

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

DRUG AND ENVIRONMENTAL SAFETY: THYROID ENDOCRINE DISRUPTION

Human exposure to environmental chemicals that disrupt endocrine homeostasis has been related to several hormone systems. Sex hormones (estrogens and androgens) have received special attention, but thyroid hormone disruption is not so well known except in the special case of iodine intake deficiency. The list of chemicals that alter synthesis, circulation, binding to specific receptors, metabolism and degradation of thyroid hormones increases daily. Brominated flame retardants, bisphenols and phthalates are now included alongside polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxins and furans. Subtle changes in circulating thyroid hormones may have undesirable effects during development. As our understanding of the role of thyroid hormones in neurodevelopment improves, exposure to environmental thyroid disruptors becomes a matter of increasing concern.

Key words: Endocrine disruption. Environmental chemicals. Human exposure.

Seguridad farmacológica y ambiental: disrupción endocrina

N. OLEA SERRANO, C. FREIRE WARDEN Y M.F. FERNÁNDEZ CABRERA

Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España.

La exposición humana a compuestos químicos que interfieren con la homeostasis hormonal es bien conocida, a pesar de que la evidencia sea muy desigual para los distintos sistemas hormonales. Mientras que la disrupción endocrina de los esteroides (estrógenos y andrógenos) ha merecido gran atención, la de la homeostasis de las hormonas tiroideas está mal entendida, si se exceptúa lo que se refiere a la captación de yodo. La lista de disruptores endocrinos que interfieren con la síntesis, la circulación, la unión a receptores específicos, el metabolismo y la degradación de las hormonas tiroideas crece día a día. A los bifenilos policlorados (PCB), las dioxinas y los furanos, se unen ahora los compuestos bromados retardadores de la llama, los bisfenoles y los ftalatos. Cambios sutiles en las concentraciones de las hormonas tiroideas pueden ocasionar efectos adversos en periodos esenciales del desarrollo, de tal manera que se empieza a ver los efectos de tal exposición ahora, una vez que los mecanismos que ligan hormonas tiroideas y neurodesarrollo son cada vez más evidentes.

Palabras clave: Disrupción endocrina. Compuestos químicos ambientales. Exposición humana.

INTRODUCCIÓN

Hace ahora más de 15 años que la comunidad científica tiene conocimiento de que ciertos compuestos químicos, contaminantes ambientales, pueden cruzar las barreras placentaria y cerebral e interferir en el desarrollo y la función del organismo en formación¹. Esos compuestos pueden interactuar con las hormonas endógenas y las señales químicas del sistema endocrino. El nombre acuñado para denominarlos es disruptores endocrinos y pertenecen a clases químicas muy diversas, muchas de las cuales tienen implicaciones muy importantes en la economía actual, dadas su enorme producción y su gran cuota de mercado².

También es cierto que en estos mismos años se ha asistido a un incremento en la prevalencia de trastornos del desarrollo neuroconductual que bien pudieran estar relacionados con la exposición a contaminantes químicos ambientales. De hecho, gracias a la disponibilidad de nuevas técnicas de análisis químico y diferentes estudios epidemiológicos, se han puesto de manifiesto diferencias biológicas sutiles que nunca se podrían haber reconocido individualmente³ y que asocian la exposición química con el desarrollo neurofisiológico. A este respecto, el trabajo de Haddow et al⁴, publicado en 1999, fue un buen referente de la investigación poblacional necesaria debido a que: a) reevalúa la definición de eutiroidismo;

Correspondencia: Dr. N. Olea.
Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico San Cecilio.
Universidad de Granada.
18071 Granada. España.
Correo electrónico: nolea@ugr.es

b) insta a la necesaria cuantificación de T4, T4L, T3, y T3L en la mujer embarazada, y c) solicita la necesaria monitorización de la función tiroidea, en su más amplio concepto, durante la gestación.

A pesar de las recomendaciones dadas por algunas instituciones científicas europeas y americanas⁵ y la denuncia sobre la necesidad de explorar la interferencia de los contaminantes ambientales en la función tiroidea^{6,7}, lo cierto es que son tan sólo puntuales los trabajos que han abordado este problema de forma sistemática y aun menos los centrados en estudios en humanos⁸. Algunos proyectos de financiación europea dentro del consorcio CREDO (disponible en: <http://www.credocluster.org>) y algunas actividades de financiación regional han presentado, no obstante, resultados en sus informes anuales y en algunas publicaciones internacionales que apoyan la necesidad de reconsiderar la hipótesis ambiental en los trastornos de las hormonas tiroideas y el desarrollo embrionario y fetal.

Las carencias señaladas que impiden hacer una aproximación formal al problema enunciado son 3: a) la poca información sobre la exposición humana a compuestos químicos capaces de interferir con la función tiroidea, más allá de los que actúan en la glándula tiroidea como bociógenos⁷; b) la ausencia, casi absoluta, de tests y bioanálisis que identifiquen, entre el conjunto de compuestos químicos candidatos, los que interfieren con las hormonas tiroideas, ya sea en su síntesis, transporte, unión con el receptor específico y/o su metabolismo⁵, y c) la inexistencia de biomarcadores de exposición y efecto que puedan ser utilizados en estudios clínicos y epidemiológicos.

A pesar de todo lo expuesto, la disrupción endocrina tiroidea se ha posicionado en los últimos años en una situación prominente entre las prioridades de investigación⁶. Por una parte, debido a los estudios observacionales que asocian áreas de alta exposición poblacional con enfermedad tiroidea⁹, por otra, el exhaustivo conocimiento de la función hormonal tiroidea, que ha alcanzado un desarrollo experimental inigualable¹⁰, lo que se acompaña, además, de la percepción clínica en el individuo de cambios en los patrones de enfermedad tiroidea que no tienen una explicación clara y son entendidos de forma muy distinta. Así, resulta llamativo, por ejemplo, el extraordinario desarrollo de los estudios sobre los mecanismos de acción de las hormonas tiroideas, a los que la producción española ha contribuido de forma significativa¹¹; sin embargo, contrasta con la precariedad de datos relativos a la exposición humana a posibles disruptores endocrinos tiroideos y sus consecuencias, si bien recientemente este aspecto se está empezando a abordar de forma apropiada por algunos grupos¹².

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS TIROIDEOS

Sólo desde que se dispone de un conocimiento más profundo de la homeostasis tiroidea y se cuenta con técnicas moleculares más sofisticadas, se ha podido apreciar la interferencia de los contaminantes químicos en la función tiroidea. Así, por ejemplo, la posibilidad de medir el contenido intraglandular de T4, la actividad transcripcional de algunos genes específicos y el mismo crecimiento celular ha permitido más precisión a la hora de identificar mecanismos de disrupción que utilizando los parámetros más simples comúnmente empleados, como la determinación de las hormonas circulantes, el tamaño glandular tiroideo o el estudio de la arquitectura tisular. Un ejemplo paradigmático de este hecho son los estudios sobre el efecto del perclorato que, si bien indican que el tratamiento a bajas dosis no parece tener efecto alguno en la concentración de las hormonas tiroideas

circulantes¹³⁻¹⁵, sí que es visible cuando se analiza el contenido glandular de T4. Esto confirma la hipótesis de un efecto inhibitorio del perclorato sobre el *symporter* sodio-yodo (NIS) que no es evidente cuando se emplean marcadores de homeostasis tiroidea menos específicos.

Ya que los mecanismos que controlan la homeostasis tiroidea son muchos y complejos, las posibilidades de interferencia de los compuestos químicos ambientales son también extraordinariamente variadas. Se presentan a continuación algunos ejemplos de disrupción endocrina tiroidea que se ha documentado recientemente para los compuestos químicos recogidos en la figura 1, en la que se incluyen algunas de las estructuras moleculares implicadas.

Síntesis de las hormonas tiroideas

Ciertos compuestos químicos afectan a la síntesis intraglandular de las hormonas tiroideas, ya sea a través de su interferencia con el sistema NIS, actuando sobre la actividad de la peroxidasa (TPO), o mediante la interferencia con el mismo receptor de tiotropina (TSH). Tal es el caso del perclorato, ya mencionado, que al inhibir el sistema NIS reduce la captación tiroidea de yodo¹⁶. Ése es también el caso de algunos herbicidas como 2,4-D y mancozeb, de algunos congéneres del grupo de los PCB o de los compuestos tio-cianatos que actúan sobre la captación tiroidea de yodo por la célula folicular. Por el contrario, los ftalatos como el diisodecilftalato (DIDP), el di-n-octilftalato (DnOP) y el bencilbutilftalato (BBP) tienen el efecto contrario, y aumentan la actividad del *symporter* y la expresión del ARNm correspondiente¹⁷. Por otra parte, se ha descrito, en experimentos in vitro, la inhibición de la actividad TPO por nonilfenol, componente de surfactantes¹⁸, mientras que los pesticidas DDT o la mezcla de PCB «Arocloro 1254» inhiben la actividad adenilciclase al interferir con la señal posreceptor de TSH¹⁹. Por último, sobre la peroxidación molecular actúan los herbicidas aminotriazol y las tioureas, los insecticidas endosulfán y malatión y los PCB, aunque éstos también pueden actuar sobre las proteínas de transporte de las hormonas tiroideas.

Proteínas de transporte

Algunos compuestos aromáticos halogenados tienen una estructura similar a la de las hormonas tiroideas, por lo que desde hace años se sospecha que compiten tanto con las proteínas de transporte como con los receptores específicos y, en consecuencia, pueden interferir en el propio metabolismo de las hormonas. Así, los PCB^{20,21}, los retardadores de la llama bromados²², algunos derivados fenólicos^{23,24} y los ftalatos²⁵ se unen competitivamente con las transtiretina (TTR). Sorprendentemente, son algunos metabolitos de los compuestos enumerados los que tienen una mayor afinidad por la proteína de transporte, lo que indica que el mecanismo de hidroxilación y halogenación es esencial para definir este proceso²² y obliga a considerar en la lista de disruptores endocrinos tiroideos no sólo los productos comerciales, sino también sus productos de degradación y metabolismo.

En lo que respecta a la afinidad de los contaminantes ambientales por las proteínas transportadoras (TBG y albúmina), lo cierto es que por el momento no se ha descrito la unión de los contaminantes químicos a proteínas de transporte que alcancen la categoría del ligando natural^{26,27}. Al menos en teoría, el enlace competitivo con estas proteínas traería consigo un aumento en la biodisponibilidad de las hormonas endógenas, pero las investigaciones a este respecto están limitadas, fundamentalmente, por la gran variabilidad entre especies, ya que TTR y TBG son específicas de

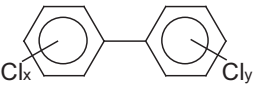
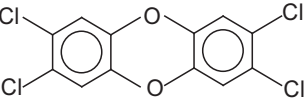
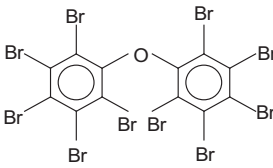
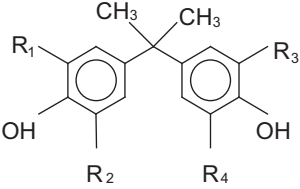
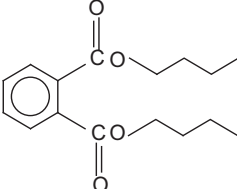
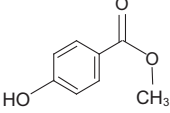
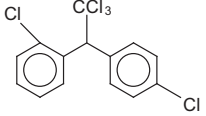
DISRUPTORES ENDOCRINOS TIROIDEOS	ESTRUCTURA QUÍMICA
BIFENILOS POLICLORADOS (PCB): se trata de 209 congéneres, altamente persistentes y con capacidad de acumularse en el tejido adiposo. Sus derivados hidroxilados también son activos biológicamente y presentan cierta semejanza estructural con las hormonas tiroideas.	 PCB
DIOXINAS: compuestos químicos contaminantes ambientales muy abundantes y persistentes, originados mayoritariamente en la combustión industrial y en la fabricación de herbicidas. Engloban a dibenzo-p-dioxinas (PCDD) y a furanos (PCDF). El compuesto 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-p-dioxina (TCDD) es el prototipo de este grupo, por ser el de mayor toxicidad.	 TCDD
RETARDADORES DE LA LLAMA: este grupo lo componen compuestos diversos tales como tetrabromobisfenol A (TBBPA), derivado bromado del bisfenol-A; difenil éter polibromados (PBDE) y bifeniilos polibromados (PBB). Los PBDE y TBBPA tienen una estructura química muy semejante a la hormona T4. Los PBDE se han usado como ignífugos en plásticos, pinturas, componentes eléctricos y tejidos. TBBPA es usado como ignífugo en equipos eléctricos y electrónicos.	 Pentabromofeniléter
FENOLES: como el nonilfenol (NP), pentaclorofenol (PCP) o bisfenol-A (BPA), todos ellos derivados monofenólicos o difenólicos de amplio uso industrial y gran presencia ambiental. NP se emplea en detergentes, plásticos y en la formulación de pesticidas; PCP es un biocida, preservativo de la madera y agente ignífugo en la industria del cuero; BPA usado en la fabricación de los plásticos policarbonato y las resinas epoxi, por lo que forma parte de la composición de discos compactos, envases alimentarios, pegamentos, pinturas y selladores dentales.	 Bisfenol-A (R_1-R_4 = H)
FTALATOS: son aditivos de los plásticos con un uso tan extenso que se considera que no hay ser vivo exento de exposición, al menos en el mundo occidental. Tiene interés por la exposición a través de su empleo en el material sanitario el mono-2-etilhexilftalato (MEHP), especialmente en pediatría. Los ftalatos di-isodeciltalato (DIDP), di-n-octiltalato (DnOP), di-n-hexiltalato (DnHP), di-isononil ftalato, dibutilftalato (DBP) y di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) son los de mayor interés debido a usos y riesgo de exposición humana.	 Dibutil ftalato
PARABENES: utilizados como preservativos de alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos. El metilparaben es el de mayor interés en disrupción endocrina tiroidea.	 Metilparaben
PESTICIDAS: del amplio grupo de biocidas, disruptores endocrinos tiroideos, existentes en el mercado o empleados en épocas pasadas, pero con una importante persistencia medioambiental, destacan el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y el hexaclorobenceno (HCB), además del metoxicloro, clordano y endosulfán.	 o,p'-DDT

Fig. 1. Características y estructura de algunos disruptores endocrinos tiroideos.

modelos murinos y humanos, respectivamente. Es muy improbable que una cantidad suficiente de T4 sea desplazada de su unión a la proteína de transporte para que fuese tóxica en humanos²¹, pero no hay que olvidar que la homeostasis tiroidea en el área cerebral es especialmente sensible y que TTR es primordial en el mantenimiento de la cantidad de T4L en el compartimento extracelular, independientemente

del control del resto del organismo. Además, TTR interviene tanto en la liberación de T4 a través de la barrera hematoencefálica como en el transporte a través de la placenta. Si este mecanismo es operativo tras la exposición diaria, la ocupación del lugar de la hormona en TTR por disruptores endocrinos podría determinar cantidades de T4 inadecuadas en el cerebro fetal²⁸.

Mecanismos de captación celular

La biodisponibilidad de hormonas tiroideas en el receptor específico podría estar amenazada si los contaminantes químicos ambientales interactúan con los mecanismos de transporte transmembrana. Aunque la información sobre la interferencia en este mecanismo no es muy abundante, sí es lo suficiente para que se requiera más investigación a este respecto. Por ejemplo, se ha observado que los ftalatos dibutilftalato (DBP) y BBP inhiben la captación de T3 en los eritrocitos de renacuajos, lo que indica un importante papel de estos contaminantes, aditivos ubicuos del plástico, en la biodisponibilidad intracelular de la hormona²⁹.

Receptor de hormonas tiroideas

Es bien sabido que algunos compuestos químicos medioambientales pueden actuar sobre la transcripción génica mediada por las hormonas tiroideas a través de su receptor específico, aunque el mecanismo exacto aún no se conoce. Así, por ejemplo, el bisfenol-A, monómero de los plásticos policarbonato y resinas epoxídicas, suprime de forma dependiente de la dosis, la transcripción génica dependiente de T3 a través del receptor tiroideo alfa (TR- α 1) y beta (TR- β) pero, por contra, estimula los genes que la hormona tiroidea suprimiría. De esta forma, el bisfenol-A es reconocido como un antagonista de T3³⁰. Curiosamente, la exposición de ratas preñadas a bisfenol-A trae como consecuencia la expresión del gen de la neurogranina, proteína dependiente de las hormonas tiroideas producida en el hipocampo de las crías de rata. Se ha indicado que el bisfenol-A actuaría como antagonista del *feed-back* a través de TR- β , pero como agonista de TR- α ³¹. Sin embargo, no se ha podido demostrar estos mismos resultados en el hámster, para lo que se ha aducido una baja afinidad entre el bisfenol-A y el receptor en ese modelo animal^{32,33}. Es cierto que el bisfenol-A es un ligando débil del receptor para hormonas tiroideas cuando se lo compara con la afinidad mostrada por los ligandos naturales³⁰, pero también es sabido que los derivados tetrabromados y tetraclorados del bisfenol-A compiten con mayor afinidad por el enlace al receptor nuclear³⁴. Esta información podría quedar archivada en el anecdotario del laboratorio si no fuera cierto que el 95% de la población de los países occidentales presenta concentraciones sanguíneas cuantificables de bisfenol-A y que la exposición alimentaria alcanza su máximo relativo en la infancia.

Por su parte, los PCB también alteran la expresión de genes dependientes del receptor de hormonas tiroideas actuando como antagonistas mediante la disociación parcial del complejo heterodimérico TR/receptor X retinoico y el elemento de respuesta nuclear (TRE)³⁵. Los PCB hidroxilados, además, parece que inhiben el enlace de T3 a su receptor específico³⁶, aunque, como no se ha podido reproducir en todos los modelos experimentales³⁷, se ha propuesto una especificidad de receptor y de compuesto químico. Tras el tratamiento con PCB, en el cerebro del feto de rata se expresan proteínas específicas neuroendocrinas: neurogranina, la proteína mielina básica y algunos factores de transcripción^{38,39}. Igualmente, los PCB dan lugar a la expresión de ciertas proteínas específicas en embriones de pollo⁴⁰. Otros compuestos químicos, como el bisfenol-A, también son causa de la expresión alterada de ciertas proteínas específicas en oligodendrocitos, pero en este caso el fenómeno dominante es la represión que ocurre tras 48 h de tratamiento con el monómero plástico⁴¹.

Metabolismo de las hormonas tiroideas circulantes

Desyodasas y enzimas de metabolización controlan la cantidad efectiva de hormonas tiroideas circulantes⁴². Las

desyodasas periféricas controlan la conversión de las hormonas tiroideas en cada uno de los órganos diana de la acción de tales hormonas, por lo que esta actividad enzimática es esencial para la regulación local de los valores de hormona T3. Las formas libres de las hormonas T4 y T3 entran en la célula y son transformadas para dar lugar a otras formas moleculares que pueden ser biológicamente más o menos activas. La desyodación es el proceso más frecuente de metabolismo y la lleva a cabo alguna de las 3 enzimas desyodasas conocidas, D1, D2 y D3, que se diferencian entre sí por la preferencia de sustrato, distribución en diferentes tejidos e disruptores específicos. Así, la D1 habitualmente desyoda las yodotironinas en el anillo externo, es decir en el átomo 5' del grupo fenólico, y tiene un papel importante en la generación intracelular de T3 a partir de T4, con lo que contribuye a mantener la cantidad sistémica de T3. La D1 se encuentra fundamentalmente en el hígado, el riñón, el tiroides y la hipófisis, y aumenta su actividad cuando hay un exceso de hormona tiroidea y la disminuye cuando ésta escasea. Por su parte, la D2 también actúa desyodando T4 y, de la misma forma, ejerciendo su acción sobre el átomo de yodo en posición 5', pero curiosamente se regula de forma opuesta a la de la D1, ya que su actividad aumenta cuando disminuye la concentración del sustrato T4. La D2 se encuentra en el cerebro, la hipófisis, el tiroides, los órganos reproductores, el músculo esquelético y la piel, además de en el tejido adiposo marrón y la glándula harderiana de los roedores. Por último, la D3 desyoda tanto T4 como T3 y da como resultado la aparición de rT3 y rT2, tras la eliminación del yodo del anillo interno en posición 5. La D3 se encuentra en el cerebro (neuronas), la piel, la placenta, el útero y los tejidos fetales.

Los requerimientos estructurales de los contaminantes químicos ambientales necesarios para interferir en el sitio de enlace de las hormonas tiroideas en la enzima desyodasa han sido bien estudiados y han servido tanto para incrementar la lista de disruptores hormonales tiroideos como para definir los sitios activos dentro del locus receptor⁴³. Tres grandes grupos de compuestos químicos son candidatos para interferir en este sistema: a) compuestos aromáticos y monofenólicos que contengan al menos 2 átomos de yodo, entre los que se encuentra el ácido iopanoico; b) compuestos aromáticos y bifenólicos, como multitud de compuestos naturales tipo flavonoides, en los que la flexibilidad entre los dos anillos esté reducida; y c) compuestos tricíclicos, no planares y frecuentemente halogenados.

Se ha señalado que, dadas las enormes posibilidades de interacción y la dificultad de predicción del efecto basándose tan sólo en el análisis estructural (QSAR), se hace necesario desarrollar bioanálisis de interacción que orienten tanto sobre la actividad inhibidora de los contaminantes ambientales⁵ como sobre el efecto resultante de la carga de disruptores bioacumulados en una muestra biológica (marcadores de exposición).

Experimentalmente se ha visto que la actividad de 5'D en el hígado se ve disminuida por la presencia de compuestos como el octalcinamato y el 4-metilbencilidenocanfor⁴⁴, ambos compuestos químicos contaminantes habituales, ya que se usan como filtros de la luz ultravioleta (UV) en multitud de productos farmacéuticos, el pesticida metoxicloro⁴⁵ y una mezcla de organoclorados, plomo y cadmio⁴⁶. Los pocos pero sugerentes datos existentes animan a proseguir en este tipo de investigaciones.

En lo que respecta a la metabolización final de las hormonas tiroideas hacia compuestos hormonalmente no activos, los PCB inhiben la sulfatación de las hormonas tiroideas⁴⁷, fenómeno también atribuible a algunos hidrocarburos halogenados (PHAH) que son potentes disruptores de la sulfata-

ción de T2⁴⁸. Las dioxinas, por su parte, inducen la actividad de UDPGT en ratas tratadas y en su descendencia^{49,50}, pero disminuyen la actividad de la desyodasa 5'D en el hígado y el riñón. También se ha descrito que ciertos herbicidas, caso del aminotriazol y el dimetoato, y el insecticida fenvalerato, que ya fueron descritos como disruptores de la liberación de la hormona tiroidea por la célula folicular, también inhiben la conversión de T4 en T3, y que el fenvalerato y el hexaclorobenceno aumentan la excreción de las hormonas tiroideas a través de la activación del sistema del citocromo p450. La información existente sobre la exposición humana a cada uno de estos compuestos es variable, aunque alcanza, en el caso del hexaclorobenceno, un nivel significativo de evidencia.

DISRUPCIÓN ENDOCRINA TIROIDEA Y NEURODESARROLLO

Como se ha presentado hasta el momento en esta revisión, los contaminantes químicos ambientales que presentan ciertas similitudes estructurales con las hormonas tiroideas podrían interferir en la transformación periférica de las hormonas con la participación en los mecanismos de desyodación, glucuronconjugación y sulfatación. Los estudios experimentales en animales han demostrado la plausibilidad de estos mecanismos con una larga lista de residuos (DDT, tiocarbamatos, PCB, PBBs, dioxinas, polihidroxifenoles, HCB y ftalatos)⁴³ y señalan un papel de dichos compuestos en fases esenciales del neurodesarrollo. De hecho, la epidemiología ha servido para mostrar algunas de estas asociaciones, como es el caso de la relación existente en niños entre las concentraciones en sangre de cordón umbilical de los pesticidas lindano y DDE y la concentración neonatal de TSH⁵¹ y hormonas tiroideas⁵², en estudios realizados en zonas especialmente contaminadas. Ambos trabajos indican que los compuestos químicos contaminantes ambientales pueden afectar al neurodesarrollo infantil por mecanismos que involucran la homeostasis hormonal tiroidea.

La actividad desyodasa parece ser uno de los mecanismos mediante los cuales la unidad maternofetal mantiene los requerimientos óptimos de hormonas tiroideas necesarios para el desarrollo cerebral fetal. Durante la gestación, la glándula tiroidea de la madre aumenta la producción y secreción de hormonas y da lugar a un máximo característico de T4 libre circulante durante el primer trimestre de la gestación. A este respecto, la actividad de D3 es importante porque inactiva la hormona en la unidad uteroplacentaria y fetal. Este aumento de los requerimientos de T4 tiene una consecuencia inmediata en la necesidad de un aporte suficiente de yodo a la madre, asunto suficientemente estudiado por Morreale et al⁵³ que parece no haber tenido la respuesta adecuada de los responsables de la salud pública. A este respecto, la hipotiroidemia materna no acompañada de hipotiroidismo ni TSH elevada en la deficiencia moderada de yodo puede tener efectos sutiles pero permanentes en el desarrollo del feto¹¹. De hecho, los trabajos que se han centrado en el estudio de las hormonas tiroideas y los mecanismos precisos que mantienen el equilibrio entre tiroxina y TSH indican que las variaciones individuales son controladas de forma muy estricta⁵⁴⁻⁵⁶. Esta situación parece ser especialmente esencial en las etapas embrionaria y fetal, en las que el *turnover* de T4 es tremendamente rápido y hace muy compleja la homeostasis de las hormonas tiroideas⁵⁷, que depende de la situación de eutiroidismo de la madre.

En definitiva, parece ser que el daño cognitivo asociado a la exposición a compuestos como PCB, dioxinas o hidrocarburos aromáticos policíclicos⁵⁸ está motivado por la situación de hipotiroidismo causada por esos compuestos quími-

cos. Estas observaciones no sólo sirven de base para la explicación mecanicista de algunos experimentos realizados en modelos animales con estricto control experimental, sino que señalan un papel de la exposición ambiental a disruptores endocrinos en el neurodesarrollo humano⁵⁹. Si a esta evidencia indirecta se une la demostración clara de la exposición humana a múltiples compuestos químicos disruptores endocrinos, como es el caso del sureste peninsular⁶⁰⁻⁶⁵, son justificables la preocupación existente en este ámbito del saber y la necesidad de implementar las medidas de prevención que se crea más oportunas.

BIBLIOGRAFÍA

- Colborn TE, Clement C. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the Wildlife/Human Connection. Princeton: Princeton Scientific; 1992.
- Olea N, Olea-Serrano MF. Oestrogens and the environment. *Eur J Cancer Prev.* 1996;5:491-6.
- Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect.* 2004;112:944-9.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549-55.
- Draft detailed review paper on thyroid hormone disruption assays. Series on Testing Assessment. OECD Environment, Health and Safety Publications; 2005.
- Landrigan P, Garg A, Droller DB. Assessing the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1678-82.
- Gaitan E. Environmental goitrogens. En: Brawerman LE, editor. *Contemporary endocrinology: Diseases of the thyroid.* New Jersey: Humana Press; 1997. p. 331-48.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:599-611.
- Massart F, Massai G, Placidi G, Saggese G. Child thyroid disruption by environmental chemicals. *Minerva Pediatr.* 2006;58:47-53.
- Carpenter DO, Shen Y, Nguyen T, Le L, Lininger LL. Incidence of endocrine diseases among residents of New York areas of concern. *Environ Health Perspect.* 2001;109:845-51.
- Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004.
- Álvarez L, Hernández S, Martínez R, Kolliker-Frers R, Obregón MJ, Kleiman de Pisarev DL. The role of type I and type II 5' desiodinase on hexachlorobenzene-induced alteration of the hormonal thyroid status. *Toxicology.* 2005;207:349-62.
- McNabb FM, Larsen CT, Pooler PS. Ammonium perchlorate effects on thyroid function and growth in bobwhite quail chicks. *Environ Toxicol Chem.* 2004;23:997-1003.
- McNabb FM, Jang DA, Larsen CT. Does thyroid function in developing birds adapt to sustained ammonium perchlorate exposure? *Toxicol Sci.* 2004;82:106-13.
- Isanhardt JP, McNabb FM, Smith PN. Effects of perchlorate exposure on resting metabolism, peak metabolism, and thyroid function in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *Environ Toxicol Chem.* 2005;24:678-84.
- Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid.* 2004;14:1012-9.
- Breous E, Wenzel A, Loos U. The promoter of the human sodium/iodide symporter responds to certain phthalate plasticisers. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;244:75-8.
- Schmutzler C, Hamann I, Hofmann PJ, Kovacs G, Stemmler L, Mentrup B, et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology.* 2004;205:95-102.
- Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Mammoli C, Rosellini V, Pelosini C, et al. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:950-5.
- Meerts IA, Assink Y, Ceniñ PH, Van Den Berg JH, Weijers BM, Bergman A, et al. Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicol Sci.* 2002;68:361-71.
- Purkey HE, Palaninathan SK, Kent KC, Smith C, Safe SH, Sacchettini JC, et al. Hydroxylated polychlorinated biphenyls selectively bind transthyretin in blood and inhibit amyloidogenesis: rationalizing rodent PCB toxicity. *Chem Biol.* 2004;11:1719-28.
- Meerts IA, Van Zanden JJ, Luijckx EA, Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, et al. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci.* 2000;56:95-104.

23. Yamauchi K, Ishihara A, Fukazawa H, Terao Y. Competitive interactions of chlorinated phenol compounds with 3,3',5-triiodothyronine binding to transthyretin: detection of possible thyroid-disrupting chemicals in environmental waste water. *Toxicol Applied Pharmacol.* 2003; 187:110-7.
24. Kudo Y, Yamauchi K. In vitro and in vivo analysis of the thyroid disrupting activities of phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. *Toxicol Sci.* 2005;84:29-37.
25. Ishihara A, Nishiyama N, Sugiyama S, Yamauchi K. The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *Gen Comp Endocrinol.* 2003;134:36-43.
26. Van den Berg KJ. Interaction of chlorinated phenols with thyroxine binding sites of human transthyretin, albumin and thyroid binding globulin. *Chem-biol Interactions.* 1990;76:63-75.
27. Lans MC, Spiertz C, Brouwer A, Koeman JH. Different competition of thyroxine binding to transthyretin and thyroxine-binding globulin by hydroxy-PCBs, PCDDs and PCDFs. *Eur J Pharmacol.* 1994;270:129-36.
28. Ulbrich B, Stahlmann R. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol.* 2004;78:252-68.
29. Shimada N, Yamauchi K. Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine (T3)-uptake system of tadpole red blood cells: effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular T3 response. *J Endocrinol.* 2004;183:627-37.
30. Moriyma K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5185-90.
31. Zoeller RT, Bansal R, Parrish C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology.* 2005;146:607-12.
32. Yamada-Okabe T, Aono T, Sakai H, Kashima Y, Yamada-Okabe H. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin augments the modulation of gene expression mediated by the thyroid hormone receptor. *Toxicol Applied Pharmacol.* 2004;194:201-10.
33. Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, et al. Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicol Sci.* 2005;84:249-59.
34. Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, et al. Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sci.* 2005;76:1589-601.
35. Miyazaki W, Iwasaki T, Takeshita A, Kuroda Y, Koibuchi N. Polychlorinated biphenyls suppress thyroid hormone receptor-mediated transcription through a novel mechanism. *J Biol Chem.* 2004;279:18195-202.
36. Kitamura S, Jinno N, Suzuki T, Sugihara K, Ohta S, Kuroki H, et al. Thyroid hormone-like and estrogenic activity of hydroxylated PCBs in cell culture. *Toxicology.* 2005;208:377-87.
37. Cheek AO, Kow K, Chen J, McLachlan JA. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environ Health Perspect.* 1999;107:273-8.
38. Gauger KJ, Kato Y, Haraguchi K, Lehmler HJ, Robertson LW, Bansal R, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect.* 2004;112:516-23.
39. Bansal R, You SH, Herzig CT, Zoeller RT. Maternal thyroid hormone increases HES expression in the fetal rat brain: an effect mimicked by exposure to a mixture of polychlorinated biphenyls (PCBs). *Brain Res Dev Brain Res.* 2005;156:13-22.
40. Roelens SA, Beck V, Aerts G, Clerens S, Vanden Bergh G, Arckens L, et al. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) by disturbance of thyroid hormone-regulated genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1040: 454-6.
41. Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H. Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinol.* 2004;80:21-30.
42. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23:38-89.
43. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid.* 1998;8:827-56.
44. Kaminski T, Kohrle J, Kodding R, Hesch RD. Autoregulation of 3, 3',5'-triiodothyronine production by rat liver microsomes. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981;98:240-5.
45. Zhou LX, Dehal SS, Kupfer D, Morrell S, McKenzie BA, Eccleston ED Jr, et al. Cytochrome P450 catalyzed covalent binding of methoxychlor to rat hepatic, microsomal iodothyronine 5'-monodeiodinase, type I: does exposure to methoxychlor disrupt thyroid hormone metabolism? *Arch Biochem Biophys.* 1995;322:390-4.
46. Wade MG, Parent S, Finnson KW, Foster W, Younglai E, McMahon A, et al. Thyroid toxicity due to subchronic exposure to a complex mixture of 16 organochlorines, lead, and cadmium. *Toxicol Sci.* 2002;67:207-18.
47. Schuur AG, Legger FF, Van Meeteren ME, Moonen MJ, Leeuwen-Bol I, Bergman A, et al. In vitro inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of halogenated aromatic hydrocarbons. *Chem Res Toxicol.* 1998;11:1075-81.
48. Schuur AG, Leeuwen-Bol I, Jong WM, Bergman A, Coughtrie MW, Brouwer A, et al. In vitro inhibition of thyroid hormone sulfation by polychlorobiphenyls: isozyme specificity and inhibition kinetics. *Toxicol Sci.* 1998;45:188-94.
49. Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Sato M, Tohyama C. Rat thyroid hyperplasia induced by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Endocrinology.* 2003;144:2075-83.
50. Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Fujii-Kuriyama Y, Tohyama C. Altered thyroxine and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice. *Arch Toxicol.* 2005;79:260-7.
51. Ribas-Fito, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, et al. Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occup Environ Med.* 2002;60:301-3.
52. Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J. Association between serum concentrations of HCB and PCBs with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup Environ Med.* 2001;58:172-7.
53. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia, cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *An Esp Pediatr.* 2000;53:1-5.
54. Feldt-Rasmussen U, Hyltoft PP, Blaabjerg O, Horder M. Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1980;95:328-34.
55. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:453-60.
56. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1068-72.
57. Van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H, De Zegher F, De Nayer P. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: Effect of thyroxine treatment. *Biochimie.* 1999;81:563-70.
58. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001;358:1602-7.
59. Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Munoz-Ortiz L, Julvez J, Grimalt JO, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol.* 2006;164: 955-62.
60. Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2004;96:34-40.
61. Cerrillo I, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Olmos B, Jimenez M, Cano A, et al. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environ Res.* 2005;98:233-9.
62. Fernandez MF, Araque P, Kiviranta H, Molina-Molina JM, Rantakokko P, Laine O, et al. PBDEs and PBBs in Southeastern Spanish Women. *Chemosphere.* 2006;66:377-83.
63. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007; [en prensa].
64. Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N. Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta.* Epub 2006 Nov 14.
65. Carreño J, Rivas A, Granada A, Lopez-Espinosa JM, Mariscal M, Olea N, et al. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2007;103:55-61.