



## Trabajo Original

Epidemiología y dietética

### Síntomas depresivos en una muestra de mujeres con hipotiroidismo subclínico y su relación con los cloratos del agua del grifo

*Depressive symptoms in a sample of women with subclinical hypothyroidism and their relationship to chlorates in tap water*

María-Reyes Pérez-Fernández<sup>1</sup>, Ismael Martínez Ledesma<sup>2</sup>, María-Milagros Fernández Varela<sup>1</sup>, Natalia Fariñas Valiña<sup>1</sup>, Natalia Calvo Ayuso<sup>3</sup>, Juan-Imeldo Rodríguez Garrido<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Escuela Universitaria de Enfermería. Servicio Gallego de Salud. Ourense. <sup>2</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo. Cooperativas Lácteas Unidas. A Coruña. <sup>3</sup>Facultad de Enfermería, Campus de Ponferrada. Universidad de León. Ponferrada, León

### Resumen

**Introducción:** en el hipotiroidismo subclínico pueden aparecer síntomas depresivos y su presencia suele facilitar la instauración de un tratamiento de reemplazo; sin embargo, estudios recientes no han encontrado una asociación entre ambos. Por otra parte, la función tiroidea puede verse afectada por disruptores endocrinos y, algunos de ellos, como los cloratos, pueden encontrarse en el agua que bebemos.

**Objetivos:** conocer si el tipo de consumo de agua puede influir en la aparición de síntomas depresivos en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

**Métodos:** participaron 96 mujeres con hipotiroidismo subclínico, sin tratamiento tiroideo, de un área de salud de España. Estudiamos, entre otras variables, la presencia de síntomas depresivos, el tipo de consumo de agua (grifo/embotellada o manantial) y el nivel de cloratos en el agua del grifo.

**Resultados:** el 41,7 % (40) de las mujeres presentaban síntomas depresivos y estos se relacionaban con el consumo de agua del grifo ( $p = 0,001$ ), resultando este un predictor confiable (OR: 27,79;  $p = 0,007$ ). El nivel de cloratos en el agua del grifo era de 250  $\mu\text{g/L}$ , valor situado en el límite máximo permitido por la ley.

**Conclusiones:** en mujeres con hipotiroidismo subclínico, la exposición crónica a cloratos en el agua, en niveles autorizados por la ley, podría favorecer la inhibición del transporte de yodo y la aparición de síntomas depresivos. Sería interesante comprobar esta hipótesis, así como su posible efecto sobre otros perfiles poblacionales.

#### Palabras clave:

Hipotiroidismo. Depresión.  
Cloratos. Dosis bajas.  
Mujer. Disruptores  
endocrinos.

Recibido: 05/09/2023 • Aceptado: 29/12/2023

*Contribuciones:* MRPF: diseño, metodología, análisis, redacción. IML MMFV, NFV, NCA, JIRG: investigación y revisión.

*Conflicto de intereses:* los autores no tienen conflictos de intereses que declarar relevantes para el contenido de este artículo.

*Aprobación ética:* este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. La aprobación fue concedida por el Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra, Vigo y Ourense (Nº de Registro 2021/237). Ensayos clínicos NCT05019118.

*Inteligencia artificial:* los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Pérez-Fernández MR, Martínez Ledesma I, Fernández Varela MM, Fariñas Valiña N, Calvo Ayuso N, Rodríguez Garrido JI. Síntomas depresivos en una muestra de mujeres con hipotiroidismo subclínico y su relación con los cloratos del agua del grifo. *Nutr Hosp* 2024;41(2):439-446  
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04919>

#### Correspondencia:

María-Reyes Pérez-Fernández. Escola Universitaria de Enfermería. Servicio Gallego de Salud. Pasaje Camino Miramón, 6. 32005 Ourense  
e-mail: [María.Reyes.Perez.Fernandez@sergas.es](mailto:María.Reyes.Perez.Fernandez@sergas.es)

## Abstract

**Introduction:** depressive symptoms may develop in subclinical hypothyroidism and their presence usually facilitates recognition and the establishment of replacement treatment; however, recent studies have found no association between the two. Besides, thyroid function can be affected by endocrine disruptors and some of them, such as chlorates, can be found in the water we drink.

**Objectives:** to know if the type of water consumed may influence the development of depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism.

**Methods:** 96 women with subclinical hypothyroidism, without thyroid treatment, were enrolled. We studied, among other variables, the presence of depressive symptoms, type of water consumption (tap, bottled or spring) and the level of chlorates in the tap water.

**Results:** 41.7 % (40) of women presented depressive symptoms and these were related to the consumption of tap water ( $p = 0.001$ ), resulting in a reliable predictor (OR, 27.79;  $p = 0.007$ ). Chlorate level in the tap water was 250 µg/L, a value within the maximum limit allowed by law.

**Conclusions:** chronic exposure to chlorates in water, in women with subclinical hypothyroidism, at levels authorized by law, could favor the inhibition of iodine transport and the appearance of depressive symptoms. It would be interesting to test this hypothesis as well as its possible effect on other population profiles.

### Keywords:

Hypothyroidism.  
Depression. Chlorates. Low dose. Woman. Endocrine disruptors.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HTS) se caracteriza por niveles séricos de tirotrópina (TSH) por encima del rango de referencia y concentraciones de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) dentro del rango de normalidad (1). Su prevalencia se sitúa entre el 5 y el 16 % de la población adulta (2) y, aunque es un problema de salud que suele ser progresivo, también puede ser reversible, especialmente cuando las concentraciones de TSH son inferiores a 10 mU/L (3). Factores como ser mujer, la edad, una TSH superior a 10, vivir en territorios con déficit de yodo y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) se asocian con un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo manifiesto (2). Por otra parte, sus síntomas no suelen ser específicos, aunque en ocasiones sí puede observarse una afectación de la calidad de vida o de la memoria junto con la aparición de ansiedad y síntomas depresivos (1).

En esta línea, se ha asociado la depresión con las alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, existiendo una correlación positiva en las personas diagnosticadas de hipotiroidismo (4), cuestión que ha propiciado la prescripción de tratamientos antidepressivos en este grupo de pacientes, ampliándose a los afectados por HTS (5). No obstante, en estos últimos, la prescripción de antidepressivos debería tomarse con cautela (6), dado que la relación con los síntomas depresivos no está bien establecida (7).

Por otra parte, existe numerosa evidencia de la interferencia que pueden causar sobre el metabolismo tiroideo algunas sustancias químicas específicas presentes en el medio ambiente, generando efectos adversos a nivel poblacional (8). Estas sustancias, que pueden estar presentes en algunos alimentos y bebidas, reciben el nombre de disruptores endocrinos químicos y se definen como un grupo de compuestos o una mezcla de sustancias químicas exógenas, naturales o artificiales, que interfieren con la red hormonal o provocan daño en las células endocrinas (9). Aunque algunas de estas sustancias se excretan con facilidad, su presencia en el entorno (agua, aire, alimentos, utensilios) es frecuente y, en muchos casos, la exposición a ellas es diaria (8). Uno de estos disruptores, el ion clorato, que es producido principalmente por la industria química pero que también se genera como subproducto de la desinfección del agua potable

cuando esta se realiza con cloro o cloramina, posee un mecanismo de acción que afecta directamente a la función tiroidea, inhibiendo el transporte de yoduro y reduciendo su disponibilidad para la síntesis de hormonas tiroideas (10). A este respecto, la legislación española ha establecido criterios técnico-sanitarios de calidad del agua de consumo, limitando el nivel máximo de cloratos en el agua potable (11); no obstante, estos límites pueden no resultar suficientes para determinados grupos de población. Por ello sería de interés estudiar la posible asociación entre el consumo de agua potable y la disfunción tiroidea. No obstante, al ser los parámetros de alteración del tiroideo limitados, podría estudiarse esta asociación con alguno de los posibles síntomas de su disfunción, como, por ejemplo, los síntomas depresivos.

Por este motivo, con este estudio queremos conocer si, en una muestra de mujeres con hipotiroidismo subclínico, la presencia de síntomas depresivos puede asociarse al consumo de agua del grifo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal, realizado en el ámbito de la atención primaria, que contó con la aprobación del Comité de Ética de Pontevedra, Vigo y Ourense (N.º Registro 2021/237), y que es el resultado de la primera fase de un estudio más amplio, un ensayo clínico para evaluar la eficacia de una intervención nutricional con lácteos enriquecidos con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI  $\Omega$ -3), en mujeres con HTS.

El periodo de estudio abarcó desde septiembre de 2021 hasta febrero de 2022, y en él se incluyeron 97 mujeres con HTS pertenecientes a una misma área sanitaria. Todas las mujeres fueron captadas de modo oportunista en las consultas médicas y de enfermería, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Una vez firmado el consentimiento informado, se tomaron los datos epidemiológicos, antropométricos y bioquímicos.

Como criterios de inclusión, se contemplaron las mujeres de edades comprendidas entre los 40 y 65 años, con capacidad de consentir, que tomaran habitualmente lácteos y que tuviesen diagnóstico de HTS con niveles de TSH entre 4 y 10 mU/L,

valores de T3 libre y T4 libre normales, y sin tratamiento previo o actual con levotiroxina. Para la exclusión, bastaba con cumplir uno de los siguientes criterios: cirugía de tiroides o recepción de yodo radiactivo en un periodo anterior de 12 meses; antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o trombosis; diagnóstico establecido o sospecha clínica de insuficiencia renal o hepática; infecciones crónicas; enfermedades hematológicas; diabetes; tratamientos con fármacos que afecten a la función tiroidea; tratamiento con terapia hormonal sustitutiva; hospitalización por una enfermedad grave o una cirugía electiva en las cuatro semanas anteriores; mujeres que estuvieran amamantando; mujeres embarazadas o que planearan quedarse embarazadas; consumo de suplementos alimenticios de tipo AGPI  $\Omega$ -3; intolerancia y/o alergia a la lactosa y/o a las proteínas de la leche de vaca; cualquier patología que requiriese un control estrecho de la misma o desaconsejase la participación, o con imposibilidad de desplazarse de forma autónoma; residencia habitual fuera de la zona de influencia del estudio; participación en estudios experimentales; que no firmasen el consentimiento informado.

Las variables recogidas fueron: Datos epidemiológicos: edad, tipo de agua de consumo (pozo, manantial, embotellada, grifo), tratamiento con antidepresivos (no/sí) y/o ansiolíticos (no/sí). Datos antropométricos: peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Datos analíticos: valores de TSH, T3, T4, anticuerpos ATPO y antitiroglobulina (si uno o ambos resultaban positivos, se consideró que los anticuerpos antitiroideos eran positivos). La TSH, T4 y T3 se determinaron mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente (valores normales: 0,34 a 5,35  $\mu$ UI/mL; 0,65 a 1,56 ng/dL y 2,2 a 4,4 pg/mL, respectivamente); los anticuerpos ATPO y antitiroglobulina se determinaron por electroquimioluminiscencia (negativos < 9 UI/ml y < 4 UI/ml, respectivamente).

Las variables referentes a la sintomatología tiroidea se plantearon si se daban en condiciones inusuales (no/sí): frío, cansancio, tristeza, mialgias, deterioro cognitivo leve (pérdidas de memoria), aumento de peso y caída del cabello. Medimos la situación de ansiedad y depresión con la escala de ansiedad y depresión de Goldberg, que consta de dos subescalas, una de ansiedad y otra de depresión, con una puntuación independiente para cada una de ellas (9 ítems cada una), y cuyas respuestas dicotómicas (no/sí) otorgan un punto a cada respuesta afirmativa. El punto de corte para la subescala de ansiedad es > 4, y para la de depresión > 2 (12). Medimos también la calidad de vida relacionada con la salud con el cuestionario SF12, versión corta del cuestionario SF36 (12 preguntas), que permite calcular dos puntuaciones, el componente sumario físico (CSF) y el componente sumario mental (CSM), estando los valores de referencia situados en torno a los 50 puntos (13). Por último, medimos la presencia de insomnio y el grado de malestar causado por este síntoma, con el Índice de Gravedad del Insomnio (ISI): escala de 7 preguntas con posible puntuación de 0 a 4 cada una, siendo el resultado total de entre 0 y 28 puntos. Para su interpretación se considera: sueño normal, de 0 a 7 puntos; insomnio subclínico, de 8 a 14; insomnio moderado, de 15 a 21; e insomnio grave, de 22 a 28 (14). Para este estudio, hemos recodificado el resultado en dos variables: 0-14 sin insomnio, y 15-28 con insomnio.

En un laboratorio independiente, se analizó (15) el nivel de cloratos del agua procedente de las dos potabilizadoras que abastecen la ciudad. Las muestras se tomaron en botellas opacas de 2 L, el mismo día y en dos domicilios donde no había filtros ni sistemas de ósmosis inversa, conservándose a una temperatura de 5 °C (16). Tanto los dos domicilios como los edificios que los albergaban habían renovado las canalizaciones del agua en los últimos tres años. En la Unión Europea, la concentración tolerable de cloratos en el agua potable está establecida en 250  $\mu$ g/L (17), la misma cifra que establece el Real Decreto (3/2023) para España (11).

El cálculo del tamaño muestral se realizó con un nivel de confianza esperado del 95 % y con una potencia del 90 % para detectar diferencias estadísticamente significativas en el nivel de selenio entre ambos grupos, después de la intervención, y que estas se situasen en torno al 35 %. Para ello era necesario incluir 40 mujeres en cada grupo. Debido a los posibles abandonos o pérdidas durante el seguimiento, se decidió aumentar la muestra en un 18 %, quedando esta constituida finalmente por 98 mujeres.

Los datos se han expresado mediante medias y desviación estándar (DE), o con frecuencias y porcentajes. Si no seguían una distribución normal, como mediana e intervalo intercuartílico. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante los estadísticos t de Student para datos independientes, chi cuadrado y U de Mann-Whitney. Se hicieron análisis de regresión logística (método introducir), siendo los intervalos de confianza (IC) de las *odds ratio* (OR) del 95 %. Para mejorar el ajuste del modelo se incluyeron variables confusoras reconocidas como posibles predictoras, como la edad y el IMC.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS (versión 15; Armonk, New York, EE. UU.) y el nivel de significación se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Aceptaron participar en el estudio 97 mujeres con hipotiroidismo subclínico, de las cuales una decidió abandonar antes de realizar la analítica. Las 96 mujeres restantes tenían una mediana de edad de 53 años (intervalo intercuartílico, 46-60) con un IMC de  $28,5 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>; consumían agua directamente del grifo, 32 (33,3 %); estaban en tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos o ambos, 31 (32 %); y presentaban, según la escala Goldberg, estado depresivo, 40 (41,7 %) y ansiedad, 44 (45,9 %). Respecto a los datos analíticos, la media de TSH era de  $5,3 \pm 0,9$ , y 39 (40,6 %) manifestaban positividad de uno o ambos anticuerpos antitiroideos (Tabla I).

Se compararon distintos parámetros clínicos y analíticos en función de si presentaban estado depresivo, observándose diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables: trastornos del sueño ( $p = 0,001$ ), en ambas dimensiones del cuestionario de calidad de vida SF12: CSF ( $p = 0,012$ ) y CSM ( $p < 0,001$ ), en el tipo de agua que consumían ( $p = 0,001$ ) y en todos los síntomas de hipotiroidismo, exceptuando la pérdida de cabello (Tabla I).

**Tabla I.** Descripción global de la muestra y comparación en función del estado depresivo

Variables	Total de casos (n = 96)	Sin estado depresivo n <sub>1</sub> = 56	Estado depresivo n <sub>2</sub> = 40	p valor
Edad (mediana, I, años)	53 (46-60)	52,5 (46-60)	53,7 (46-60)	NS
Peso (media ± DE, kg)	72,2 ± 17,1	74,1 ± 17,4	69,6 ± 16,4	NS
Talla (media ± DE, m)	1,59 ± 0,06	1,59 ± 0,05	1,59 ± 0,07	NS
IMC (media ± DE, kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 6,4	29,1 ± 6,7	27,5 ± 5,9	NS
TSH (media ± DE, mUI/l)	5,3 ± 0,9	5,3 ± 1	5,4 ± 0,8	NS
T4 (media ± DE, ng/dl)	0,8 ± 0,09	0,8 ± 0,09	0,8 ± 0,09	NS
T3 (media ± DE, pg/mL)	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,3	NS
<b>SF12</b>				
CSF (media ±DE)	49,5 (10,6)	53,3 ± 4,5	44 ± 13,9	< 0,001
CSM (media ±DE)	47 (11,2)	51,7 ± 8	40,3 ± 11,7	< 0,001
<b>Consumo agua grifo n (%)</b>				
No	64 (66)	46 (71,9)	18 (28,1)	< 0,001
Sí	32 (33)	10 (31,3)	22 (68,8)	
<b>Anticuerpos antitiroideos n (%)</b>				
No	57 (59,4)	30 (52,6)	27 (47,4)	NS
Sí	39 (40,6)	26 (66,7)	13 (33,3)	
<b>Ansiedad n (%)</b>				
No	45 (46,4)	45 (86,5)	7 (13,5)	< 0,001
Sí	52 (53,6)	11 (24,4)	34 (75,6)	
<b>Consumo de antidepresivos y/o ansiolíticos (%)</b>				
No	65 (67)	46 (70,8)	19 (29,2)	< 0,001
Sí	31 (32)	10 (32,39)	21 (67,7)	
<b>Síntoma frío n (%)</b>				
No	67 (69,8)	44 (61,1)	28 (35,3)	0,027
Sí	29 (30,2)	12 (41,4)	17 (58,6)	
<b>Síntoma cansancio n (%)</b>				
No	50 (52,1)	41 (82)	9 (18)	< 0,001
Sí	46 (47,9)	15 (32,6)	31 (67,4)	
<b>Síntoma tristeza n (%)</b>				
No	65 (67,7)	51 (78,5)	14 (21,5)	< 0,001
Sí	31 (32,3)	5 (16,1)	26 (83,9)	
<b>Síntoma mialgias n (%)</b>				
No	69 (71,9)	50 (72,5)	19 (27,5)	< 0,001
Sí	27 (28,1)	6 (22,2)	21 (77,8)	

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I (cont.). Descripción global de la muestra y comparación en función del estado depresivo**

Variables	Total de casos (n = 96)	Sin estado depresivo n <sub>1</sub> = 56	Estado depresivo n <sub>2</sub> = 40	p valor
<b>Síntoma pérdidas memoria n (%)</b>				
No	58 (60,4)	47 (81)	11 (19)	< 0,001
Sí	38 (39,6)	9 (23,7)	29 (76,3)	
<b>Síntoma aumento peso n (%)</b>				
No	66 (68,8)	43 (65,2)	23 (34,8)	0,044
Sí	30 (31,3)	13 (43,3)	17 (56,7)	
<b>Síntoma pérdida cabello n (%)</b>				
No	63 (65,6)	39 (61,9)	24 (38,1)	NS
Sí	33 (34,4)	17 (51,5)	16 (48,5)	
<b>Trastornos del sueño n (%)</b>				
No	64 (66,7%)	45 (70,3)	19 (29,7)	0,001
Sí	32 (33,3%)	11 (34,4)	21 (65,6)	

*n*: muestra, *Il*: intervalo intercuartílico, *NS*: no significativo, *IMC*: índice masa corporal, *DE*: desviación estándar, *kg*: kilogramos, *m*: metros, *TSH*: hormona estimulante de la tiroides, *mUI/l*: miliunidades internacionales por litro, *T4*: tiroxina, *ng/dl*: nanogramo por decilitro, *T3*: triyodotironina, *pg/mL*: picogramos por mililitro, *SF12*: cuestionario calidad de vida SF12, *CSF*: componente sumario físico, *CSM*: componente sumario mental, *n*: número, *%*: porcentaje, *p* valor calculado con los test Chi cuadrado, *t* de Student para muestras independientes y *U* de Mann-Whitney.

Para la regresión logística se utilizó la prueba de Hosmer y Lemeshow, que mostró bondad de ajuste para el modelo, y no se encontraron diferencias significativas entre los valores estimados y los valores observados ( $p = 0,587$ ). El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo ( $X^2(10) = 90,482$ ;  $p < 0,001$ ) y explicó el 82,4 % (Nagelkerke R<sup>2</sup>) de la varianza en estas mujeres con hipotiroidismo subclínico y síntomas depresivos, clasificando correctamente el 92,7 % de los casos. En la tabla II se pueden observar las variables que resultaron predictoras confiables de estado depresivo en las mujeres con hipotiroidismo subclínico, destacando entre ellas el consumo de agua del grifo [OR = 27,79 (IC 95 %: 2,55-302,19);  $p = 0,006$ ] y resultando factor protector tener un IMC más elevado [OR = 0,76 (IC 95 % 0,035-0,76);  $p = 0,035$ ].

En los análisis del agua procedente de las dos potabilizadoras que abastecen al área geográfica de reclutamiento, los niveles de cloratos, en la depuradora más moderna, eran de 140 µg/L y, en la más antigua, de 250 µg/L.

## DISCUSIÓN

En esta muestra de mujeres no embarazadas con hipotiroidismo subclínico, sin tratamiento para su disfunción tiroidea, hemos observado una elevada presencia de síntomas depresivos y

estos parecen estar asociados con el consumo de agua directa del grifo.

Si bien la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los síntomas depresivos se cita en las guías clínicas, no se ha establecido un claro consenso sobre dicha asociación (5-7); concretamente, el estudio realizado por Airaksinen y colaboradores, con una muestra grande de adultos estadounidenses, no asoció el hipotiroidismo subclínico con el riesgo general de depresión, ni con ninguno de sus síntomas individuales, dejando de manifiesto que existe muy poca investigación sobre los mecanismos plausibles que puedan explicar por qué el HSC específicamente aumentaría el riesgo de depresión (18).

En nuestra muestra, la presencia de síntomas depresivos es elevada, aspecto coincidente con el importante aumento de la prevalencia de la depresión a nivel mundial en estos últimos años (19); pese a ello, es mayor la presencia de síntomas depresivos entre las mujeres que beben agua del grifo. Del mismo modo, en este mismo subgrupo también se manifiesta otro síntoma que afecta singularmente a la calidad de vida, como es el insomnio, y sabemos que este no es un síntoma característico del déficit tiroideo. Sin embargo, sí son múltiples las causas que lo pueden provocar; no obstante, la relación entre insomnio y depresión está bien establecida (20). Por otra parte, estos últimos años ha tomado cierto protagonismo entre la múltiple etiología del insomnio la probable acción de los disruptores endocrinos

**Tabla II.** Análisis de regresión logística de las variables relacionadas con el estado depresivo en mujeres con hipotiroidismo subclínico

Variable	Estimador	Error estándar	OR	IC 95%		p valor
				Límite inferior	Límite superior	
Consumo agua grifo	3,325	1,217	27,799	2,557	302,193	0,006
Síntoma frío	-1,375	1,308	0,253	0,019	3,280	0,293
Síntoma cansancio	-0,058	0,969	0,944	0,141	6,302	0,952
Síntoma tristeza	4,675	1,714	107,187	3,728	3082,081	0,006
Síntoma mialgias	3,120	1,286	22,641	1,822	281,282	0,015
Síntoma pérdidas memoria	4,783	1,470	119,410	6,694	2129,963	0,001
Síntoma aumento peso	1,627	1,127	5,089	0,559	46,318	0,149
Trastornos sueño	4,598	1,706	99,288	3,503	2814,505	0,007
Edad	0,042	0,070	1,043	0,910	1,195	0,545
IMC	-0,274	0,130	0,760	0,035	0,760	0,035

OR: Odds Ratio, IC 95%: índice de confianza al 95%, IMC: índice masa corporal.

químicos, considerándose que pueden contribuir a la alteración del sueño-vigilia de modo determinante (21).

La exposición a disruptores endocrinos químicos, que puede ser a través de los alimentos, el agua, la piel o por inhalación, está asociada a un mayor riesgo de trastornos del sistema endocrino (8). Se ha demostrado que una exposición crónica a estas sustancias podría estar relacionada, entre otras, con importantes modificaciones de la homeostasis tiroidea; y que pequeños cambios originados por los disruptores en la concentración de hormonas pueden tener consecuencias biológicamente importantes, al poder interferir en cualquier etapa del metabolismo tiroideo (22). Así mismo, su nivel de concentración impreciso puede generar el efecto tóxico, ya que este va a depender en parte del nivel hormonal del individuo en el momento de la exposición (23). Concretamente, en el caso de los cloratos, su acción tóxica puede provocar una inhibición del transporte de yodo, dando como resultado una reducción de la producción de hormona tiroidea, siendo determinados subgrupos de población, como los lactantes y los niños de corta edad que presenten una carencia de yodo leve o moderada, o las personas que sufran de disfunción tiroidea, más sensibles (8).

En nuestro estudio, las mujeres que bebían agua del grifo no presentaban ninguna variación significativa del nivel de TSH con respecto al resto, y esta situación probablemente pueda deberse a la pequeña muestra que hemos manejado, dado que, para evaluar la relación entre la exposición a disruptores endocrinos químicos y las hormonas tiroideas séricas, se precisan estudios poblacionales lo suficientemente grandes (24). No obstante, sí mostraban entre su sintomatología trastornos típicos del hipotiroidismo, como deterioro cognitivo leve, mialgias, alteración del

estado de ánimo (síntomas depresivos y ansiedad) y la consiguiente afectación de su calidad de vida. Esta circunstancia, y la evidencia de estudios previos que relacionan algunos disruptores endocrinos químicos con el agua potable (25-27), nos llevó a analizar el agua del grifo de las dos potabilizadoras que abastecen la ciudad, observando que, si bien ambos valores de cloratos no superaban los 250 µg/L que establece la legislación española y europea (11,17), uno de esos valores sí se encontraba en dicho límite. Por otra parte, se debía tener en cuenta que, con respecto a este límite, la Directiva Europea específica: "cuando sea posible sin que afecte a la desinfección, los estados miembros procurarán obtener un valor más bajo" (17).

En relación con los riesgos asociados a la ingesta de cloratos, la European Food Safety Authority (EFSA) estableció una ingesta máxima diaria de 3 µg/kg de peso corporal al día, y una dosis aguda de referencia de 36 µg/kg de peso corporal (28). Los resultados de nuestros análisis están lejos de poder provocar una exposición aguda a los cloratos. Sin embargo, estas dosis bajas sí pueden superar la ingesta diaria tolerable. En nuestro estudio, si dividimos cada uno de los dos resultados de cloratos analizados en las muestras de agua entre la ingesta máxima diaria de 3 µg/kg de peso corporal al día, obtendremos el peso corporal que soporta el consumo de un litro de agua sin riesgo de exposición crónica. En el caso de la depuradora más moderna (140 µg/L), una persona de más de 46 kg de peso podría beber un litro de agua sin exponerse a dicho riesgo. En el caso de la depuradora más antigua (250 µg/L), el mismo límite de consumo se establece en más de 83,3 kg de peso corporal.

Por tanto, teniendo en cuenta la cantidad máxima de cloratos de 3 µg/kg/día, para que no exista riesgo de exposición crónica, en

el caso de una mujer de 50 kg de peso, la ingesta máxima recomendada de cloratos aportada en el agua del grifo debiera ser de 150 µg/L; es decir, con el contenido de 250 µg/L analizado en el agua de la depuradora más antigua, esta mujer de 50 kg, bebiendo un litro de agua al día, estaría haciendo una ingesta de cloratos de 100 µg/día por encima de la ingesta máxima recomendada.

En esta línea, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AESAN) recomienda que el consumo diario de agua debe superar el litro al día (29). Si la mujer de 50 kg de nuestro ejemplo sigue las recomendaciones de la AESAN y bebe 2 litros de agua al día, estaría haciendo una ingesta de cloratos de 350 µg/día por encima de la ingesta máxima recomendada. Parece que el nivel de cloratos en el límite marcado por la ley que presentan las aguas de la ciudad puede superar la ingesta diaria tolerable en una parte significativa de la población.

Si estos cálculos los realizamos en los subgrupos de población especialmente sensibles, como lactantes, niños/as o mujeres con hipotiroidismo subclínico, como el caso del presente estudio, las cifras podrían resultar muy preocupantes. Por otra parte, estas deducciones podrían explicar el factor protector que puede suponer tener un IMC más elevado sobre los síntomas depresivos en las mujeres que beben agua del grifo de nuestra muestra, aspecto que en un principio podría resultar contradictorio, dada la establecida relación entre obesidad y depresión (30).

Hemos observado que los síntomas depresivos en las mujeres de nuestra muestra se asocian fuertemente al consumo de agua del grifo. En consecuencia, si este hallazgo se replicase en las mediciones de las aguas de otras ciudades, y se acompañase de estudios epidemiológicos con un mayor número de participantes, y se obtuviesen resultados similares, sería necesario que las autoridades sanitarias se planteasen establecer de forma urgente la prevención de la exposición mediante medidas reguladoras más estrictas.

Respecto a las limitaciones del presente trabajo, las principales fueron metodológicas. Al ser este un estudio descriptivo con una pequeña muestra, y no haber encontrado estudios similares con los que validar nuestros resultados, estos deben interpretarse con cautela; sin embargo, sí nos ha permitido obtener asociaciones que permiten forjar una hipótesis a estudio.

Otra limitación ha sido la evaluación de los síntomas relacionados con el HTS; en este caso los hemos medido de forma subjetiva, preguntando a las mujeres si en condiciones atípicas apreciaban esos síntomas, como el frío, el cansancio o los dolores musculares. Respecto al deterioro cognitivo leve, podríamos haber utilizado un cuestionario específico de pérdida de memoria, al igual que hicimos con los síntomas de ansiedad y depresión; no obstante, encuadramos este deterioro cognitivo con los demás síntomas, como circunstancias vitales percibidas como inusuales.

En cuanto a la presencia y volumen de disruptores endocrinos químicos, como los cloratos en el agua potable, esta va a depender de diferentes factores, como la fuente de abastecimiento, los procesos desarrollados para hacerla potable, la época del año en la que se hagan los controles e, incluso, las instalaciones de los edificios por donde circule (13). Respecto a esta última parte, al

realizar la recogida del agua para su análisis, hemos tratado de limitar en lo posible los factores confusores; sin embargo, somos desconocedores de las instalaciones del suministro de agua de las mujeres participantes en el estudio.

## CONCLUSIONES

Hemos observado una fuerte asociación positiva entre el HTS con síntomas depresivos y el consumo de agua del grifo en las mujeres del presente trabajo, y esta asociación podría estar ocasionada por una exposición crónica a los cloratos del agua que, a pesar de encontrarse en niveles autorizados por la ley, los autores consideramos que podría ser excesiva para este perfil de usuarias, así como para otros subgrupos poblacionales. Sería interesante seguir estudiando el comportamiento de esta submuestra, pero también lo sería comprobar si este consumo induce algún tipo de alteración o efecto sobre otros perfiles de sujetos sensibles a la disminución de la síntesis de hormonas tiroideas, como gestantes, lactantes y niños, entre otros.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por Cooperativas Lácteas Unidas S.L. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recogida de datos, los análisis estadísticos, la interpretación de los resultados o la elaboración y presentación del manuscrito.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a CLUN los fondos aportados para el desarrollo de este estudio. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, los análisis estadísticos, la interpretación de los resultados o el desarrollo y envío del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. Impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Intern Med J* 2021;51:1380-7. DOI: 10.1111/imj.15431
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14:301-16. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18
3. Monzani F, Prodam S, Bellone G. Bona Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-65. DOI: 10.1007/978-3-319-19213-0\_17
4. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of hypothyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry* 2021;78:1375-83. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2506
5. Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;4:10:340. DOI: 10.3389/fendo.2019.00340
6. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021;1;4:e2036645. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36645

7. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19:1-10. DOI: 10.1186/s12888-018-2006-2
8. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:E1-E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010
9. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *Int J Mol Sci* 2022;23:5710. DOI: 10.3390/ijms23105710
10. Alfredo K, Stanford B, Roberson JA, Eaton A. Chlorate challenges for water systems. *Journal-American Water Works Association* 2015;107:E187-96. DOI: 10.5942/jawwa.2015.107.0036
11. Real Decreto 3/2023, de 10 de Enero, por el que se Establecen los Criterios Técnico-Sanitarios de la Calidad del Agua de Consumo, su Control y Suministro; 2023 [consultado el 12 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2023-628>
12. Montón C, Pérez-Echevarría M, Campos R, García J, Lobo A. Anxiety scales and Goldberg's depression: an efficient interview guide for the detection of psychologic distress. *Aten Primaria* 1993;12:345-9.
13. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care* 1996;34:220-33. DOI: 10.1097/00005650-199603000-00003
14. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011;34:601-8. DOI: 10.1093/sleep/34.5.601
15. ISO 10304-4:2022(en) Water quality — Determination of dissolved anions by liquid chromatography of ions — Part 4: Determination of chlorate, chlorite and chlorite in water with low contamination. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso:10304:-4:ed-2:v1:en>
16. Vitoria I, Maraver F, Sánchez-Valverde F, Armijo F. Contenido en nitratos de aguas de consumo público españolas. *Gac Sanit* 2015;29:217-20. DOI: 10.1016/j.gaceta.2014.12.007
17. Directiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2020, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. [Consultado el 12 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2020-81947>
18. Airaksinen J, Komulainen K, García-Velázquez R, Määttänen I, Gluschkoff K, Savelieva K, et al. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Comprehensive Psychiatry* 2021;109:152253. DOI: 10.1016/j.comppsy.2021.152253
19. Santomauro DF, Mantilla AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
20. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:74-89. DOI: 10.1038/s41386-019-0411-y
21. Wallace DA, Gallagher JP, Peterson SR, Ndiaye-Gueye S, Fox K, Redline S, et al. Is exposure to chemical pollutants associated with sleep outcomes? A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2023;72:101805. DOI: 10.1016/j.smr.2023.101805
22. Caporale N, Leemans M, Birgersson L, Germain PL, Cheroni C, Borbely G. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 2022;375:eabe8244. DOI: 10.1126/science.abe8244
23. Ercan O, Tarcin G. Overview on Endocrine disruptors in food and their effects on infant's health. *Global Pediatrics* 2022;2:100019. DOI: 10.1016/j.gped.2022.10001
24. Zoeller RT. Endocrine disrupting chemicals and thyroid hormone action. In *Advances in Pharmacology* 2021;92:401-17. DOI: 10.1016/b.s.apha.2021.05.002
25. Plotka-Wasyłka J, Mulkiewicz E, Lis H, Godlewska K, Kurowska-Susdorf A, Sajid M, et al. Endocrine disrupting compounds in the baby's world-A harmful environment to the health of babies. *Science of The Total Environment* 2023;881:163350. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.163350
26. Righi E, Bechtold P, Tortorici D, Lauriola P, Calzolari E, Astolfi G, et al. Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: a population-based case-control study in Northern Italy. *Environmental Research* 2012;116:66-73. DOI: 10.1016/j.envres.2012.04.014
27. Asami M, Yoshida N, Kosaka K, Ohno K, Matsui Y. 2013. Contribution of tap water to chlorate and perchlorate intake: A market basket study. *Science of the Total Environment* 2013;463/464:199-208. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.097
28. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Risks for public health related to the presence of chlorate in food. *EFSA J* 2015;13:4135. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4135
29. Marínez JA, Cámara M, Giner RM, González E, López E, Mañes J, et al. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) de revisión y actualización de las Recomendaciones Dietéticas para la población española. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 2020;32: 11-58. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/publicaciones/revistas\\_comite\\_cientifico/comite\\_cientifico\\_32.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/publicaciones/revistas_comite_cientifico/comite_cientifico_32.pdf)
30. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and depression: Its prevalence and influence as a prognostic factor: A systematic review. *Psychiatry investigation*. 2020;17:715. DOI: 10.30773/pi.2020.0099