- Registro completo de: níquel en sangre (µg/L), TSH y FT4
- Disponibilidad de variables mínimas de ajuste: edad y sexo

Criterios de Exclusión

- Datos incompletos o faltantes en variables críticas (níquel y TSH/FT4).
- Valores no fisiológicos sin posibilidad de verificación
- Registros duplicados sin forma de identificación única.
- Mujeres embarazadas
- Antecedentes clínicos o quirúrgicos que alteren la función tiroidea: tiroidectomía total, yodo radioactivo reciente, etc.
- Tratamiento farmacológico activo que modifique la función tiroidea, incluyendo amiodarona, litio, fármacos antitiroideos (metimazol, propiltiouracilo). No se excluyeron los pacientes con diagnóstico establecido de hipotiroidismo en terapia de reemplazo con levotiroxina, dado que este grupo constituye una categoría de análisis del estudio; para estos pacientes, los valores de TSH y FT4 reflejan el estado tiroideo bajo tratamiento, consideración incorporada en el análisis estratificado por estado clínico tiroideo.

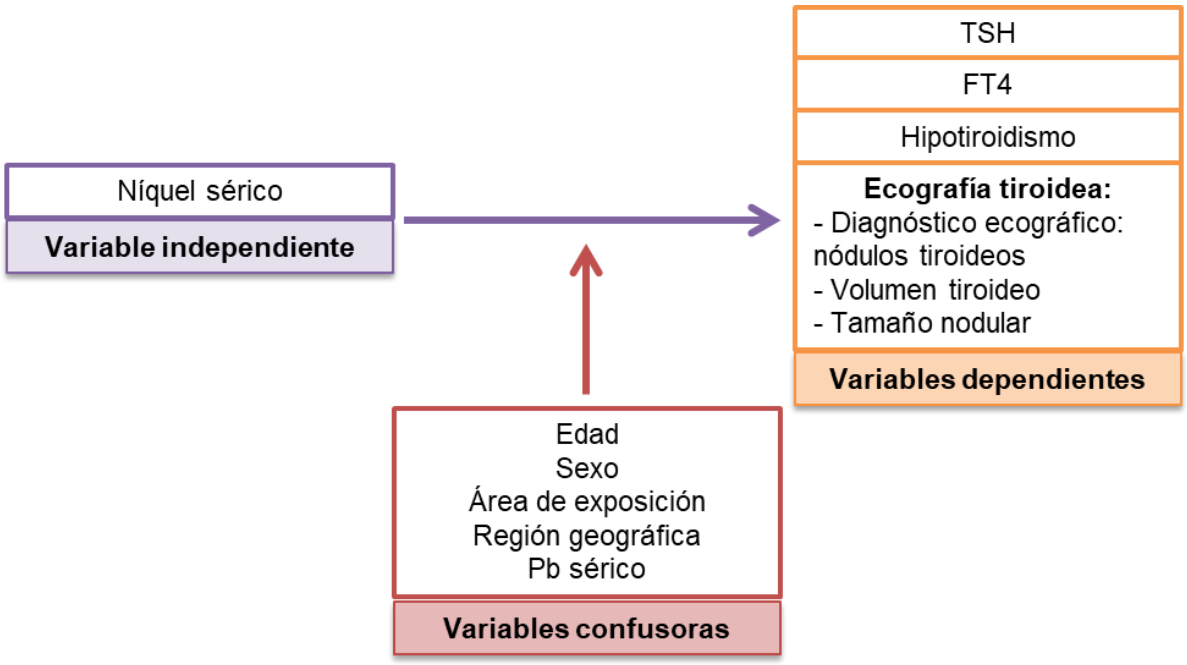
Variables

Las variables analizadas en el presente estudio fueron:

Cuantitativas: edad, nivel sérico de níquel, nivel sérico de plomo, TSH, FT4, anticuerpos tiroideos; volumen tiroideo, nódulos tiroideos, tamaño nodular

Cualitativas: sexo, área de exposición, región geográfica, comorbilidades, antecedentes quirúrgicos, consumo de alcohol, consumo de tabaco, presencia de anticuerpos tiroideos, niveles cualitativos de níquel, TSH y FT4; diagnóstico ecográfico tiroideo, citología-BETHESDA.

Figura 2 *Diagrama de relación entre las variables*



Fuente: elaborado por el autor.

Operacionalización de Variables

Ver en anexos **Tabla 1** Operacionalización de Variables.

Técnicas e Instrumentos de Recolección de Muestra

Los datos utilizados en el presente estudio provienen de un proyecto de investigación previo (proyecto Ca-plomo), en el cual la recolección de información clínica y biológica fue realizada por el equipo investigador previamente capacitado.

Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción venosa en condiciones estandarizadas, entre las 08h00 y 10h00, utilizando tubos libres de metales para la determinación de indicadores de función tiroidea y tubos con EDTA para la medición de metales. Las muestras fueron procesadas bajo condiciones controladas, incluyendo centrifugación y almacenamiento del suero en alícuotas, manteniendo cadena de frío y conservación a -20 °C hasta su análisis.

La dosificación de hormonas tiroideas (TSH y FT4) y anticuerpos tiroideos (anti-TPO y anti-Tg) fue realizada mediante técnicas de quimioluminiscencia en el laboratorio del Hospital das Clínicas de la FMRP-USP (Brasil).

La determinación de metales en sangre se efectuó mediante espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica en el Departamento de Análisis Clínicas, Toxicológicas y Bromatológicas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto – USP.

Adicionalmente, a un subgrupo de participantes se les realizó ecografía tiroidea, ejecutada por tres médicos radiólogos con experiencia, el reporte final fue evaluado por un solo médico. En quienes cumplían criterios establecidos (ACR TI-RADS), se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF), cuyos resultados citológicos fueron reportados según el sistema Bethesda 2017.

En este contexto, en el estudio actual no se tomaron muestras biológicas en humanos, se analizó únicamente los datos anonimizados que se obtuvieron previamente.

Procedimientos de Recolección de Información

El análisis secundario se realizó en diferentes etapas, primero se verifico la estructura de la base de datos, mediante la codificación de variables y validación de unidades y rangos. Posterior a ello se realizó la depuración de la base da datos al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, asimismo, se evaluó valores atípicos y su respectiva transformación logarítmica. Adicionalmente, se añadieron nuevas variables (región geográfica y diagnóstico bioquímico de estado tiroidea), y finalmente se realizó la selección de variables para el análisis estadístico, en base a los objetivos del presente estudio.

Consideraciones Éticas

El proyecto Ca-plomo fue aprobado por el Subcomité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador y registrado en la Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (código MSP-CURI-0002694). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio.

Debido a la naturaleza del presente estudio, al ser un análisis secundario no requiere aprobación por un comité de ética, puesto que los datos se encuentran anonimizados y codificados, sin acceso a identificadores directos.

Análisis Estadístico

Se identificaron valores negativos en la concentración de níquel en 86 participantes, los cuales fueron interpretados como mediciones por debajo del límite de detección (LOD) del método analítico. Estos valores fueron sustituidos mediante la estrategia de imputación por la mitad del LOD (LOD/2 = 0,00163 µg/L), enfoque ampliamente utilizado en epidemiología ambiental para el manejo de datos censurados. Esta aproximación evita el sesgo sistemático asociado a la asignación de valores nulos en distribuciones asimétricas y permite la aplicación de transformaciones logarítmicas, necesarias para el análisis de concentraciones de metales traza. Se consideraron métodos alternativos, como la sustitución por el LOD completo o por LOD/$\sqrt{2}$; sin embargo, la sustitución por LOD/2 presenta menor sesgo relativo cuando la proporción de valores no detectables es moderada, como en este estudio (22,4% de la muestra). Esta decisión metodológica es consistente con las recomendaciones de Lubin et al. (2004) y Helsel (2011) para el análisis de biomarcadores de exposición ambiental.

Posterior a ello, se evaluó la distribución de las variables cuantitativas mediante test de normalidad, empleando la prueba de Shapiro-Wilk, lo que permitió identificar desviaciones de la normalidad en variables como niveles séricos de níquel, TSH, FT4, volumen tiroideo y tamaño nodular, debido a ello, se aplicó una transformación logarítmica natural a dichas variables, con el objetivo de mejorar su aproximación a la normalidad y estabilizar la varianza.

Para la estadística descriptica, las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes; mientras que en las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión como media, desviación estándar, mediana y rango intercuantil (RIC 25-75%), dependiendo de su distribución.

En relación con la estadística inferencial, se aplicaron pruebas no paramétricas; así las variables cualitativas se analizaron mediante el odds radio (OR), la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño de las frecuencias. En las variables cuantitativas se empleó la prueba U de Mann-Whitney, y para comparaciones de más de dos grupos, se aplicó a la prueba de Kruskal-Wallis.

Adicionalmente, para evaluar la relación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Finalmente, para el análisis ajustado se realizaron modelos de regresión lineal simple y múltiple. En los modelos multivariados se incluyó los niveles de Pb sérico como variable de ajuste, con el objetivo de controlar su efecto como factor de confusión, considerando la evidencia de interacción entre metales pesados en la alteración de la función tiroidea. Asimismo, se incluyeron variables como edad, sexo y área de exposición. Este enfoque permitió aislar el efecto específico del níquel sobre los desenlaces tiroideos.

Se realizó un análisis estratificado según el estado clínico de los participantes (eutiroideos e hipotiroideos), con el objetivo de evaluar diferencias en la asociación entre exposición a níquel y función tiroidea en distintos contextos fisiopatológicos. Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado por localidad de residencia, comparando de manera independiente Esmeraldas y La Victoria de Pujilí frente al Distrito Metropolitano de Quito, con el objetivo de evaluar posibles diferencias en las asociaciones observadas según el tipo de exposición y reducir el efecto de variables de confusión geográfica.

En todos los análisis se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$, considerando intervalos de confianza del 95%. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 29.0.

Resultados

Características Sociodemográficas y de Exposición Ambiental

Se incluyeron un total de 384 participantes, de los cuales 184 pertenecían al área AE y 200 al área BE. En el área AE, 97 correspondían a sujetos eutiroideos y 87 a pacientes con hipotiroidismo; mientras que en el área BE, 100 eran eutiroideos y 100 hipotiroideos. En el análisis global, se observó un predominio del sexo femenino (91.7%), con una mayor proporción de mujeres en el área AE (94.6%) en comparación con el área BE (89.0%), sin evidenciar diferencia estadística (Tabla 2). En cuanto a la autoidentificación étnica, en el área AE 134 sujetos (72,8%) se identificaron como mestizos y 43 (23,4%) como afroamericanos, mientras que en el área de BE 188 sujetos (94%) y 3 (1.5%) se identificaron como mestizos y afroamericanos, respectivamente.

La edad media de la población total fue de 50.6 ± 15.0 años, siendo ligeramente mayor en el área AE (52.4 ± 14.5) en comparación con el área BE (48.9 ± 15.3), diferencia que fue estadísticamente significativa (p = 0.02). Sin embargo, al realizar el análisis estratificado por estado tiroideo, no se evidenciaron diferencias significativas en la edad entre las áreas AE y BE dentro de los grupos eutiroideos (p = 0.074), ni hipotiroideos (p = 0.117) (Tabla 2).

Tabla 2 *Características sociodemográficas y de exposición ambiental entre regiones, estratificada por estado tiroideo*

	Todos (n = 384)	**Área AE (n = 184)**	**Área BE (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Sexo, n (%)					
Femenino	352 (91.7)	174 (94.6)	178 (89.0)	2.15 (0.99–4.67)	0.049*
Masculino	32 (8.3)	10 (5.4)	22 (11.0)	Ref.	–
Edad (años) (x±DE)	50.6±15.0	52.4±14.5	48.9±15.3	–	0.02*
Tiempo de exposición (años) (x±DE)	37.1±18.3	40.6±19.6	33.9±16.5	–	<0.001**
	Eutiroideos (n = 197)	**Área AE (n = 97)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Sexo, n (%)					
Femenino	181 (91.9)	92 (94.8)	89 (89.0)	2.27 (0.76–6.80)	0.13
Masculino	16 (8.1)	5 (5.2)	11 (11.0)	Ref.	–

Edad (años) (x±DE)	49.6±14.6	51.5±14.1	47.7±15.0	–	0.074
Tiempo de exposición (años) (x±DE)	36.8±18.0	39.8±18.7	33.9±16.8	–	0.02*
	Hipotiroideos (n = 187)	**Área AE (n = 87)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Sexo n (%)					
Femenino	171 (91.4)	82 (94.3)	89 (89.0)	2.03 (0.68–6.08)	0.20
Masculino	16 (8.6)	5 (5.7)	11 (11.0)	Ref.	–
Edad (años) (x±DE)	51.6±15.3	53.5±15.1	50.0±15.5	–	0.117
Tiempo de exposición (años) (x±DE)	37.4±18.7	41.4±20.5	33.9±16.2	–	0.007*

Nota. Los valores se expresan como n (%) o media ± desviación estándar. Se utilizó prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *p < 0.05; **p < 0.01.

En relación con el tiempo de exposición, en la población total, los participantes del área AE presentaron un mayor tiempo de exposición (40.6 ± 19.6 años) en comparación con el área BE (33.9 ± 16.5 años), con una diferencia significativa (p < 0.001). Este patrón se mantuvo en el análisis estratificado, observándose diferencia tanto en sujetos eutiroideos como en hipotiroideos.

Comparación de los Niveles de Níquel Según Área de Exposición

En la población total, la proporción de participantes con niveles elevados de níquel (≥ 2 µg/L) fue del 31.0%, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre el área AE (28.8%) y el área BE (33.0%) (OR = 0.82, IC 95%: 0.53–1.27, p = 0.37). Al analizar el Ni como variable continua, tampoco se observaron diferencias significativas entre las áreas, tanto en la media (AE: 1.8 ± 3.0 vs BE: 4.3 ± 25.1) como en la mediana (AE: 0.91 [RIC: 0.24–2.31] vs BE: 0.96 [RIC: 0.002–2.68]) (U de Mann-Whitney = 17891.5, p = 0.64) (Tabla 3).

En el subgrupo de sujetos eutiroideos, se evidenciaron diferencias significativas en la distribución de los niveles de níquel entre áreas de exposición. La proporción de individuos con niveles ≥ 2 µg/L fue significativamente menor en el área AE (16.5%) en comparación con el área BE (41.0%) (OR = 0.28, IC 95%: 0.15–0.55, p < 0.001).

Adicionalmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana, con valores más elevados en el área BE (1.38 [RIC: 0.50–3.78] vs 0.67 [RIC: 0.08–1.51]). El análisis no paramétrico confirmó estas diferencias (U = 3299.0, p < 0.001), con un tamaño de efecto moderado (r = 0.28).

Tabla 3 *Comparación de los niveles de níquel según región en la población total y estratificada por estado tiroideo*

	Todos (n = 384)	**Área AE (n = 184)**	**Área BE (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)					
≥ 2 ug/L	119 (31.0)	53 (28.8)	66 (33.0)	0.82 (0.53–1.27)	0.37
< 2 ug/L	265 (89.0)	131 (71.2)	134 (67.0)	Ref.	–
SNi (x±DE)	3.1±18.2	1.8±3.0	4.3±25.1	–	–
SNi (mediana, RIC)	0.91 (0.10–2.41)	0.91 (0.24–2.31)	0.96 (0.002–2.68)	–	0.64†
	Eutiroideos (n = 197)	**Área AE (n = 97)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)					
≥ 2 ug/L	57 (28.9)	16 (16.5)	41 (41.0)	0.28 (0.15–0.55)*	<0.001**
< 2 ug/L	140 (71.1)	81 (83.5)	59 (59.0)	Ref.	–
SNi (x±DE)	4.3±25.3	1.4±3.2	7.1±35.2	–	–
SNi (mediana, RIC)	0.99 (0.23–2.41)	0.67 (0.08–1.51)	1.38 (0.50–3.78)	–	<0.001†**
	Hipotiroideos (n = 187)	**Área AE (n = 87)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)					
≥ 2 ug/L	62 (33.2)	37 (42.5)	25 (25.0)	2.22 (1.19–4.13)*	0.01*
< 2 ug/L	125 (66.8)	50 (57.5)	75 (75.0)	Ref.	–
SNi (x±DE)	1.8±2.7	2.2±2.7	1.5±2.8	–	–
SNi (mediana, RIC)	0.89 (0.02–2.47)	1.47 (0.41–2.93)	0.25 (0.002–1.81)	–	<0.001†**

Nota. Los valores se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (RIC 25-75%). Se utilizó prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas y prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *p < 0.05; **p < 0.01.
† Prueba U de Mann-Whitney.

En contraste, en el grupo de pacientes hipotiroideos, se observó un patrón inverso. La proporción de niveles elevados de níquel (≥ 2 µg/L) fue significativamente mayor en el

área AE (42.5%) en comparación con el área BE (25.0%) (OR = 2.22, IC 95%: 1.19–4.13; p = 0.01). Esta diferencia, también fue observada al comparar las medianas, con niveles superiores en el área AE, con una mediana de 1.47 (RIC: 0.41–2.93) frente a 0.25 (RIC: 0.002–1.81) (U = 2781.0; p < 0.001), con un tamaño de efecto moderado (r = 0.31).

Evaluación de las Hormonas Tiroideas Según el Área de Exposición

En la población total, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los niveles de TSH entre las áreas de exposición (p = 0.12). El porcentaje de individuos con TSH > 4.5 mUI/L fue similar entre el área AE (19.7%) y el área BE (21.0%) (OR = 0.98; IC 95%: 0.59–1.62). Sin embargo, se observó una mayor frecuencia de valores bajos de TSH (< 0.45 mUI/L) en el área AE (9.1%) en comparación con el área BE (4.0%), con una asociación estadísticamente significativa (OR = 2.43; IC 95%: 1.02–5.82). Respecto a FT4, el porcentaje de valores disminuidos (< 0.9 ug/dL) fue mayor en el área AE (37.0%) vs al área BE (29.5%), sin alcanzar significación estadística (OR = 1.43; IC 95%: 0.93–2.19) (ver Tabla 4 en Anexos).

La mediana de TSH fue menor en el área AE (1.96 [RIC: 1.15–3.63]) en comparación con el área BE (2.47 [RIC: 1.53–4.06]), con diferencia significativa (U = 15725.5, p = 0.01), y tamaño de efecto pequeño (r = 0.13). En contraste, los niveles de FT4 no mostraron diferencias significativas entre áreas de exposición (U = 168881, p = 0.16). En los sujetos eutiroideos, no se observaron diferencias significativas en la distribución de TSH (p = 0.44) ni de FT4 (p = 0.08) entre las áreas de exposición. Sin embargo, en el análisis funcional tiroideo, se identificó una mayor frecuencia de hipotiroidismo central en el área AE (37.1%) en comparación con el área BE (23.0%), con una asociación significativa (OR = 1.97; IC 95%: 1.02–3.80) (ver Tabla 4 en Anexos).

Los niveles de TSH fueron significativamente menores en el área AE (mediana: 1.99 [RIC: 1.20–3.34]) en comparación con el área BE (2.56 [RIC: 1.62–4.05]), con diferencias estadísticamente significativas (U = 3963.5, p = 0.03) y un tamaño de efecto pequeño (r = 0.16). De manera similar, se observaron diferencias en los niveles de FT4, con valores

ligeramente menores en el área AE (0.92 [RIC: 0.83–0.99]) frente al área BE (0.95 [RIC: 0.87–1.06]) (U = 3904, p = 0.02), con un tamaño de efecto pequeño (r = 0.17) (ver Tabla 4 en Anexos).

Evaluación de Anticuerpos Tiroideos (Anti-TPO y Anti-Tg) Según Área de Exposición

En la población total, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los anticuerpos antitiroideos entre las áreas de exposición. El porcentaje de sujetos con niveles elevados de anti-TPO (≥ 35 U/mL) fue similar en el área AE (22.3%) y el área BE (21.0%) (OR = 1.08; IC 95%: 0.66–1.75; p = 0.76). Así también, no se observaron diferencias en los niveles de anti-Tg (≥ 40 U/mL), con una frecuencia de 8.7% en el área AE y 6.5% en el área BE (OR = 1.37; IC 95%: 0.64–2.93; p = 0.42). En los sujetos eutiroideos y en los pacientes hipotiroideos, no se identificaron diferencias significativas en la distribución de los anticuerpos antitiroideos entre las áreas de exposición (Tabla 5).

Tabla 5 *Comparación de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-Tg) según región en la población total y estratificada por estado tiroideo*

	Todos (n = 384)	**Área AE (n = 184)**	**Área BE (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Anti-TPO, n (%)					
≥ 35 U/mL	83 (21.6)	41 (22.3)	42 (21.0)	1.08 (0.66–1.75)	0.76
< 35 U/mL	301 (78.4)	143 (77.7)	158 (79.0)	Ref.	–
Anti-Tg, n (%)					
≥ 40 U/mL	29 (7.6)	16 (8.7)	13 (6.5)	1.37 (0.64–2.93)	0.42
< 40 U/mL	355 (92.4)	168 (91.3)	187 (93.5)	Ref.	–
	Eutiroideos (n = 197)	**Área AE (n = 97)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Anti-TPO, n (%)					
≥ 35 U/mL	23 (11.7)	12 (12.4)	11 (11.0)	1.14 (0.48–2.73)	0.76
< 35 U/mL	174 (88.3)	85 (87.6)	89 (89.0)	Ref.	–
Anti-Tg, n (%)					
≥ 40 U/mL	11 (5.6)	8 (8.2)	3 (3.0)	2.91 (0.75–11.3)	0.11
< 40 U/mL	186 (94.4)	89 (91.8)	97 (97.0)	Ref.	–
	Hipotiroideos (n = 187)	**Área AE (n = 87)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Anti-TPO, n (%)					
≥ 35 U/mL	60 (32.1)	29 (33.3)	31 (31.0)	1.11 (0.60–	0.73

				2.06)	
< 35 U/mL	127 (67.9)	58 (66.7)	89 (89.0)	Ref.	–
Anti-Tg , n (%)					
≥ 40 U/mL	18 (9.6)	8 (9.2)	10 (10.0)	0.91 (0.34–2.42)	0.85
< 40 U/mL	169 (90.4)	79 (90.8)	90 (90.0)	Ref.	–

Nota. Los valores se expresan como n (%). Se utilizó prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Ref.: categoría de referencia. *p < 0.05; **p < 0.01.

Características Ecográficas Tiroideas Según Área de Exposición

El estudio ecográfico de tiroides se realizó a 300 sujetos, de los cuales 143 pertenecían al área AE y 157 al área BE. El volumen tiroideo fue mayor en el área AE (mediana: 5.84 cm³) en comparación con el área BE (5.33 cm³), diferencia estadísticamente significativa (U = 9726.0, p = 0.046), aunque con un tamaño de efecto pequeño (r = 0.12) (ver Tabla 6 en Anexos).

En relación con el diagnóstico ecográfico, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las áreas de exposición (p = 0.02), aunque con un tamaño de efecto pequeño (V de Cramer = 0.16). La frecuencia de nódulos tiroideos fue similar entre el área AE (48.2%) y el área BE (51.6%) (OR = 0.97; IC 95%: 0.61–1.53), mientras que la tiroiditis se observó exclusivamente en el área AE (4.9%) (ver Tabla 6 en Anexos).

Se identificaron 153 pacientes con nódulos tiroideos, con una distribución similar de nódulos solitarios y múltiples en ambas áreas, sin diferencias estadísticamente significativas. En total se evaluaron 309 nódulos tiroideos, con mayor porcentaje de nódulos ≥ 1 cm en el área AE (35.1%) en comparación con el área BE (16.5%) (OR = 2.75; IC 95%: 1.61–4.70; p = 0.001). Así mismo, el tamaño nodular fue mayor en el área AE (mediana: 0.70 cm) frente al área BE (0.45 cm) (U = 7674.5; p < 0.001), con un tamaño de efecto moderado (r = 0.31). Respecto a la clasificación ACR TI-RADS, no se observaron diferencias globales significativas entre las áreas (p = 0.21) (ver Tabla 6 en Anexos).

En los sujetos eutiroideos, la mediana de volumen tiroideo en el área AE fue de 6.48 vs área BE 5.86, no se observó diferencia significativa (p = 0.07). La proporción de sujetos

con nódulos tiroideos fue de 49.7%, sin diferencias entre áreas de exposición (OR = 0.97; IC 95%: 0.61–1.53). Se evaluaron 152 nódulos, el porcentaje de nódulos ≥ 1 cm fue mayor en el área AE (29.9%) en comparación con el área BE (12.0%) (OR = 3.12; IC 95%: 1.33–7.31; p = 0.007), con un tamaño de efecto moderado (V de Cramer = 0.22). El tamaño nodular fue mayor en el área AE (mediana: 0.70 cm) frente al área BE (0.40 cm) (U = 1735.5; p = 0.001; r = 0.35) (ver Tabla 6 en Anexos).

En los pacientes hipotiroideos, no se observaron diferencias en el volumen tiroideo entre las áreas de exposición. Sin embargo, el diagnóstico ecográfico se observaron diferencias significativas (p = 0.01), con una mayor frecuencia de tiroiditis en el área AE (8.5%) y una mayor proporción de estudios normales en el área BE (51.2%). Asimismo, la proporción de nódulos ≥ 1 cm fue mayor en el área AE (40.5%), y el tamaño nodular presentó una mediana de 0.80 cm, significativamente superior en comparación con el área BE (0.60 cm) (U = 2015.0; p < 0.001) (ver Tabla 6 en Anexos).

Diagnóstico Citológico Tiroideo (Clasificación Bethesda) Según Área de Exposición

Se realizaron 18 PAAFs guiadas por ecografía. En la población total, el diagnóstico citológico más frecuente fue Bethesda II, observado en el 77.8% de los casos, seguido de Bethesda I (11.1%). Las categorías de mayor sospecha diagnóstica fueron poco frecuentes, registrándose un caso de Bethesda IV (5.6%) y un caso de Bethesda V (5.6%). Estos hallazgos se identificaron en el área BE, particularmente en pacientes hipotiroideos, sin embargo, deben interpretarse con cautela debido al reducido tamaño muestral (Tabla 7).

Tabla 7 *Distribución del diagnóstico citológico (clasificación Bethesda) según región en la población total y estratificada por estado tiroideo*

	Todos (n = 18)	**Área AE (n = 12)**	**Área BE (n = 6)**
Diagnóstico citológico, n (%)			
BETHESDA I	2 (11.1)	2 (16.7)	–
BETHESDA II	14 (77.8)	10 (83.3)	4 (66.7)
BETHESDA III	–	–	–
BETHESDA IV	1 (5.6)	–	1 (16.7)
BETHESDA V	1 (5.6)	–	1 (16.7)
	Eutiroideos (n = 7)	**Área AE (n = 6)**	**Área BE (n = 1)**
Diagnóstico			

citológico, n (%)			
BETHESDA I	1 (14.3)	1 (16.7)	–
BETHESDA II	6 (85.7)	5 (83.3)	1 (100)
	Hipotiroideos (n = 11)	**Área AE (n = 6)**	**Área BE (n = 5)**
Diagnóstico citológico, n (%)			
BETHESDA I	1 (9.1)	1 (16.7)	–
BETHESDA II	8 (72.7)	5 (83.3)	3 (60.0)
BETHESDA III	–	–	–
BETHESDA IV	1 (9.1)	–	1 (20.0)
BETHESDA V	1 (9.1)	–	1 (20.0)

Nota. Los valores se expresan como n (%). Debido al tamaño reducido de la muestra, no se realizaron pruebas de asociación. —: no se registraron casos.

Correlación entre Niveles de Níquel en Sangre, Función Tiroidea y Hallazgos Ecográficos.

No se observaron asociaciones entre los niveles de Ni y TSH (rho = 0.039; p = 0.45), FT4 (rho = 0.032; p = 0.53) ni volumen tiroideo (rho = 0.05; p = 0.39). Se observó una correlación negativa moderada y estadísticamente significativa entre TSH y FT4 (rho = -0.33; p < 0.001). Asimismo, no se evidenció correlación entre TSH y volumen tiroideo (rho = -0.07; p = 0.25) (Tabla 8).

En relación con el tamaño nodular, no se observaron correlaciones significativas con los niveles de níquel ni TSH. Sin embargo, se identificó una correlación negativa débil entre FT4 y tamaño nodular (rho = -0.17; p = 0.03) (Tabla 8).

Al analizar a los sujetos eutiroideos, no se observaron correlaciones significativas entre los niveles de níquel y TSH (rho = 0.10; p = 0.16), FT4 (rho = 0.11; p = 0.13) o volumen tiroideo (rho = -0.02; p = 0.79). Se mantuvo una correlación negativa significativa entre TSH y FT4 (rho = -0.246; p < 0.001). Adicionalmente, se observó una correlación negativa débil entre volumen tiroideo y TSH (rho = -0.278; p < 0.001); y positiva débil con FT4 (rho = 0.216; p = 0.009). En cuanto al tamaño nodular, no se evidenciaron correlaciones con níquel y hormonas tiroideas (Tabla 8).

Tabla 8 *Correlaciones entre niveles de níquel, parámetros tiroideos y variables estructurales en la población total y en sujetos eutiroideos*

	Todos (n = 384) ρ (valor p)	**Eutiroideos (n = 197) ρ (valor p)**

Níquel – TSH	0.039 (0.45)	0.10 (0.16)
Níquel – FT4	0.032 (0.53)	0.11(0.13)
Níquel – Volumen tiroideo	0.05 (0.39)	-0.02 (0.79)
TSH – FT4	-0.33 (<0.001)**	-0.246 (<0.001)**
TSH – Volumen tiroideo	-0.07 (0.25)	-0.278 (<0.001)**
FT4 – Volumen tiroideo	-0.02 (0.66)	0.216 (0.009)**
Níquel – Tamaño nodular	0.02(0.81)	-0.09 (0.48)
TSH – Tamaño nodular	-0.15 (0.06)	-0.12 (0.31)
FT4 – Tamaño nodular	-0.17 (0.03)*	0.19 (0.12)

Nota. Se utilizó coeficiente de correlación de Spearman (ρ). * p < 0.05; ** p < 0.01.

Modelos de Regresión entre los Niveles de Níquel en Sangre, Función Tiroidea y Hallazgos Ecográficos.

En la población total (n = 384), el análisis de regresión lineal simple no evidenció una asociación significativa entre los niveles de log-níquel (log-Ni) y log-TSH (β = 0,05; p = 0,38), con un bajo poder explicativo del modelo (R^2 = 0,002).

Al realizar el modelo de regresión lineal múltiple, ajustado por sexo, área de exposición, edad y niveles de plomo, el log-Ni tampoco mostró una asociación significativa con log-TSH (β = 0,036; p = 0,47). En contraste, el sexo (β = 0,156; p = 0,002) y el área de exposición (β = 0,139; p = 0,018) se asociaron de manera significativa con los niveles de TSH, mientras que la edad mostró una tendencia no significativa (β = 0,088; p = 0,083). El modelo global fue estadísticamente significativo (R^2 = 0,05; p < 0,001), con adecuados indicadores de colinealidad (VIF ≈ 1) (Tabla 9)

Tabla 9 *Análisis de regresión lineal para evaluar la asociación entre niveles de níquel y TSH, ajustado por niveles séricos de PB y variables sociodemográficas.*

Todos (n = 384)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	0.017 (-0.021 – 0,054)	0.05 (0.38)	0.002
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni	0.014 (-0.024 – 0.051)	0.036 (0.47)	0.05 (<0.001)**
Log Pb	0.085 (-0.068 – 0.237)	0.063 (0.28)	–
Sexo	0.645 (0.233 – 1.056)	0.156 (0.002)*	–
Area exposición	0.317 (0.054 – 0.580)	0.139 (0.018)*	–
Edad	0.007 (-0.001 – 0.014)	0.088 (0.083)	–
Eutiroideo (n = 197)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	0.048 (0.004 – 0.093)	0.151 (0.034)*	0.023
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**

Log Ni	0.039 (-0.004 – 0.083)	0.124 (0.08)	0.129 (<0.001)**
Log Pb	-0.025 (-0.194 – 0.145)	-0.023 (0.78)	–
Sexo	0.541 (0.093 – 0.988)	0.163 (0.018)*	–
Area exposición	0.247 (-0.048 – 0.541)	0.136 (0.10)	–
Edad	0.015 (0.007 – 0.023)	0.242 (<0.001)**	–

Nota. Se aplicaron modelos de regresión lineal simple y múltiple. B: coeficiente no estandarizado; β: coeficiente estandarizado; IC: intervalo de confianza. * p < 0.05; ** p < 0.01.

En los sujetos eutiroideos, el análisis de regresión lineal simple mostró una asociación positiva y significativa entre log-níquel y log-TSH (β = 0.151; p = 0.034), aunque con bajo poder explicativo (R^2 = 0.023). Esta asociación no se mantuvo al realizar el modelo de regresión múltiple ajustado por log-plomo, sexo, área de exposición y edad (β = 0.124; p = 0.08). En este modelo ajustado, la edad (β = 0.242; p < 0.001) y el sexo (β = 0.163; p = 0.018) se asociaron significativamente con los niveles de TSH, mientras que el log-plomo no alcanzó significancia estadística (β = -0.023; p = 0.78) (Tabla 9). La inclusión del plomo como variable de ajuste no modificó sustancialmente la asociación entre níquel y TSH, lo que sugiere que la ausencia de efecto significativo del níquel no se explica por confusión con la coexposición al plomo.

Tabla 10 *Análisis de regresión lineal (simple y múltiple) para evaluar la asociación entre niveles de níquel y FT4, ajustado por niveles de Pb y variables sociodemográficas*

Todos (n=384)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	-0.001 (-0.007 – 0.006)	-0.012 (0.82)	0.000
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni	0.000 (-0.007 – 0.006)	-0.003 (0.96)	0.09 (0.64)
Log Pb	0.007 (-0.019 – 0.033)	0.032 (0.59)	–
Sexo	-0.038 (-0,109 – 0.032)	-0.055 (0.29)	–
Area exposición	0.036 (-0.009 – 0.081)	0.094 (0.12)	–
Edad	0.000 (-0.001 – 0.002)	0.026 (0.62)	–
Eutiroideos (n=197)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	0.001 (-0.006 – 0.008)	0.021 (0.77)	0.000
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni	-0.001 (-0.009 – 0.006)	-0.027 (0.71)	0.223 (0.08)
Log Pb	0.025 (-0.004 – 0.054)	-0.143 (0.09)	–
Sexo	0.024 (-0.052– 0.100)	0.045 (0.53)	–
Area exposición	0.057 (0.007 – 0.108)	0.195 (0.025)*	–
Edad	-0.001 (-0.003 – 0.000)	-0.115 (0.11)	–

Nota. Se aplicaron modelos de regresión lineal simple y múltiple. B: coeficiente no estandarizado; β: coeficiente estandarizado; IC: intervalo de confianza. * p < 0,05; ** p < 0,01.

Al analizar log-FT4 mediante regresión lineal simple no se evidenció una asociación significativa con los niveles de log-níquel, tanto en la población total (β = -0.012; p = 0.82) como en los sujetos eutiroideos (β = 0.021; p = 0.77). Esta ausencia de asociación se mantuvo en los modelos de regresión múltiple ajustados por log-plomo, sexo, área de exposición y edad, en los dos grupos de análisis. El log-plomo tampoco alcanzó significancia estadística en ninguno de los modelos (población total: β = 0.032; p = 0.59; eutiroideos: β = -0.143; p = 0.09). En los sujetos eutiroideos, el área de exposición fue la única variable que se asoció significativamente con los niveles de FT4 en el modelo ajustado (β = 0.195; p = 0.025) (Tabla 10).

En la población total, el análisis de regresión lineal simple no evidenció una asociación significativa entre el volumen tiroideo y los niveles de log-níquel (β = 0.039; p = 0.51). Esta ausencia de asociación se mantuvo en el modelo de regresión múltiple ajustado por log-plomo, sexo, área de exposición y edad (β = 0.020; p = 0.73), y el log-plomo tampoco alcanzó significancia estadística (β = 0.076; p = 0.26). El modelo global no fue estadísticamente significativo (R^2 = 0.030; p = 0.11) (ver Tabla 11 en Anexos).

En los sujetos eutiroideos, el análisis de regresión lineal simple mostró una tendencia inversa entre log-níquel y volumen tiroideo que no alcanzó significancia estadística (β = -0.145; p = 0.08). En el modelo de regresión múltiple ajustado, el log-níquel tampoco mostró asociación significativa (β = -0.118; p = 0.16), ni el log-plomo (β = 0.156; p = 0.11) (ver Tabla 11 en Anexos).

En la tabla 12, el análisis de regresión simple del tamaño nodular en relación con los niveles de log-Ni no mostró asociación significativa, hallazgo que se mantuvo en el modelo múltiple, tanto en la población general como en los sujetos eutiroideos (ver Tabla 13 en Anexos).

El área de exposición se asoció de manera significativa e inversa con el tamaño nodular en la población total (β = -0,223; p = 0,024), pero no en los sujetos eutiroideos. No

se evidenciaron asociaciones significativas con el sexo, la edad ni con los niveles de Pb (ver Tabla 12 en Anexos).

Evaluación de Parámetros Funcionales y Estructurales Tiroideos Según Niveles de Exposición a Níquel

Se realizó un análisis comparativo según los niveles de níquel en sangre (alto vs bajo). En la población total, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución categórica de los niveles de TSH (p = 0.56), FT4 (p = 0.39), anti-TPO (p= 0.16) y ANTI-TG (p =0.21). De la misma forma, no se evidenciaron diferencias significativas en las medianas de TSH (2.31 [RIC: 1.36–4.28] vs 2.16 [RIC: 1.34–3.82]; p = 0.59), ni en FT4 (0.98 [RIC: 0.88–1.10] vs 0.96 [RIC: 0.86–1.06]; p = 0.20) entre los grupos (ver Tabla 13 en Anexos).

En relación con los hallazgos ecográficos, el volumen tiroideo no mostró diferencias significativas entre los grupos (p = 0.54). Sin embargo, se observó una tendencia hacia un mayor tamaño nodular en el grupo con níquel alto (mediana: 0.80 cm [RIC: 0.59–1.70]) en comparación con el grupo con níquel bajo (0.60 cm [RIC: 0.30–0.90]), sin alcanzar significancia estadística (p = 0.07) (ver Tabla 13 en Anexos).

En los sujetos eutiroideos, no se observaron diferencias significativas en la distribución categórica de TSH (p = 0.36) ni de FT4 (p = 0.11). Al analizar los niveles de FT4, se evidenció valores más elevados en el grupo con níquel alto (0.97 [RIC: 0.89–1.09]) en comparación con el grupo con níquel bajo (0.92 [RIC: 0.84–1.01]) (U = 3178.0. p = 0.03). Adicionalmente, se evidenció una diferencia significativa en el tamaño nodular, siendo mayor en el grupo con níquel bajo (mediana: 0.60 cm [RIC: 0.30–1.00]) en comparación con el grupo con níquel alto (0.40 cm [RIC: 0.30–0.62]) (U = 1996.0; p = 0.04) (ver Tabla 13 en Anexos).

En los pacientes hipotiroideos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de níquel alto y bajo en el volumen tiroideo (p = 0.50) ni en el tamaño nodular (p = 0.56) (ver Tabla 13 en Anexos).

Distribución de los Niveles de Níquel Sérico entre Regiones Geográficas (Costa vs Sierra)

Al comparar por región geográfica, se observó una mayor frecuencia de niveles elevados en la Sierra (36.2%) en comparación con la Costa (20.8%), con una diferencia estadísticamente significativa (OR = 0.46; IC 95%: 0.28–0.76; p = 0.002). Esta diferencia fue observada en los sujetos eutiroideos (OR = 0.28; IC 95%: 0.13–0.61; p < 0.001), pero no en los pacientes hipotiroideos (ver Tabla 14 en anexos).

En relación con los niveles de níquel, se evidenciaron valores superiores en la Sierra tanto en la media (3.9 ± 22.3 vs 1.6 ± 3.2) como la mediana (1.20 [RIC: 0.13–2.73] vs 0.58 [RIC: 0.10–1.60]), con una diferencia estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney = 13993.0; p = 0.014; r = 0.13). Al analizar los sujetos eutiroideos, esta diferencia se mantuvo (U = 2696.0; p < 0.001), mientras que en los pacientes hipotiroideos no se observó la misma (ver Tabla 14 en anexos).

Comparación de Parámetros Tiroideos y Estructurales Según Región Geográfica (Costa vs Sierra)

En la población total, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los niveles de TSH (p = 0.15) ni de FT4 (p = 0.07) entre la Costa y la Sierra (Ver Tabla 15 en Anexos).

Con relación a los niveles de TSH, se evidenció diferencias significativas en la mediana, con valores superiores en la Sierra en comparación con la Costa (mediana: 2.47 [RIC: 1.53–4.06] vs 1.96 [RIC: 1.15–3.63]; U = 12554.5; p < 0.001), por otro lado, los niveles de FT4 no mostraron diferencias significativas entre regiones (p = 0.31). Además, se identificaron diferencias significativas en el volumen tiroideo (U = 8643.5; p = 0.03) y el tamaño nodular (U = 7567.0; p < 0.001) (Ver Tabla 15 en Anexos).

En los sujetos eutiroideos, se evidenció una mayor proporción de valores de TSH> 4.5 mUI/L en la Sierra (23.6%) en comparación con la Costa (8.6%), con significancia estadística (OR = 0.38; IC 95%: 0.17–0.86). En adición, los niveles de TSH fueron

significativamente mayores en la Sierra (mediana: 2.66 [RIC: 1.74–2.53]) en comparación con la Costa (1.58 [RIC: 1.04–2.53]) (U = 2613.0; p < 0.001), con un tamaño de efecto moderado (r = 0.34). No se observaron diferencias en los niveles de FT4 (p = 0.43) (Ver Tabla 15 en Anexos).

En cuanto a los hallazgos ecográficos estructurales en sujetos eutiroideos, no se identificaron diferencias significativas en el volumen tiroideo (p = 0.10). Sin embargo, el tamaño nodular fue significativamente mayor en la Costa en comparación con la Sierra (U = 1773.9; p < 0.001) (Ver Tabla 15 en Anexos).

Análisis Estratificado por Ciudad de Residencia

Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito

En la comparación entre Esmeraldas y el DMQ, en la población general (n = 330) el tiempo de exposición fue significativamente mayor en Esmeraldas (39 vs. 33 años; p = 0.037) (ver Tabla 16 en Anexos).

En cuanto a los niveles de exposición, DMQ presentó una mayor proporción de sujetos con níquel sérico ≥ 2 µg/L en comparación con Esmeraldas (33.0% vs. 20.8%; OR = 0.53; IC 95%: 0.32–0.89; p = 0.016), mientras que los niveles de plomo sérico fueron más altos en Esmeraldas (5.56 vs. 2.46 µg/dL; p < 0.001). Adicionalmente, los niveles de TSH fueron menores en Esmeraldas en comparación al DMQ (1.65 vs. 2.47 mUI/L; p < 0.001), sin diferencias significativas en FT4 (0.95 vs. 0.98 µg/dL; p = 0.22) (ver Tabla 17 y 18 en Anexos).

En el análisis de regresión lineal simple en la población total no evidenció asociación significativa entre log-níquel y log-TSH en la población general (β = 0.081; p = 0.14), lo cual se mantuvo en el modelo múltiple ajustado por log-plomo. Sin embargo, en el subgrupo de eutiroideos (n = 170), el análisis de regresión simple mostró una asociación positiva y significativa entre log-níquel y log-TSH (β = 0.158; p = 0.039). Esta asociación se mantuvo en el modelo múltiple ajustado (β = 0.152; p = 0.042), con un R^2 = 0.112 (p < 0.001). Adicionalmente, el log-plomo mostró una asociación negativa e independiente con log-TSH

(β = -0.146; p = 0.048). No se observaron asociaciones significativas entre log-níquel y log-FT4 en ningún modelo (β = 0.020; p = 0.80) (ver Tabla 19 en Anexos).

En el subgrupo de hipotiroideos (n = 160), ni el log-níquel (β = 0.020; p = 0.804) ni el log-plomo (β = 0.112; p = 0.160) mostraron asociación significativa con log-TSH en el modelo ajustado. Tampoco se observaron asociaciones significativas entre log-níquel y log-FT4 (β = -0.033; p = 0.680) (ver Tabla 19 en Anexos).

La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano de Quito

La Victoria de Pujilí presentó mayor tiempo de exposición en comparación a DMQ (50 vs. 33 años; p < 0.001); además presentó una mayor proporción de sujetos con níquel sérico ≥ 2 µg/L (48.1% vs. 33.0%; OR = 1.89; IC 95%: 1.03–3.47; p = 0.04), así como niveles séricos de níquel y plomo significativamente más altos (SNi 1.90 vs. 0.96 µg/L; p = 0.002; SPb 5.58 vs. 2.46 µg/dL; p < 0.001, respectivamente). No se observaron diferencias significativas en TSH ni en FT4 entre ambas ciudades (ver Tabla 20 en Anexos).

En el análisis de regresión, ni el modelo simple (β = -0.009; p = 0.88) ni el modelo múltiple ajustado (β = -0.029; p = 0.64) evidenciaron asociación significativa entre log-níquel, log-TSH y log-FT4 en la población general, sujetos eutiroideos y pacientes hipotiroideos (ver Tabla 21 en Anexos).

En este contexto, el análisis estratificado por ciudad reveló que la asociación significativa entre níquel sérico y TSH fue exclusiva del subgrupo de eutiroideos de Esmeraldas vs. DMQ (β = 0.152; p = 0.042), sin observarse efectos significativos en ninguna otra comparación ni subgrupo, lo que sugiere que el tipo de fuente de exposición y el estado tiroideo basal modulan la respuesta hormonal al níquel.

Discusión

Los resultados del presente estudio evidencian una mayor concentración de níquel sérico en los sujetos de la región Sierra en comparación con la Costa, lo cual sugiere la influencia de factores ambientales propios de cada región. Sin embargo, esta diferencia no se asoció de manera consistente con alteraciones en los niveles de TSH ni de FT4 en los modelos ajustados, aunque sí con algunas características estructurales tiroideas. Adicionalmente, el análisis estratificado por ciudad permitió matizar esta interpretación, evidenciando que las diferencias en la exposición a metales —particularmente entre La Victoria de Pujilí y el Distrito Metropolitano de Quito— no se traducen en una relación uniforme con la función tiroidea. En relación con la prevalencia de hipotiroidismo, predominó la etiología central, lo que plantea la posible participación de mecanismos fisiopatológicos complejos, incluyendo la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en contextos de exposición ambiental.

La prevalencia de niveles elevados de níquel en sangre fue de 31%, con predominio en el área de baja exposición (Quito) y en los sujetos eutiroideos, lo cual, en un análisis inicial, podría interpretarse como contradictorio, dado que se esperaba una mayor frecuencia en las áreas de alta exposición (Esmeraldas y la Victoria de Pujilí). No obstante, esta aparente contradicción se resuelve al incorporar el análisis estratificado por ciudad, donde se evidencia que las diferencias en la exposición no dependen exclusivamente de la clasificación dicotómica de áreas (AE vs BE), sino de factores geográficos y ambientales más específicos, como la altitud, la geología del suelo y el tipo de actividad productiva (industrial vs artesanal).

Al analizar los datos por región geográfica —agrupando la Sierra (Quito y la Victoria de Pujilí) vs Costa — se evidenció una mayor prevalencia en la región interandina, así como valores superiores en la mediana, con significancia estadística, lo que cambia la interpretación inicial del fenómeno. Esta discrepancia puede explicarse por características geológicas propias del entorno volcánico andino y no necesariamente a una fuente de

exposición directa reciente. Diversos estudios han reportado un aumento en el contenido de metales pesados en el suelo, en el agua de riego y las plantas cultivadas en diversas zonas volcánicas (Carrera-Beltrán et al., 2024; Ferrante et al., 2013; Malandrino et al., 2020; Organización Panamericana de la Salud, 2002; Vigneri et al., 2017). En contraste, Hanif et al. (2017) reportan niveles séricos de Ni mayores en paciente hipotiroideos, similar a los hallazgos del presente estudio, donde paciente hipotiroideos del área de AE presentan una mediana mayor, sin embargo, al analizar este grupo por región, la diferencia no es significativa, lo que sugiere que los niveles de Ni sérico están determinados por factores geográficos, más que por la exposición industrial directa. En este sentido, el níquel sérico podría estar reflejando el entorno y no actuar como un factor causal aislado.

De forma consistente con los análisis multivariados, no se identificó asociación entre los niveles séricos de Ni y la función tiroidea, evaluada por los niveles de TSH y FT4, aunque en el análisis descriptivo, la mediana de TSH fue mayor en el área de BE y región Sierra, lo que sugiere el impacto de factores de confusión. Por ello, se realizó el análisis estratificado por ciudad de residencia que evidenció la heterogeneidad del efecto del níquel; así en el subgrupo de eutiroideos de Esmeraldas vs. DMQ, se identificó una asociación positiva y significativa entre níquel y TSH, este efecto no se reprodujo en ningún subgrupo de análisis adicional, lo que sugiere que la relación entre níquel y función tiroidea no solo es débil, sino altamente dependiente del contexto de exposición y del estado fisiológico basal. En este sentido, resulta relevante considerar que los niveles de TSH y FT4 en pacientes con hipotiroidismo pueden estar influenciados tanto por la enfermedad de base como por el tratamiento con levotiroxina, por lo que el análisis en sujetos eutiroideos permite aproximarse con mayor precisión a esta asociación, mientras que los resultados en la población total y en pacientes hipotiroideos deben interpretarse como complementarios.

La ausencia de asociación observada en el presente estudio es consistente con lo reportado por Guo et al. (2018) quienes no identificaron relación entre Ni sérico y hormonas tiroideas, así como Ge et al. (2023), tampoco evidenciaron esta asociación en población

ocupacional. Por otro lado, varios estudios reportan resultados divergentes. Maric et al. (2023), describieron una correlación negativa entre Ni sérico y FT4 en hombres, pero no con TSH. Asimismo, en trabajadores expuestos al aire urbano, el Ni urinario no se asocia con TSH, pero sí con FT4 (Monti et al., 2022). En contraste, estudios experimentales en modelos animales, reportan niveles bajos de T3 y T4 con aumento de TSH en ratas expuestas a NiCl2 (Salah et al., 2022), mientras que, Y. Liu et al. (2020a) describieron disminución de TSH y FT4 en ratas expuestas a NiSo4, lo que evidencia un comportamiento biológico complejo y dependiente del contexto.

En este sentido, se evidencia un comportamiento ambiguo del Ni en los niveles de TSH, más que contradictorio, probablemente condicionado por el contexto biológico y ambiente, con exposición concomitante a otros metales, así, Ge et al. (2023) describieron efectos antagónicos entre el Ni y otros metales (Cu y Se) sobre la TSH. De la misma forma, Ni se asoció con FT4 en mujeres embarazadas, no obstante, en el modelo de regresión ajustado por otros metales (Mn y Sb), perdió significancia (Guo et al., 2018). En el presente estudio, la inclusión del plomo como variable de ajuste no modificó sustancialmente la asociación entre níquel y TSH, lo que sugiere que, en el modelo global, la ausencia de efecto significativo del níquel no se explica únicamente por la coexposición al plomo. Sin embargo, los análisis estratificados por ciudad evidencian que esta relación puede variar en función del contexto de exposición, lo que refuerza la necesidad de interpretarlo dentro de modelos de exposición combinada.

En cuanto a la implicación clínica, la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínica observada fue superior a la reportada en la mayoría de estudios internacionales (Mendes et al., 2019; Taylor et al., 2024; Wyne et al., 2023). Llama la atención la prevalencia de hipotiroidismo central (HC), con predominio en el área de AE y región Costa, lo que se aleja del comportamiento reportado en la literatura (Heshmati & Fatourechi, 2022), por lo que plantea la necesidad de considerar mecanismos patológicos distintos a los clásicos. En este contexto, modelos experimentales reportan que el níquel podría alterar el

eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo (Adedara et al., 2019; Yang & Ma, 2021), así en ratas expuestas a níquel se observó un patrón de hipotiroidismo central (Y. Liu et al., 2020a), y estudios en humanos evidencian disminución de FT4 sin aumento de TSH (Maric et al., 2023; Monti et al., 2022). En el presente estudio, si bien la mediana de TSH y FT4 fueron menores en el área de alta exposición y región Costa, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística en los modelos ajustados por plomo, por lo que el níquel por sí solo no explica este patrón.

Respecto a los anticuerpos tiroideos, no se relacionó con el área de exposición ni con niveles elevados de Ni. Estos hallazgos difieren de lo reportado por M. Liu et al. (2021), quienes evidenciaron una asociación entre la exposición a Ni y la positividad de anti-TPO en sujetos con bocio y tumores tiroideos. Así también, estudios realizados en pacientes con alergia a níquel reportan una mayor positividad de anti-TPO y anti-Tg (Andrioli et al., 2015). En conjunto, la literatura sugiere un posible papel del Ni en la autoinmunidad tiroidea, aunque con resultados inconsistentes entre estudios, así, Takır (2017) no muestran diferencia en la presencia de estos anticuerpos, mientras que, Stojsavljević et al. (2020) reportaron niveles séricos elevados de Ni en pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, aunque, no evaluó la presencia de anticuerpos tiroideos. En este contexto, si bien se ha descrito que el níquel induce la activación de la cascada de la inflamación y respuestas inmunológicas, este no sería el principal mecanismo involucrado.

En relación con los hallazgos ecográficos, en el 50 % de los participantes se observaron nódulos tiroideos (NT), con una mayor frecuencia de nódulos ≥ 1cm en el área de AE, pero sin relación con los niveles séricos de Ni. Estos resultados difieren de lo reportado por Li et al. (2023), quienes describen que el riesgo de nódulos tiroideos aumenta con la exposición a Ni, asimismo, Takır (2017) reportan una mayor prevalencia de NT en pacientes con alergia a níquel. Esta alteración estructural podría tener relación con el depósito del Ni y otros metales en las células foliculares tiroideas, capaces de inducir estrés oxidativo, daño mitocondrial y apoptosis celular, y posteriormente favorecer la hiperplasia

celular y formación nodular de forma compensatoria (Pamphlett et al., 2021; Stojsavljević et al., 2020).

Adicionalmente, la Internacional Agency for Research on Cancer (2012) reconoce al níquel como potencial carcinógeno, por lo que varios estudios evalúan su relación con el cáncer de tiroides (CT). Por ejemplo Yu et al. (2025) reportaron que los niveles Ni urinario fueron más alto en pacientes con CT en comparación con controles; asimismo, Xie et al. (2026) describieron niveles séricos elevados de varios metales, incluido níquel, en este grupo de pacientes. Estos hallazgos consideran que este metal podría aumentar el riesgo de cáncer de tiroides dependiendo de la población y exposición. En contraste, otros estudios no encontraron diferencias significativas de níquel en sangre, orina o tejido tiroideo en pacientes con CT (Rezaei et al., 2019; van Gerwen et al., 2022), lo que demuestra la falta de consistencia en la literatura. En el presente estudio, esta relación no pudo ser evaluada debido al número reducido de PAAFs tiroideas realizadas, ya que solo dos pacientes presentaron diagnóstico citológico BETHESDA de alto riesgo de malignidad, lo que limita su descripción.

Estos resultados sugieren la influencia de varios factores, más que un efecto directo del níquel, dependiendo de la exposición ambiental u ocupacional. En este sentido, la interacción entre varios metales podría modular los efectos observados, lo que ayudaría a explicar la ausencia de asociación independiente con las hormonas tiroideas. A su vez la presencia de alteraciones estructurales más que funcionales sugiere una respuesta tisular, que, junto con la mayor frecuencia de hipotiroidismo central, orienta hacia una posible alteración del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo, más que de la glándula en sí. En este contexto, estos resultados son consistentes con un modelo fisiopatológico multifactorial, en el que la exposición a distintos metales, junto con condiciones geológicas y antropogénicas, actuarían de forma conjunta, en lugar de un efecto atribuido únicamente al níquel.

Limitaciones y Fortalezas

Al interpretar los resultados del presente estudio, es necesario considerar algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, el diseño transversal impide establecer relaciones de causalidad entre la exposición a níquel y las alteraciones en la función tiroidea observadas. Asimismo, no se incluyó la medición de FT3, un marcador en la evaluación integral del eje tiroideo reportado en diversos estudios.

En relación con la evaluación de la exposición, la dosificación de níquel se realizó únicamente en sangre, lo cual podría no reflejar de manera adecuada la exposición crónica a este metal. La ausencia de medición en orina limita la posibilidad de evaluar la carga corporal acumulada. De igual forma, al momento del análisis no se dispuso de los resultados de otros metales, lo que impidió explorar de manera integral el efecto combinado de exposiciones múltiples, a pesar de la evidencia creciente sobre interacciones entre metales pesados.

Adicionalmente, el número reducido de punciones aspirativas con aguja fina (PAAF) limita el análisis de la relación entre exposición a metales y patología tiroidea maligna. Por otra parte, el predominio de participantes femeninas podría restringir la extrapolación de los hallazgos a poblaciones con una distribución de sexo diferente.

Los valores de níquel por debajo del límite de detección fueron manejados mediante la estrategia de imputación LOD/2, enfoque que preserva la distribución de los datos y evita sesgos por asignación de valores nulos. La proporción de datos censurados fue moderada (22.4%), lo que respalda su validez; no obstante, métodos más robustos como la regresión Tobit o la imputación múltiple podrían considerarse en investigaciones futuras.

E La potencia estadística del estudio fue evaluada mediante análisis post-hoc, evidenciando una potencia de 96.3%, lo que indica capacidad suficiente para detectar asociaciones de la magnitud observada. En este sentido, la ausencia de asociación significativa entre el níquel sérico y la TSH difícilmente puede atribuirse a una potencia

insuficiente, aunque no se descarta la posibilidad de error tipo II para efectos de menor magnitud, particularmente en el subgrupo de eutiroideos (potencia = 71.3%).

Finalmente, el análisis del efecto sinérgico entre níquel y plomo como mezcla de metales pesados constituye una línea de investigación futura relevante. Su abordaje requeriría la aplicación de métodos estadísticos especializados, como modelos de regresión de mezclas (BKMR o WQS), los cuales exceden el alcance del presente estudio.

A pesar de estas limitaciones, el estudio presenta fortalezas importantes. Entre ellas destaca el uso de una muestra relativamente amplia, que permitió realizar análisis estratificados por estado clínico tiroideo y por ciudad de residencia, aportando una comprensión más precisa del fenómeno en distintos contextos de exposición. Asimismo, la inclusión del plomo como variable de ajuste en los modelos multivariados constituye un aporte metodológico relevante, al considerar la coexposición a metales como un factor potencial de confusión. Finalmente, el enfoque analítico adoptado, que integra análisis descriptivos, inferenciales y multivariados, permite una evaluación robusta y coherente de la relación entre exposición a níquel y función tiroidea.

Conclusiones

El presente estudio evidenció que los niveles séricos de níquel presentan variaciones significativas según el contexto geográfico, siendo mayores en la región Sierra en comparación con la Costa, con predominio en localidades como La Victoria de Pujilí. Estas diferencias reflejan la influencia de factores ambientales y de exposición propios de cada entorno, incluyendo características geológicas volcánicas y actividades productivas específicas, más que una relación directa con la fuente de exposición industrial.

A pesar de estas variaciones en la exposición, no se identificó una asociación independiente y consistente entre los niveles séricos de níquel y los parámetros de función tiroidea evaluados, —TSH y FT4— en los modelos multivariados ajustados por plomo, sexo, edad y área de exposición. Este hallazgo sugiere que el níquel, considerado de manera aislada, no constituye un determinante directo de la disfunción tiroidea en la población estudiada.

El análisis estratificado por ciudad y por estado clínico tiroideo permitió identificar que esta relación no es uniforme, sino que depende del contexto de exposición y de las condiciones fisiológicas de los individuos. En este sentido, se observó una asociación positiva entre níquel y TSH en los sujetos eutiroideos de Esmeraldas vs. Quito, lo que sugiere un posible efecto contextual y de baja magnitud.

El ajuste por coexposición a plomo en los modelos de regresión no modificó sustancialmente la asociación entre níquel y función tiroidea, lo que indica que la ausencia de efecto global no se explica por confusión con este metal. No obstante, el plomo mostró una asociación negativa e independiente con TSH en eutiroideos de Esmeraldas, lo que refuerza la hipótesis de efectos divergentes entre metales sobre el eje tiroideo.

En cuanto a los hallazgos estructurales, se observó una mayor frecuencia de nódulos tiroideos de mayor tamaño en el área de alta exposición, sin asociación directa con los niveles séricos de níquel, lo que sugiere una respuesta tisular mediada por múltiples factores ambientales. Adicionalmente, la elevada prevalencia de hipotiroidismo central

orienta hacia una posible alteración del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo, cuyo mecanismo no puede atribuirse exclusivamente al níquel y merece investigación específica.

En conjunto, los resultados respaldan un modelo fisiopatológico multifactorial, en el que la disfunción tiroidea observada en estas poblaciones responde a la interacción de múltiples exposiciones ambientales, condiciones geológicas y factores biológicos individuales, más que al efecto aislado del níquel. Estos hallazgos destacan la necesidad de abordar la exposición a metales desde una perspectiva integral y de avanzar hacia estudios longitudinales con análisis de mezclas de metales que permitan comprender mejor esta interacción compleja.

Recomendaciones

A partir de los hallazgos del presente estudio, se plantean recomendaciones orientadas tanto al ámbito investigativo como al fortalecimiento de la salud pública ecuatoriana.

Se recomienda el desarrollo de estudios longitudinales en poblaciones ecuatorianas que permitan establecer la dirección y temporalidad de esta relación, particularmente en regiones con características ambientales diferenciadas como la Sierra y la Costa, donde la altitud, la composición volcánica del suelo y la disponibilidad de yodo en la dieta pueden modificar la respuesta tiroidea ante la exposición a metales.

Resulta necesario proponer investigaciones que integren la coexposición a múltiples metales, considerando que en Ecuador coexisten fuentes industriales y artesanales, para ello la aplicación de modelos para análisis de mezclas, como BKMR o WQS, permitiría comprender mejor los efectos combinados del níquel con otros metales.

En relación con la evaluación de la exposición, se recomienda fortalecer los estudios de biomonitorización en Ecuador, incorporando la medición de metales en diferentes matrices biológicas (orina, cabello, tejido, etc.,), con el fin de estimar de mejor manera la exposición crónica.

En el ámbito de la salud pública, se recomienda fortalecer la vigilancia ambiental y epidemiológica en comunidades expuestas a metales pesados, para ello se podría establecer programas de monitoreo comunitario y educación en salud, con el objetivo de reducir la exposición y prevenir posibles efectos adversos en la población.

Finalmente, se recomienda incorporar la tamización tiroidea —TSH y FT4— en los programas de salud ocupacional y comunitaria en zonas de exposición documentada, como una herramienta de detección temprana que permita intervenir oportunamente y reducir la carga de enfermedad tiroidea en poblaciones vulnerables del Ecuador.

Declaratorio de Conflicto de Interés

Los autores del presente estudio declaran que no existe ningún conflicto de interés de tipo económico, financiero, institucional o personal que haya influido en el diseño, ejecución, análisis o interpretación de los resultados de esta investigación.

Asimismo, se garantiza que el desarrollo del estudio se realizó bajo principios de integridad científica, transparencia y respeto a las normas éticas aplicables, sin la intervención de terceros que pudieran comprometer la objetividad de los hallazgos.

El financiamiento del estudio no estuvo condicionado por ninguna entidad externa que pudiera influir en los resultados o conclusiones.

Plan de Publicación

Los resultados del presente estudio están orientados a su difusión en revistas científicas indexadas en el área de salud pública, endocrinología o toxicología ambiental. Se prevé la elaboración de al menos un manuscrito original enfocado en la relación entre la exposición a níquel y la función tiroidea en población adulta, con énfasis en el contexto ecuatoriano y latinoamericano.

Adicionalmente, se considera la posibilidad de presentar los hallazgos en congresos científicos nacionales e internacionales, con el objetivo de contribuir al desarrollo de la evidencia regional sobre exposición a metales pesados y salud endocrina.

La publicación de estos resultados permitirá fortalecer la base científica disponible y aportar información relevante para el diseño de políticas públicas en salud ambiental y estrategias de prevención en poblaciones expuestas.

Referencias

Abdulla, J., Abubaker, F., & Al Saber, F. (2020). Thyroid dysfunction among adults in Bahrain: A hospital-based study. *Neuro Endocrinol Lett*, *41*(1), 1–9.

Abdulla, S., Alemadi, B., bin Shafar, L., & Alsaeed, M. (2025). Prevalence of hypothyroidism among patients undergoing thyroid function tests in primary healthcare centres in Dubai, UAE. *BMC Public Health*, *25*(1). https://doi.org/10.1186/s12889-025-24355-y

Adedara, I. A., Abiola, M. A., Adegbosin, A. N., Odunewu, A. A., & Farombi, E. O. (2019). Impact of binary waterborne mixtures of nickel and zinc on hypothalamic-pituitary-testicular axis in rats. *Chemosphere*, *237*, 124501. https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.124501

Andrioli, M., Trimboli, P., Maio, D., Persani, L., & Minelli, M. (2015). Systemic nickel allergic syndrome as an immune-mediated disease with an increased risk for thyroid autoimmunity. In *Endocrine* (Vol. 50, Number 3, pp. 807–810). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/s12020-015-0581-2

Armstrong, M., Asuka, E., Fingeret Authors Maggie Armstrong, A., & Fingeret Affiliations, A. (2023). *Physiology, Thyroid Function*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/

Assi, M. H. (2023). Thyroid Gland Basics: A Comprehensive Review. *Mustansiriya Medical Journal*, *22*(2), 172–181. https://doi.org/10.4103/mj.mj_43_23

Beynon, M. E., & Pinneri, K. (2016). An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. In *Academic Forensic Pathology* (Vol. 6, Number 2, pp. 217–236). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.23907/2016.024

Buchanan, L. H., Counter, S. A., & Ortega, F. (2011). Environmental lead exposure and otoacoustic emissions in Andean children. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, *74*(19), 1280–1293. https://doi.org/10.1080/15287394.2011.587106

Carrera-Beltrán, L., Gavilanes-Terán, I., Idrovo-Novillo, J., Valverde, V. H., Rodríguez-Pinos, A., Paredes, C., Signes-Pastor, A. J., & Carbonell-Barrachina, Á. A. (2024). Environmental pollution by heavy metals within the area influenced by the Tungurahua volcano eruption – Ecuador. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *270*. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115919

Counter, S. A., Buchanan, L. H., & Ortega, F. (2015). Blood lead levels in Andean infants and young children in Ecuador: An international comparison. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, *78*(12), 778–787. https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1031050

Durante, C., Hegedüs, L., Czarniecka, A., Paschke, R., Russ, G., Schmitt, F., Soares, P., Solymosi, T., & Papini, E. (2023). 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *European Thyroid Journal*, *12*(5). https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067

Falconí, M., & Contreras, N. (2013). *Procesos productivos de la artesanía: Documento de análisis de la cadena de valor de la producción artesanal, caso Ecuador*.

Félix Rodríguez Ramos, J., María Boffill Corrales, A., & Alberto Rodríguez Soria, L. (2016). Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato Risk factors for thyroid diseases: Ambato Social Security Hospital in Ecuador. In *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río. Septiembre-octubre* (Vol. 20, Number 5).

Ferrante, M., Fiore, M., Ledda, C., Cicciù, F., Alonzo, E., Fallico, R., Platania, F., Di Mauro, R., Valenti, L., & Sciacca, S. (2013). Monitoring of heavy metals and trace elements in the air, fruits and vegetables and soil in the province of Catania (Italy). *Igiene e Sanita Pubblica*, *69*(1), 47–54. https://europepmc.org/article/med/23532160

Forma, A., Kłodnicka, K., Pająk, W., Flieger, J., Teresińska, B., Januszewski, J., & Baj, J. (2025). Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. In *International Journal of*

Molecular Sciences (Vol. 26, Number 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms26115173

Garcés Chiriboga, K. G., Ortiz Álvarez, M. T., & Baculima Tenesaca, J. M. (2021). Prevalencia de hipotiroidismo primario en mujeres de 40–60 años hospitalizadas en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2018. *Revista Médica Del Hospital José Carrasco Arteaga*, *13*(1), 107–111. https://doi.org/10.14410/2021.13.2.ao.17

Ge, X., He, J., Lin, S., Bao, Y., Zheng, Y., Cheng, H., Cai, H., Feng, X., Yang, W., Hu, S., Wang, L., Liao, Q., Wang, F., Liu, C., Chen, X., Zou, Y., & Yang, X. (2023). Associations of metal mixtures with thyroid function and potential interactions with iodine status: results from a cross-sectional study in MEWHC. *Environmental Science and Pollution Research*, *30*, 105665–105674.

Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., & Catalano, A. (2020). Nickel: Human health and environmental toxicology. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Number 3). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijerph17030679

Guo, J., Lv, N., Tang, J., Zhang, X., Peng, L., Du, X., Li, S., Luo, Q., Zhang, D., & Chen, G. (2018). Associations of blood metal exposure with thyroid hormones in Chinese pregnant women: A cross-sectional study. *Environment International*, 1185–1192. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.038

Hanif, S., Ilyas, A., & Shah, M. H. (2017). Statistical Evaluation of Trace Metals, TSH and T4 in Blood Serum of Thyroid Disease Patients in Comparison with Controls. *Biological Trace Element Research 2017 183:1*, *183*(1), 58–70. https://doi.org/10.1007/S12011-017-1137-5

Harari, R., Harari, F., & Forastiere, F. (2016). Environmental nickel exposure from oil refinery emissions: a case study in Ecuador. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, *52*(4), 495–499. https://doi.org/10.4415/ANN_16_04_06

Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, *26*(1), 1–133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020

Helsel, D. R. (2011). Statistics for censored environmental data using minitab® and R: Second Edition. In *Statistics for Censored Environmental Data Using Minitab® and R: Second Edition*. wiley. https://doi.org/10.1002/9781118162729;JOURNAL:JOURNAL:BOOKS;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Heshmati, H. M., & Fatourechi, V. (2022). ODP529 Update on the Prevalence and Pathogenesis of Central Hypothyroidism. *Journal of the Endocrine Society*, *6*(Suppl 1), A787. https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAC150.1628

Internacional Agency for Research on Cancer. (2012). *Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts*.

Jessy, A. S., Sandhya, G., Monisha, S., Sundarakumar, J. S., Stezin, A., & Issac, T. G. (2024). Prevalence of hypothyroidism in older adults and its association with cognition: a cross-sectional study from a South Indian ageing urban cohort. *Brain Communications*, *6*(6). https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae391

Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., Cooper, D. S., Kim, B. W., Peeters, R. P., Rosenthal, M. S., & Sawka, A. M. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, *24*(12), 1670–1751. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028

Kasprzak, K. S., Sunderman, F. W., & Salnikow, K. (2003). Nickel carcinogenesis. In *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* (Vol.

533, Numbers 1–2, pp. 67–97). Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.08.021

Lee, S. Y., & Pearce, E. N. (2023). Hyperthyroidism: A Review. In *JAMA* (Vol. 330, Number 15, pp. 1472–1483). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052

Li, A., Zhou, Q., Mei, Y., Zhao, J., Zhao, M., Xu, J., Ge, X., Li, Y., Li, K., Yang, M., & Xu, Q. (2023). Thyroid disrupting effects of multiple metals exposure: Comprehensive investigation from the thyroid parenchyma to hormonal function in a prospective cohort study. *Journal of Hazardous Materials*, *459*. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132115

Liu, M., Song, J., Jiang, Y., Liu, Y., Peng, J., Liang, H., Wang, C., Jiang, J., Liu, X., Wei, W., Peng, J., Liu, S., Li, Y., Xu, N., Zhou, D., Zhang, Q., & Zhang, J. (2021). A case-control study on the association of mineral elements exposure and thyroid tumor and goiter. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *208*. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111615

Liu, Y., Chen, H., Zhang, L., Zhang, T., & Ren, X. (2020a). The Association Between Thyroid Injury and Apoptosis, and Alterations of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 mRNA/Protein Expression Induced by Nickel Sulfate in Wistar Rats. *Biological Trace Element Research*, *195*(1), 159–168. https://doi.org/10.1007/s12011-019-01825-0

Liu, Y., Chen, H., Zhang, L., Zhang, T., & Ren, X. (2020b). The Association Between Thyroid Injury and Apoptosis, and Alterations of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 mRNA/Protein Expression Induced by Nickel Sulfate in Wistar Rats. *Biological Trace Element Research*, *195*(1), 159–168. https://doi.org/10.1007/s12011-019-01825-0

Lubin, J. H., Colt, J. S., Camann, D., Davis, S., Cerhan, J. R., Severson, R. K., Bernstein, L., & Hartge, P. (2004). Epidemiologic Evaluation of Measurement Data in the Presence of Detection Limits. *Environmental Health Perspectives*, *112*(17), 1691. https://doi.org/10.1289/EHP.7199

Malandrino, P., Russo, M., Gianì, F., Pellegriti, G., Vigneri, P., Belfiore, A., Rizzarelli, E., & Vigneri, R. (2020). Increased Thyroid Cancer Incidence in Volcanic Areas: A Role of Increased Heavy Metals in the Environment? *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10). https://doi.org/10.3390/IJMS21103425

Maric, D., Baralic, K., Javorac, D., Mandic-Rajcevic, S., Zarkovic, M., Antonijevic, B., Djukic-Cosic, D., Bulat, Z., & Djordjevic, A. B. (2023). Nickel as a potential disruptor of thyroid function: benchmark modelling of human data. *Frontiers in Endocrinology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1145153

Maurice, L., López, F., Becerra, S., Jamhoury, H., Le Menach, K., Dévier, M. H., Budzinski, H., Prunier, J., Juteau-Martineau, G., Ochoa-Herrera, V., Quiroga, D., & Schreck, E. (2019). Drinking water quality in areas impacted by oil activities in Ecuador: Associated health risks and social perception of human exposure. *Science of the Total Environment*, *690*, 1203–1217. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.089

Mendes, D., Alves, C., Silverio, N., & Marques, F. B. (2019). Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *European Thyroid Journal* (Vol. 8, Number 3, pp. 130–143). S. Karger AG. https://doi.org/10.1159/000499751

Monti, C., Giammichele, G., Antuono, V., Loreti, B., Tomei, F., De Marco, F., Massimi, R., Marchione, S., Suppi, A., Tomei, G., & Ricci, S. (2022). Low-Dose Occupational Exposure to Nickel and Thyroid Hormones. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *64*(11), E667–E671. https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002660

Moradi, L., Zavareh, M. H. T., Zaman, F., Bruojeni, A. S., Taravati, S. A. M., Boldaji, H. N., Rostami, K., & Shahrokh, S. G. (2024). Prevalence of Thyroid Nodules and Predictive Factors for their Malignancy: Is there any Correlation between Level of TSH and Type of Malignancy?: A Cross Sectional Study. *Advanced Biomedical Research*, *13*(1). https://doi.org/10.4103/abr.abr_158_23

Mu, C., Ming, X., Tian, Y., Liu, Y., Yao, M., Ni, Y., Liu, Y., & Li, Z. (2022). Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029926

Níquel: panorama toxicológico. (2025). https://www.gov.uk/government/publications/nickel-properties-

Organización Panamericana de la Salud. (2002). *Reventador Volcano Eruption (2002) Effects on Water and Sewerage Systems*. https://www.paho.org/en/node/69724

Pamphlett, R., Doble, P. A., & Bishop, D. P. (2021). Mercury in the human thyroid gland: Potential implications for thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *PLoS ONE*, *16*(2 February). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246748

Paz-Cruz, E., Cadena-Ullauri, S., Guevara-Ramírez, P., Ruiz-Pozo, V. A., Tamayo-Trujillo, R., Simancas-Racines, D., & Zambrano, A. K. (2024). Thyroid cancer in Ecuador: A genetic variants review and a cross-sectional population-based analysis before and after COVID-19 pandemic. In *Heliyon* (Vol. 10, Number 1). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23964

Reglamento de La Ley de Yodación de La Sal Para Consumo Humano, Pub. L. Ley No. 075-CL, 1 (2010).

Rezaei, M., Javadmoosavi, S. Y., Mansouri, B., Azadi, N. A., Mehrpour, O., & Nakhaee, S. (2019). Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environmental Science and Pollution Research*, *26*(35), 35787–35796. https://doi.org/10.1007/s11356-019-06632-7

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism

and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, *26*(10), 1343–1421. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229

Salah, I., Adjroud, O., & Elwej, A. (2022). Protective Effects of Selenium and Zinc Against Nickel Chloride–Induced Hormonal Changes and Oxidative Damage in Thyroid of Pregnant Rats. *Biological Trace Element Research*, *200*(5), 2183–2194. https://doi.org/10.1007/s12011-021-02815-x

Salazar-Vega, J., Ortiz-Prado, E., Solis-Pazmino, P., Gómez-Barreno, L., Simbaña-Rivera, K., Henriquez-Trujillo, A. R., Brito, J. P., Toulkeridis, T., & Coral-Almeida, M. (2019). Thyroid Cancer in Ecuador, a 16 years population-based analysis (2001-2016). *BMC Cancer*, *19*(1). https://doi.org/10.1186/s12885-019-5485-8

Sarzosa Terán, V., & Astudillo Calle, M. A. (2012). Concentraciones de tirotropina con relación al desarrollo de dislipidemia y determinación de punto de corte ideal para el inicio de tratamiento sustitutivo. *Endocrinología y Nutrición*, *59*(10), 575–582. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.07.006

Sierra, M. S., Soerjomataram, I., & Forman, D. (2016). Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, *44*, S150–S157. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.017

Stojsavljević, A., Rovčanin, B., Jagodić, J., Radojković, D. D., Paunović, I., Gavrović-Jankulović, M., & Manojlović, D. (2020). Significance of arsenic and lead in Hashimoto's thyroiditis demonstrated on thyroid tissue, blood, and urine samples. *Environmental Research*, *186*. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109538

Takır, M. (2017). Thyroid Hormone and Ultrasonographical Analyses in patients with Nickel Allergy. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*. https://doi.org/10.14744/ejmo.2017.02996

Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism.

In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Number 5, pp. 301–316). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18

Taylor, P. N., Medici, M. M., Hubalewska-Dydejczyk Alicja, & Boelaert, K. (2024). Hypothyroidism. *The Lancet*, *404*(10460), 1347–1364.

Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., Cronan, J. J., Beland, M. D., Desser, T. S., Frates, M. C., Hammers, L. W., Hamper, U. M., Langer, J. E., Reading, C. C., Scoutt, L. M., & Stavros, A. T. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*, *14*(5), 587–595. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046

UK Health Security Agency. (2025). *Nickel: toxicological overview*. https://www.gov.uk/government/publications/nickel-properties-

van Gerwen, M., Alerte, E., Alsen, M., Little, C., Sinclair, C., & Genden, E. (2022). The role of heavy metals in thyroid cancer: A meta-analysis. In *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (Vol. 69). Elsevier GmbH. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126900

Vázquez Aguirre, V. M., Rojas, J., & Bermudez, V. (2013). Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, *8*, 95–102.

Vigneri, R., Malandrino, P., Gianì, F., Russo, M., & Vigneri, P. (2017). Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *457*, 73–80. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.027

Wyne, K. L., Nair, L., Schneiderman, C. P., Pinsky, B., Antunez Flores, O., Guo, D., Barger, B., & Tessnow, A. H. (2023). Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009-2019. *Journal of the Endocrine Society*, *7*(1). https://doi.org/10.1210/jendso/bvac172

Xie, Y., Ding, Y., Gao, Y., Yang, K., Zhang, Y., Li, L., Wang, Y., Zhang, J., Li, S., Liu, L., Gao, Y., & Liu, J. (2026). Association between multi-metal co-exposure and thyroid cancer risk in Shanxi, China: A case-control study. *PLOS ONE*, *21*(1 January). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0334872

Yang, J., & Ma, Z. (2021). Research progress on the effects of nickel on hormone secretion in the endocrine axis and on target organs. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *213*. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112034

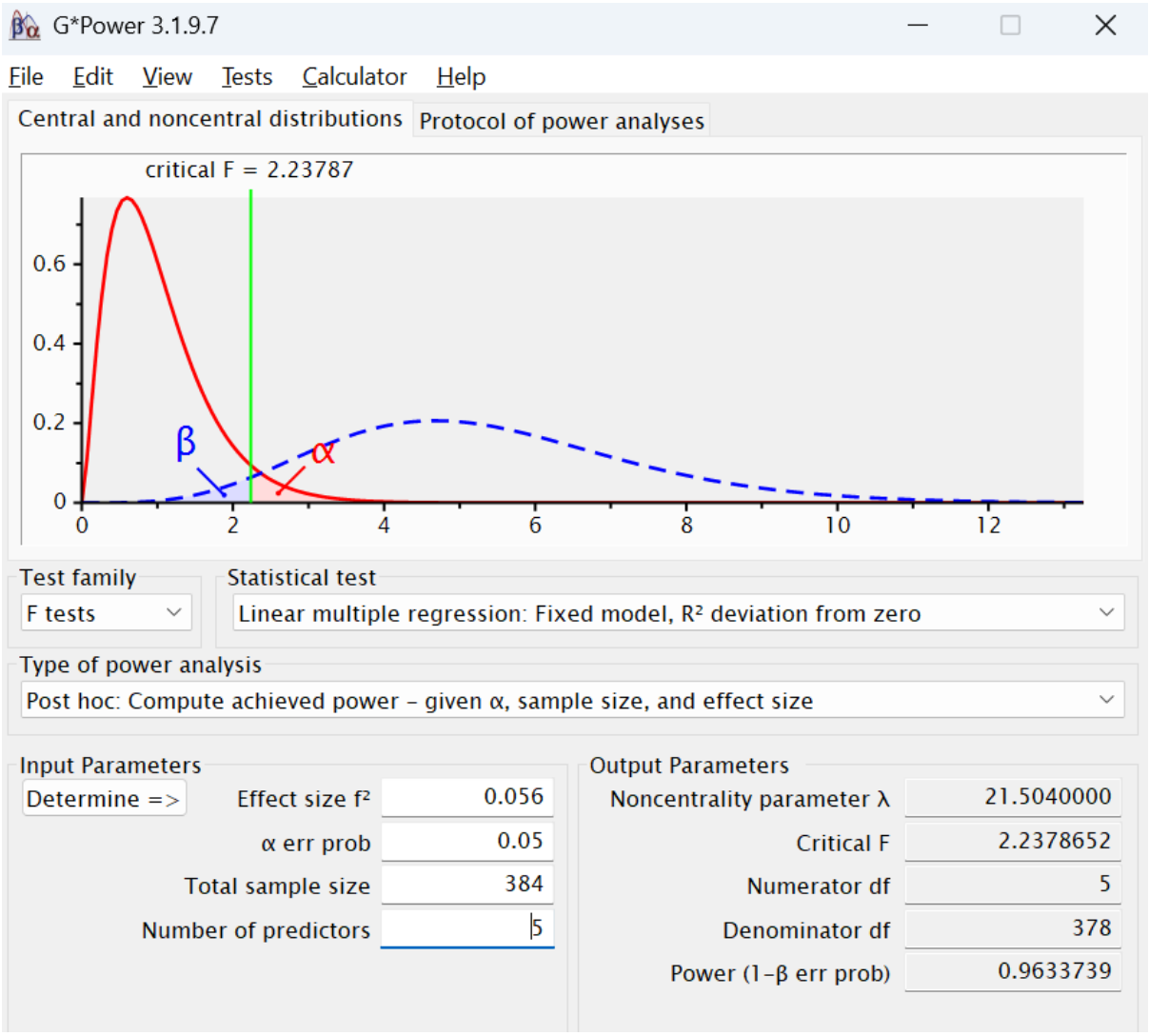
Yu, M., Xun, J., Ge, Y., Li, X., Chen, X., Cui, L., Wang, X., Zhang, M., Xing, Z., Deng, L., AiErken, N. J., Lu, S., & Lei, K. (2025). Relationship between internal metal exposure and thyroid cancer incidence: a case-control study simultaneously validated by BKMR and WQS models. *Food and Chemical Toxicology*, *201*. https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115443

Zamwar, U. M., & Muneshwar, K. N. (2023). Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.46241

Zhang, T., Chen, H., & Liu, Y. (2011). *Nickel Sulfate Induces Autophagy in Human Thyroid Follicular Epithelial Cells*. https://doi.org/10.1007/s12011-021-02643-z/Published

Anexos

Figura 3 *Cálculo de potencia estadística post hoc mediante regresión lineal múltiple en G*Power (versión 3.1.9.7)*



Nota. Análisis de potencia post hoc realizado con el software G*Power versión 3.1.9.7, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple (fixed model, R^2 deviation from zero). Parámetros: tamaño de efecto $f^2 = 0{,}056$; nivel de significancia $\alpha = 0{,}05$; tamaño muestral $n = 384$; número de predictores = 5. La potencia estadística obtenida fue de 0,96 (96,3%), indicando una adecuada capacidad para detectar efectos de magnitud pequeña.

Tabla 1 *Operacionalización de variables*

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Edad registrada en años cumplidos	Demográfica	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Característica biológica	Registro en base de datos	Demográfica	1 = Femenino 2 = Masculino	Cualitativa nominal
Área de exposición	Nivel de exposición ambiental a contaminantes	Lugar de residencia según proximidad a fuente de exposición	Ambiental	1 = Alta 2 = Baja	Cualitativa nominal
Región geográfica	Ubicación territorial	Región geográfica	Geográfica	1 = Costa 2 = Sierra	Cualitativa nominal
Níquel sérico	Metal pesado con potencial efecto disruptor endocrino	Concentración de níquel en sangre medida en µg/L	Exposición ambienta	Valor sérico	Cuantitativa continua
Níquel categorizado	Clasificación del nivel de exposición	Niveles agrupados según punto de corte (≥2 µg/L)	Exposición	1 = Alto 2 = Bajo	Cualitativa nominal
TSH	Hormona reguladora del eje tiroideo	Nivel sérico de TSH medido mUI/L	Función tiroidea	Valor sérico	Cuantitativa continua
TSH categorizada	Estado tiroideo	Clasificación según valores de referencia (0.45-4.5 mUI/L)	Función tiroidea	1 = Alto 2 = Normal 3 = Bajo	Cualitativa ordinal

fT4	Hormona tiroidea libre circulante	Nivel sérico de T4 libre medido en ng/dL	Función tiroidea	Valor sérico	Cuantitativa continua
FT4 categorizada	Estado hormonal	Rangos según valores de referencia (0.9 – 1.7 ng/dL)	Función tiroidea	1 = Bajo 2 = Normal 3 = Alto	Cualitativa ordinal
Anticuerpos tiroideos	Marcadores de autoinmunidad tiroidea	Concentración sérica de anticuerpos tiroideos	Inmunológica	Valor de anticuerpos	Cuantitativa continua
Presencia anticuerpos	Evidencia de autoinmunidad tiroidea	Resultado positivo/negativo de anticuerpos	Inmunológica	1 = Positivo 2 = Negativo	Cualitativa nominal
Diagnóstico bioquímico tiroideo en sujetos eutiroideos	Clasificación del estado funcional tiroideo basada en la interacción entre TSH y FT4 en sujetos eutiroideos	Variable derivada a partir de los niveles séricos de TSH y fT4, categorizada según criterios clínicos	Función tiroidea	1 = Hipotiroidismo clínico 2 = Hipotiroidismo subclínico 3 = Hipotiroidismo central 4 = Normal 5 = Hipertiroidismo clínico 6 = Hipertiroidismo subclínico	Cualitativa nominal
Volumen tiroideo	Tamaño de la glándula tiroidea	Volumen calculado por ecografía cm^3	Estructural	Volumen en cm^3	Cuantitativa continua

Nódulos tiroideos	Presencia de lesiones estructurales	Hallazgo ecográfico	Estructural	1 = Sí 2 = No	Cualitativa nominal
Tamaño nodular	Dimensión del nódulo tiroideo	Medición ecográfica del diámetro mayor en cm	Estructural	Tamaño en cm	Cuantitativa continua
Diagnóstico ecográfico	Clasificación estructural tiroidea	Informe ecográfico	Estructural	1 = Nódulos 2 = Tiroiditis 3 = Normal	Cualitativa nominal
Citología (BETHESDA)	Clasificación citológica tiroidea	Resultado de PAAF según sistema Bethesda	Diagnóstico citológico	I–VI	Cualitativa ordinal

Tabla 4 *Comparación de los niveles de TSH y FT4 según región en la población total y estratificada por estado tiroideo*

	Todos (n = 384)	**Área AE (n = 184)**	**Área BE (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
TSH, n (%)					
> 4.5 mUI/L	78 (20.3)	36 (19.7)	42 (21.0)	0.98 (0.59–1.62)	0.12
0.45 - 4.5 mUI/L	281 (73.2)	131 (71.2)	150 (75.0)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	25 (6.5)	17 (9.1)	8 (4.0)	2.43 (1.02–5.82)*	–
FT4, **n (%)**					
< 0.9 ug/dL	127 (33.1)	68 (37.0)	59 (29.5)	1.43 (0.93–2.19)	0.09
0.9 - 1.7 ug/dL	255 (66.4)	114 (62.0)	141 (70.5)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	2 (0.5)	2 (1.1)	–	–	–
TSH (x±DE)	3.6±6.8	4.2±9.6	3.1±2.3	–	–
FT4 (x±DE)	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.1	–	–
TSH (**mediana, RIC)**	2.2 (1.34–3.02)	1.96 (1.15–3.63)	2.47 (1.53–4.06)	–	0.01*
FT4 (**mediana, RIC)**	0.96 (0.86–1.07)	0.95 (0.85–1.06)	0.98 (0.88–1.08)	–	0.16
	Eutiroideos (n = 197)	**Área AE (n = 97)**	**Área BE (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
TSH, n (%)					
> 4.5 mUI/L	36 (18.3)	15 (15.5)	21 (21.0)	0.71 (0.34–1.47)	0.44
0.45 - 4.5 mUI/L	155 (78.7)	78 (80.4)	77 (77.0)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (2.0)	1.97 (0.35–11.1)	–
FT4, n (%)					
< 0.9 ug/dL	78 (39.6)	45 (46.4)	33 (33.0)	1.79 (1.0–3.19)	0.08
0.9 - 1.7 ug/dL	118 (59.9)	51 (52.6)	67 (67.0)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	1 (0.5)	1 (1.0)	–	–	–
Diagnóstico funcional, n (%)					
Hipotiroidismo					
Clínico	19 (9.6)	9 (9.3)	10 (10.0)	1.13 (0.42–3.03)	0.22
Subclínico	17 (8.6)	6 (6.2)	11 (11.0)	0.68 (0.23–2.00)	–
Central	59 (29.9)	36 (37.1)	23 (23.0)	1.97 (1.02–3.80)*	–
Hipertiroidismo					
Clínico	1 (0.5)	1 (1.0)	–	–	–
Subclínico	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (2.0)	1.26 (0.17–9.28)	–
Normal	97 (49.2)	43 (44.3)	54 (54.0)	Ref.	–

TSH (x±DE)	2.8±2.0	2.7±2.2	3.0±1.7	–	–
FT4 (x±DE)	0.95±0.1	0.93±0.2	0.96±0.1	–	–
TSH (mediana, RIC)	2.36 (1.41–3.79)	1.99 (1.20–3.34)	2.56 (1.62–4.05)	–	0.03*
FT4 (mediana, RIC)	0.93 (0.85–1.02)	0.92 (0.83–0.99)	0.95 (0.87–1.06)	–	0.02*

Nota. Los valores se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (RIC 25-75%). Se utilizó Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Ref.: categoría de referencia. * $p < 0.05$, **$p < 0.01$.

Tabla 6 *Comparación de características ecográficas tiroideas según región en la población total y estratificada por estado tiroideo*

	Todos	**Área AE**	**Área BE**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Diagnóstico ecográfico (n=300), n (%)					
Nódulos	150 (50.0)	69 (48.2)	81 (51.6)	0.97 (0.61–1.53)	0.02*
Tiroiditis	7 (2.3)	7 (4.9)	–	–	–
Normal	143 (47.7)	67 (46.9)	76 (48.4)	Ref.	–
Número de nódulos (n=153), n (%)					
Solitario	65 (42.5)	29 (40.3)	36 (44.4)	0.84 (0.44–1.60)	0.60
Múltiple	88 (57.5)	43 (59.7)	45 (55.6)	Ref.	–
Tamaño nodular (n=309), n (%)					
≥ 1cm	79 (25.6)	53 (35.1)	26 (16.5)	2.75 (1.61–4.70)*	0.001**
< 1cm	230 (74.4)	98 (64.9)	132 (83.5)	Ref.	–
ACR TI-RADS (n=153); n (%)					
TI-RADS 1	36 (23.5)	19 (26.4)	17 (21.0)	Ref.	0.21
TI-RADS 2	15 (9.8)	3 (4.2)	12 (14.8)	0.22 (0.05–0.94)*	–
TI-RADS 3	35 (22.9)	15 (20.8)	20 (24.7)	0.67 (0.26–1.71)	–
TI-RADS 4	42 (27.5)	22 (30.6)	20 (24.7)	0.98 (0.40–2.40)	–
TI-RADS 5	25 (16.3)	13 (18.1)	12 (14.8)	0.97 (0.35–2.69)	–
Volumen Tiroideo (cm3) (x±DE)	8.6±11.5	11.1±15.7	6.2±3.8	–	–
Nódulos por paciente (x±DE)	2.0±1.1	2.1±1.1	2.0±1.1	–	–
Tamaño nodular (cm) (x±DE)	0.8±0.7	1.0±0.8	0.6±0.4	–	–
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	5.56 (4.20–7.67)	5.84 (4.25–9.99)	5.33 (4.15–7.25)	–	0.046*
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.60 (0.32–1.00)	0.70 (0.49–1.20)	0.45 (0.30–0.80)	–	<0.001**
	Eutiroideos	**Área AE**	**Área BE**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Diagnóstico ecográfico (n=145), n (%)					
Nódulos	72 (49.7)	32 (44.4)	40 (54.8)	0.97 (0.61–1.53)	0.28
Tiroiditis	1 (0.7)	1 (1.4)	–	–	–
Normal	72 (49.7)	39 (54.2)	33 (45.2)	Ref.	–
Número de nódulos (n=72), n (%)					
Solitario	27 (37.5)	10 (31.3)	17 (42.5)	0.62 (0.23–1.63)	0.33
Múltiple	45 (62.5)	22 (68.7)	23 (57.5)	Ref.	–
Tamaño nodular (n=152), n (%)					

≥ 1cm	32 (21.1)	23 (29.9)	9 (12.0)	3.12 (1.33–7.31)*	0.007*
< 1cm	120 (78.9)	54 (70.1)	66 (88.0)	Ref.	–
ACR TI-RADS (n=72), n (%)					
TI-RADS 1	17 (23.6)	10 (31.3)	7 (17.5)	Ref.	0.03*
TI-RADS 2	6 (8.3)	-	6 (15.0)	–	–
TI-RADS 3	22 (30.6)	8 (25.0)	14 (35.0)	0.40 (0.11–1.47)	–
TI-RADS 4	16 (22.2)	6 (18.8)	10 (25.0)	0.42 (0.10–1.70)	–
TI-RADS 5	11 (15.3)	8 (25.0)	3 (7.5)	1.87 (0.36–9.63)	–
Volumen Tiroideo (cm3) (x±DE)	8.4±10.5	10.4±14.3	6.3±3.1	–	–
Nódulos por paciente (x±DE)	2.1±1.1	2.4±1.2	1.9±1.0	–	–
Tamaño nodular (cm) (x±DE)	0.7±0.6	0.9±0.7	0.5±0.4	–	–
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	6.09 (4.79–7.72)	6.48 (4.86–9.90)	5.86 (4.66–7.36)	–	0.07
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.50 (0.30–0.80)	0.70 (0.40–1.00)	0.40 (0.30–0.60)	–	0.001**
	Hipotiroideos	**Área AE (n = 72)**	**Área BE (n = 73)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Diagnóstico ecográfico (n=155), n (%)					
Nódulos	78 (50.3)	37 (52.1)	41 (48.9)	1.39 (0.72–2.66)	0.01*
Tiroiditis	6 (3.9)	6 (8.5)	–	–	–
Normal	71 (45.8)	28 (39.4)	43 (51.2)	Ref.	–
Número de nódulos (n=81), n (%)					
Solitario	38 (46.9)	19 (47.5)	19 (46.3)	1.05 (0.44–2.51)	0.92
Múltiple	43 (53.1)	21 (52.5)	22 (53.7)	Ref.	–
Tamaño nodular (n=157), n (%)					
≥ 1cm	47 (29.9)	30 (40.5)	17 (20.5)	2.65 (1.31–5.37)*	0.006*
< 1cm	110 (70.1)	44 (59.5)	66 (79.5)	Ref.	–
ACR TI-RADS (n=81), n (%)					
TI-RADS 1	19 (23.5)	9 (22.5)	10 (24.4)	Ref.	0.46
TI-RADS 2	9 (11.1)	3 (7.5)	6 (14.6)	0.56 (0.11–2.90)	–
TI-RADS 3	13 (16.0)	7 (17.5)	6 (14.6)	1.30 (0.32–5.33)	–
TI-RADS 4	26 (32.1)	16 (40.0)	10 (24.4)	1.78 (0.54–5.89)	–
TI-RADS 5	14 (17.3)	5 (12.5)	9 (22.0)	0.62 (0.15–2.54)	–
Volumen Tiroideo (cm3) (x±DE)	8.8±12.3	11.9±17.1	6.1±4.4	–	–

Nódulos por paciente	1.9±1.1	1.9±0-9	2.0±1.2	–	–
Tamaño nodular (cm) (x±DE)	0.9±0.8	1.2±0.91	0.7±0.5	–	–
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	5.03 (3.56–7.56)	5.27 (3.02–11.26)	4.85 (3.65–7.03)	–	0.44
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.70 (0.38–1.109	0.80 (0.50–1.50)	0.60 (0.30–0.90)	–	<0.001**

Nota. Los valores se expresan como n (%) o mediana (RIC 25-75%). Se utilizó prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables continuas. Ref.: categoría de referencia. *p < 0.05; **p < 0.01

Tabla 11 *Análisis de regresión lineal (simple y múltiple) para evaluar la asociación entre niveles de níquel y volumen tiroideo, ajustado por variables sociodemográficas y de exposición*

Todos (n = 384)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	0.009 (-0.018 – 0.036)	0.039 (0.51)	0.001
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Area exposición	-0.173 (-0.367 – 0.020)	-0.119 (0.08)	0.030 (0.11)
Sexo	0.007 (-0.327 – 0.341)	0.002 (0.97)	–
Edad	-0,002 (-0.007 – 0.004)	-0.033 (0.57)	–
Log Ni	0.005 (-0.022 – 0.032)	0.020 (0.73)	–
Log Pb	0.065 (-0.048 – 0.178)	0.076 (0.26)	–
Eutiroideos (n = 197)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	-0.028 (-0.061 - 0.004)	-0.145 (0.08)	0.021
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Area exposición	-0.125 (-0.343 – 0.094)	-0.112 (0.26)	0.085 (0.029)*
Sexo	0.000 (-0.419 – 0.420)	0.000 (0.99)	–
Edad	-0.004 (-0.011 – 0.002)	-0.108 (0.19)	–
Log Ni	-0.023 (-0.056 – 0.009)	-0.118 (0.16)	–
Log Pb	0.103 (-0.024 – 0.231)	0.156 (0.11)	–

Nota. Se aplicaron modelos de regresión lineal simple y múltiple. B: coeficiente no estandarizado; β: coeficiente estandarizado; IC: intervalo de confianza. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 12 *Análisis de regresión lineal (simple y múltiple) para evaluar la asociación entre niveles de log-níquel y tamaño nodular tiroideo, ajustado por variables sociodemográficas y de exposición*

Todos (n = 384)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	-0.060 (-0.047 – 0.035)	-0.025 (0.76)	0.001
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Area exposición	-0.336 (-0.627 – -0.045)	-0.223 (0.024)*	0.117 (0.002)*
Sexo	0.210 (-0.356 – 0.777)	0.058 (0.47)	–
Edad	0.005 (-0.004 – 0.013)	0.091 (0.26)	–
Log Ni	-0.012 (-0.052 – 0.027)	-0.048 (0.54)	–
Log Pb	0.113 (-0.056 – 0.283)	0.128 (0.19)	–
Eutiroideos (n = 197)	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple			
Log Ni	-0.050 (-0.110 – 0.010)	-0.195 (0.10)	0.038
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Area exposición	-0.146 (-0.579 – 0.287)	-0.102 (0.51)	0.164 (0.033)*
Sexo	0.513 (-0.861 – 1.886)	0.085 (0.46)	–
Edad	0.006 (-0.006 – 0.018)	0.112 (0.33)	–
Log Ni	-0.023 (-0.085 – 0.040)	-0.087 (0.47)	–
Log Pb	0.241 (-0.008 – 0.491)	0.283 (0.057)	–

Nota. Se aplicaron modelos de regresión lineal simple y múltiple. B: coeficiente no estandarizado; β: coeficiente estandarizado; IC: intervalo de confianza. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 13 *Comparación de parámetros tiroideos, marcadores autoinmunes y características ecográficas según niveles de exposición a níquel (alto vs bajo), en la población total y estratificada por estado tiroideo*

Todos (n = 384)	**Niquel alto (n = 119)**	**Niquel bajo (n = 265)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	28 (23.5)	50 (18.9)	1.34 (0.79–2.27)	0.56
0.45 - 4.5 mUI/L	83 (69.7)	198 (74.7)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	8 (6.7)	17 (6.4)	1.12 (0.47–2.70)	–
FT4, n (%)				
< 0.9 ug/dL	35 (29.4)	92 (34.7)	0.77 (0.48–1.24)	0.39
0.9 - 1.7 ug/dL	84 (70.6)	171 (64.5)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	–	2 (0.8)	–	–
Anti-TPO, n (%)				
≥ 35 U/mL	31 (26.1)	52 (19.6)	1.44 (0.87–2.40)	0.16
< 35 U/mL	88 (73.9)	213 (80.4)	Ref.	–
Anti-Tg, n (%)				
≥ 40 U/mL	12 (10.1)	17 (6.4)	1.63 (0.76–3.54)	0.21
< 40 U/mL	107(89.9)	248 (93.6)	Ref.	–
TSH (mediana, RIC)	2.31 (1.36–4.28)	2.16 (1.34–3.82)	–	0.59
FT4 (mediana, RIC)	0.98 (0.88–1.10)	0.96 (0.86–1.06)	–	0.20
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	5.78 (4.11–7.93)	5.49 (4.21–7.53)	–	0.54
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.80 (0.59–1.70)	0.60 (0.30–0.90)	–	0.07
Eutiroideos (n = 197)	**Niquel alto (n = 57)**	**Niquel bajo (n = 140)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	11 (19.3)	25 (17.9)	1.04 (0.47–2.29)	0.36
0.45 - 4.5 mUI/L	46 (80.7)	109 (77.9)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	–	6 (4.3)	–	–
FT4, n (%)				
< 0.9 ug/dL	17 (29.8)	61 (43.6)	0.54 (0.28–1.05)	0.11
0.9 - 1.7 ug/dL	40 (70.2)	78 (55.7)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	–	1 (0.7)	–	–

TSH (mediana, RIC)	2.47 (1.42–3.86)	2.31 (1.38–3.62	–	0.55
FT4 (mediana, RIC)	0.97 (0.89–1.09)	0.92 (0.84–1.01)	–	0.03*
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	6.60 (4.78–8.109	5.9 (4.80–8.03)	–	0.50
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.4 (0.30–0.62)	0.60 (0.30–1.00)	–	0.04*

Datos expresados como n (%), mediana (RIC 25-75%). OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RIC: rango intercuartílico. U: prueba de Mann-Whitney. *p < 0.05; **p < 0.01

Tabla 14 *Distribución y comparación de niveles de níquel sérico según región geográfica (Costa vs Sierra), en la población total y estratificada por estado tiroideo*

Todos (n = 384)	**Costa (n = 130)**	**Sierra (n = 254)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)				
≥ 2 ug/L	27 (20.8)	92 (36.2)	0.46 (0.28–0.76)*	0.002*
< 2 ug/L	103 (79.2)	162 (63.8)	Ref.	–
SNi (x±DE)	1.6±3.2	3.9±22.3	–	–
SNi (mediana, RIC)	0.58 (0.10–1.60)	1.20 (0.13–2.73)	–	0.014*
Eutiroideos (n = 197)	**Costa (n = 70)**	**Sierra (n = 127)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, **n (%)**				
≥ 2 ug/L	10 (14.3)	47 (37.0)	0.28 (0.13–0.61)	<0.001**
< 2 ug/L	60 (85.7)	80 (63.0)	Ref.	–
SNi (x±DE)	1.5±3.7	5.9±31.4	–	–
SNi (mediana, RIC)	0.41 (0.002–1.29)	1.31 (0.56–3.17)	–	<0.001**
Hipotiroideos (n = 187)	**Costa (n = 60)**	**Sierra (n = 127)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)				
≥ 2 ug/L	17 (28.3)	45 (35.4)	0.72 (0.37–1.41)	0.34
< 2 ug/L	47 (71.7)	82 (64.6)	Ref.	–
SNi (x±DE)	1.8±2.5	1.8±2.9	–	–
SNi (mediana, RIC)	0.92 (0.25–2.30)	0.84 (0.002–2.70)	–	0.31

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar o mediana (RIC 25-75%) OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RIC: rango intercuartílico. U: prueba de Mann-Whitney. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 15 *Distribución y comparación de niveles de níquel sérico según región geográfica (Costa vs Sierra), en la población total y estratificada por estado tiroideo*

Todos (n = 384)	**Costa (n = 130)**	**Sierra (n = 254)**	**OR (CI 95%)**	**valor p**
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	20 (15.4)	58 (22.8)	0.70 (0.44–1.10)	0.15
0.45 - 4.5 mUI/L	99 (76.2)	182 (71.7)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	11 (8.5)	14 (5.5)	1.40 (0.66–2.98)	–
FT4, **n (%)**				
< 0.9 ug/dL	47 (36.2)	80 (31.5)	1.18 (0.88–1.57)	0.07
0.9 - 1.7 ug/dL	81 (62.3)	174 (68.5)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	2 (1.5)	–	–	–
TSH (mediana, RIC)	1.96 (1.15–3.632)	2.47 (1.53–4.06)	–	<0.001**
FT4 (mediana, RIC)	0.95 (0.85–1.04)	0.97 (0.87–1.08)	–	0.31
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	6.35 (4.20–11.5)	5.36 (4.20–7.23)	–	0.03*
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.72 (0.49–1.40)	0.50 (0.30–0.80)	–	<0.001**
Eutiroideos (n = 197)	**Costa (n = 70)**	**Sierra (n = 127)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	6 (8.6)	30 (23.6)	0.38 (0.17–0.86)*	9.02 (0.009)
0.45 - 4.5 mUI/L	60 (85.7)	95 (74.8)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	4 (5.7)	2 (1.6)	3.03 (0.57–16.1)	–
FT4, n (%)				
< 0.9 ug/dL	28 (40.0)	50 (39.4)	1.03 (0.72–1.47)	1.75 (0.50)
0.9 - 1.7 ug/dL	41 (58.6)	77 (60.6)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	1 (1.4)	–	–	–
Diagnóstico funcional, n (%)				
Hipotiroidismo				
Clínico	2 (2.9)	17 (13.4)	0.25 (0.06–1.03)	0.04*
Subclínico	4 (5.7)	13 (10.2)	0.59 (0.21–1.69)	–
Central	26 (37.1)	33 (26.0)	1.23 (0.82–1.83)	–
Hipertiroidismo				

Clínico	1 (1.4)	–	–	–
Subclínico	2 (2.9)	2 (1.6)	1.73 (0.25–11.77)	–
Normal	35 (50.0)	62 (48.8)	Ref.	–
TSH (mediana, RIC)	1.58 (1.04–2.53)	2.66 (1.74-2.53)	–	<0.001**
FT4 (mediana, RIC)	0.93 (0.84–1.00)	0.93 (0.86–1.03)	–	0.43
Volumen Tiroideo (cm3) (mediana, RIC)	6.60 (4.86–10.76)	5.90 (4.76–7.38)		0.10
Tamaño nodular (cm) (mediana, RIC)	0.70 (0.40–1.10)	0.40 (0.30–0.70)	–	<0.001**

Nota. Los valores se expresan como n (%) o mediana (RIC 25-75%). Se utilizó Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 16 *Características sociodemográficas y de exposición de la población según ciudad de residencia (Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito)*

Todos (n = 330)	**Esmeraldas (n = 130)**	**DMQ (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Sexo				
Femenino	128 (98.5)	178(89)	7.91(1.83–34.2)*	0.002*
Masculino	2 (1.5)	22 (11)	Ref.	–
Edad (años) (mediana, RIC)	52 (40.0–60.0)	52 (39.0–58.0)	–	0.41
Tiempo de exposición (años) (mediana, RIC)	39 (23.8–53.0)	33 (22.0–47.0)	–	0.037*
Eutiroideos (n = 170)	**Esmeraldas (n = 70)**	**DMQ (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Sexo				
Femenino	69 (98.6)	89 (89.0)	8.53 (1.08–67.7)*	0.016*
Masculino	1 (1.4)	11 (11.0)	Ref.	–
Edad (años) (mediana, RIC)	49.5 (39.8–59.3)	49.5 (37.3–58.0)	–	0.62
Tiempo de exposición (años) (mediana, RIC)	39.5 (22.0–51.3)	34 (21.0–46.0)	–	0.21
Hipotiroideos (n = 160)	**Esmeraldas (n = 60)**	**DMQ (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
Sexo				
Femenino	59 (98.3)	89 (89.0)	7.29 (0.92–58.0)*	0.032*
Masculino	1 (1.7)	11 (11.0)	Ref.	–
Edad (años) (mediana, RIC)	54 (41.5–60.0)	53 (42.3–58.8)	–	0.34
Tiempo de exposición (años) (mediana, RIC)	38 (26.3–56.8)	33 (22.0–47.8)	–	0.06

Nota. Los datos se presentan como n (%) para variables categóricas y mediana (RIC 25-75%) para variables cuantitativas. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza del 95%. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 17 *Niveles séricos de níquel, plomo y parámetros de función tiroidea según ciudad de residencia. Comparación Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito.*

Todos (n = 330)	**Esmeraldas (n = 130)**	**DMQ (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)				
≥ 2 ug/L	27 (20.8)	66 (33.0)	0.53 (0.32–0.89)*	0.016*
< 2 ug/L	103 (79.2)	134 (67.0)	Ref.	–
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	20 (15.4)	42 (21.0)	0.77 (0.47–1.24)	0.13
0.45 - 4.5 mUI/L	99 (76.2)	150 (75.0)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	11 (8.5)	8 (4.0)	1.98 (0.82–4.75)	–
FT4, **n (%)**				
< 0.9 ug/dL	47 (36.2)	59 (29.5)	1.24 (0.91–1.70)	0.07
0.9 - 1.7 ug/dL	81 (62.3)	141 (70.5)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	2 (1.5)	0 (0.0)	–	–
Eutiroideos (n = 170)	**Esmeraldas (n = 70)**	**DMQ (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)				
≥ 2 ug/L	10 (14.3)	41 (41.0)	0.24 (0.11–0.52)*	<0.001**
< 2 ug/L	60 (85.7)	59 (59.0)	Ref.	–
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	6 (8.6)	21 (21.0)	0.42 (0.18–0.99)	0.044*
0.45 - 4.5 mUI/L	60 (85.7)	77 (77.0)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	4 (5.7)	2 (2.0)	2.47(0.47–13.1)	–
FT4, **n (%)**				
< 0.9 ug/dL	28 (40.0)	33 (33.0)	0.65 (0.32–1.34)	0.25
0.9 - 1.7 ug/dL	41 (58.6)	67(67.0)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	1 (1.4)	0 (0.0)	–	–
Diagnóstico funcional, n (%)				
Hipotiroidismo				
Clínico	2 (2.9)	10 (10.0)	0.35 (0.08–1.49)	0.09
Subclínico	4 (5.7)	11 (11.0)	0.61 (0.21–1.77)	–
Central	26 (37.1)	23 (23.0)	1.43 (0.91–2.24)	–
Hipertiroidismo				
Clínico	1 (1.4)	0 (0.0)	–	–
Subclínico	2 (2.9)	2 (2.0)	1.51 (0.22–10.3)	–
Normal	35 (50.0)	54 (54.0)	Ref.	–
Hipotiroideos (n = 160)	**Esmeraldas (n = 60)**	**DMQ (n = 100)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)				
≥ 2 ug/L	17 (28.3)	25 (25.0)	1.18 (0.58–2.44)	0.64
< 2 ug/L	43 (71.7)	75 (75.0)	Ref.	–

Nota. Análisis estratificado en eutiroideos e hipotiroideos. Se calcularon OR con IC del 95%. Se utilizó prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según el tamaño de las frecuencias. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 18 *Niveles séricos de níquel, plomo y parámetros de función tiroidea según ciudad de residencia. Comparación Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito.*

Todos (n = 330)	**Esmeraldas (n = 130)**	**DMQ (n = 200)**	**valor p**
SNi (mediana, RIC)	0.58 (0.10–1.57)	0.96 (0.002–2.68)	0.25
SPb (mediana, RIC)	5.56 (3.06–9.82)	2.46 (1.53–3.65)	<0.001**
TSH (**mediana, RIC)**	1.65 (1.05–2.89)	2.47 (1.53–4.06)	<0.001**
FT4 (**mediana, RIC)**	0.95 (0.85–1.04)	0.98 (0.88–1.08)	0.22
Eutiroideos (n = 170)	**Esmeraldas (n = 70)**	**DMQ (n = 100)**	**valor p**
SNi (mediana, RIC)	0.41 (0.002–1.29)	1.38 (0.50–3.78)	<0.001**
SPb (mediana, RIC)	7.44 (4.32–10.51)	2.65 (1.63–3.96)	<0.001**
TSH (**mediana, RIC)**	1.59 (1.04–2.53)	2.56 (1.62–4.05)	<0.001**
FT4 (**mediana, RIC)**	0.93 (0.84–1.00)	0.95 (0.87–1.06)	0.14
Hipotiroideos (n = 160)	**Esmeraldas (n = 60)**	**DMQ (n = 100)**	**valor p**
SNi (mediana, RIC)	0.92 (0.25–2.30)	0.25 (0.002–1.6)	0.007**
SPb (mediana, RIC)	4.07 (2.76–8.53)	2.30 (1.39–3.42)	<0.001**

Nota. Los valores se presentan como mediana (RIC 25-75%). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar medianas entre grupos. RIC: rango intercuartílico. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 19 *Modelos de regresión lineal simple y múltiple para Log-TSH y Log-FT4. Comparación Esmeraldas vs. Distrito Metropolitano de Quito.*

	TSH			FT4		
Todos	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple						
Log Ni	0.028 (-0.009 – 0.064)	0.081 (0.14)	0.007	-0.002 (-0.008 – 0.005)	-0.025 (0.65)	0.001
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni		0.069 (0.21)	0.040 (0.01)*		-0.020 (0.72)	0.007 (0.71)
Log Pb	-0.032 (-0.175 – 0.111)	-0.024 (0.66)	–	-0.010 (-0.036 – 0.016)	-0.40 (0.47)	–
Sexo	0.710 (0,265 – 1.155)	0.171 (0.002)**	–	-0.043 (-0.125 – 0.038)	-0.058 (0.30)	–
Edad	0.005 (-0.003 – 0.012)	0.066 (0.23)	–	0.000 (-0.001 – 0.002)	0.027 (0.63)	–
Eutiroideos	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple						
Log Ni	0.050 (0.003 – 0.097)	0.158 (0.039)*	0.025	0.002 (-0.006 – 0.009)	0.031 (0.69)	0.001
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni		0.152 (0.042)*	0.112 (<0.001)**		0.020 (0.80)	0.016 (0.60)
Log Pb	-0.165 (-0.239 – -0.001)	-0.146 (0.048)*	–	0.009 (-0.018 – 0.037)	0.052 (0.50)	–
Sexo	0.617 (0.084 – 1.149)	0.169 (0.023)*	–	0.039 (-0.051 – 0.128)	0.066 (0.39)	–
Edad	0.013 (0.003 – 0.022)	0.193 (0.01)*	–	-0.001 (-0.003 – 0.001)	-0.089 (0.25)	–
Hipotiroideos	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple						
Log Ni	0.012 (-0.046 – 0.070)	0.033 (0.68)	0.001	-0.002 (-0.013 – 0.009)	-0.034 (0.67)	0.001
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni		0.020 (0.80)*	0.043 (0.144)		-0.033 (0.68)	0.040 (0.18)
Log Pb	0.177 (-0.071 – 0.425)	0.112 (0.16)	–	-0.025 (-0.072 – 0.022)	-0.084 (0.29)	–
Sexo	0.727 (0.012 – 1.443)	0.159 (0.046)*	–	-0.124 (-0.260 – 0.012)	-0.142 (0.07)	–
Edad	-0.003 (-0.015 – 0.010)	-0.036 (0.652)	–	0.001 (-0.001 – 0.004)	0.096 (0.23)	–

Nota. Modelos de regresión lineal con TSH y FT4 como variables dependientes. Se presentan coeficientes no estandarizados (B), coeficientes estandarizados (β), intervalos de confianza del 95% y valores p. Los modelos multivariados fueron ajustados por edad, sexo y niveles de plomo (Pb). R^2: coeficiente de determinación. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 20 *Características clínicas, bioquímicas y de exposición según ciudad de residencia. Comparación La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano de Quito.*

Todos (n = 254)	La Victoria de Pujilí (n = 54)	DMQ (n = 200)	OR (IC 95%)	valor p
Sexo				
Femenino	46 (85.2)	178(89)	0.71 (0.30–1.70)	0.44
Masculino	8(14.8)	22 (11)	Ref.	–
Edad (años) (mediana, RIC)	57 (49.8–66.5)	52 (39.0–58.0)	–	<0.001**
Tiempo de exposición (años) (mediana, RIC)	50 (30.0–63.3)	33 (22.0–47.0)	–	<0.001**
Todos (n = 254)	**La Victoria de Pujilí (n = 54)**	**DMQ (n = 200)**	**OR (IC 95%)**	**valor p**
SNi, n (%)				
≥ 2 ug/L	26 (48.1)	66 (33.0)	1.89 (1.03–3.47)*	0.04*
< 2 ug/L	28 (51.9)	134 (67.0)	Ref.	–
TSH, n (%)				
> 4.5 mUI/L	16 (29.6)	42 (21.0)	1.52 (0.94–2.47)	0.03*
0.45 - 4.5 mUI/L	32 (59.3)	150 (75.0)	Ref.	–
< 0.45 mUI/L	6 (11.1)	8 (4.0)	3.12 (1.15–8.46)*	–
FT4, **n (%)**				
< 0.9 ug/dL	21 (38.9)	59 (29.5)	1.52 (0.81–2.84)	0.19
0.9 - 1.7 ug/dL	33 (66.1)	141 (70.5)	Ref.	–
> 1.7 ug/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Todos (n = 254)	**La Victoria de Pujilí (n = 54)**	**DMQ (n = 200)**	**valor p**	
SNi (mediana, RIC)	1.90 (0.86–2.93)	0.96 (0.002–2.68)	0.002*	
SPb (mediana, RIC)	5.58 (3.44–10.13)	2.46 (1.53–3.65)	<0.001**	
TSH (**mediana, RIC)**	3.09 (1.44–5.41)	2.47 (1.53–4.06)	0.36	
FT4 (**mediana, RIC)**	0.95 (0.84–1.08)	0.98 (0.88–1.08)	0.32	

Nota. Los datos se presentan como n (%) para variables categóricas y mediana (RIC) para variables continuas. Se calcularon odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para variables categóricas, utilizando como referencia (Ref.) la categoría de menor riesgo o fisiológicamente normal. Para la comparación de medianas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, y para variables categóricas la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera. SNi: níquel sérico; SPb: plomo sérico; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FT4: tiroxina libre; RIC: rango intercuartílico. *p < 0.05; **p < 0.01.

Tabla 21 *Modelos de regresión lineal simple y múltiple para Log-TSH y Log-FT4. Comparación La Victoria de Pujilí vs. Distrito Metropolitano de Quito*

	TSH			FT4		
Todos	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple						
Log Ni	-0.003 (-0.044 – 0.038)	-0.009 (0.88)	0.000	0.000 (-0.006 – 0.006)	-0.003 (0.97)	0.000
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni	-0.010 (-0.050 – 0.031)	-0.029 (0.64)	0.035 (0.06)	0.000 (-0.007– 0.006)	-0.007 (0.91)	0.013 (0.50)
Log Pb	0.027 (-0.133– 0.188)	0.021 (0.74)	–	0.016 (-0.008 – 0.041)	0.084 (0.19)	–
Sexo	0.527 (0,137 – 0.917)	0.167 (0.008)**	–	-0.038 (-0.098 – 0.021)	-0.081 (0.20)	–
Edad	0.004 (-0.004 – 0.013)	0.066 (0.30)	–	0.000 (-0.002 – 0.001)	-0.037 (0.56)	–
Eutiroideos	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple						
Log Ni	0.005 (-0.038 – 0.047)	0.019 (0.83)	0.000	0.003 (-0.006 – 0.012)	0.066 (0.46)	0.004
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni	0.004 (-0.036 – 0.045)	0.018 (0.83)	0.102 (0.01)*	0.003 (-0.006 – 0.012)	0.055 (0.53)	0.052 (0.16)
Log Pb	0.026 (-0.112 – 0.164)	0.033 (0.71)	–	0.016 (-0.015 – 0.046)	0.092 (0.31)	–
Sexo	0.024 (0.035– 0.682)	0.190 (0.03)*	–	0.015 (-0.057 – 0.086)	0.036 (0.69)	–
Edad	0.009 (0.003 – 0.016)	0.236 (0.007)**	–	-0.002 (-0.003 – 0.000)	-0.207 (0.02)*	–
Hipotiroideos	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2**
Simple						
Log Ni	-0.031 (-0.098 – 0.036)	-0.082 (0.36)	0.007	0.003 (-0.006 – 0.011)	0.060 (0.51)	0.004
Múltiple	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**	**B (IC)**	**β (Beta) (valor p)**	**R2 (valor p)**
Log Ni	-0.041 (-0.111 – 0.028)	-0.110 (0.24)	0.041 (0.27)	0.002 (-0.007 – 0.011)	0.047 (0.61)	0.047 (0.20)
Log Pb	0.021 (-0.261 – 0.303)	0.014 (0.88)	–	0.019(-0.017 – 0.056)	0.097 (0.29)	–
Sexo	0.722 (0.016– 1.428)	0.182 (0.045)*	–	-0.095 (-0.186 – -0.005)	-0.187 (0.039)*	–
Edad	0.002 (-0.013 – 0.017)	0.027 (0.77)	–	0.001 (-0.001 – 0.003)	0.057 (0.53)	–

Nota. Se presentan coeficientes de regresión no estandarizados (B) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y coeficientes estandarizados (β) con sus valores p. Los modelos múltiples fueron ajustados por edad, sexo y niveles séricos de plomo (Pb). R^2: coeficiente de determinación del modelo; en modelos múltiples se reporta R^2 global con su valor p. Log Ni: logaritmo natural del níquel sérico; Log Pb: logaritmo natural del plomo sérico; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FT4: tiroxina libre. *p < 0.05; **p < 0.01.