

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

COMENTARIO

Seguridad farmacológica y ambiental: disrupción endocrina tiroidea

S. GONZÁLEZ ROMERO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario
Carlos Haya. Málaga. España.*

Los médicos, incluidos los especialistas, hemos recibido una formación relativamente sólida en fisiopatología, diagnóstico y terapéutica, en especial la farmacológica. No obstante, es común que la etiología de muchas enfermedades o síndromes nos sea ajena o que nos movamos en el terreno de las hipótesis. Hemos aceptado manejar diagnósticos, síndromes, incluso enfermedades bien definidas y caracterizadas, de las que no conocemos realmente la causa; y nos sentimos relativamente incómodos cuando el paciente nos pregunta: «¿Y esto por qué me ha ocurrido? ¿Es algo que he hecho? ¿Algo que he comido...?».

En el *puzzle* etiológico, nuestra formación en genética (y especialmente la de los médicos más jóvenes) se va consolidando, la microbiología y la nutrición están razonablemente desarrolladas, nos manejamos aceptablemente con la autoinmunidad, aunque la reconozcamos más como intermedia que como causa última, pero la «toxicología» (entendida desde un punto de vista más amplio que las intoxicaciones agudas farmacológicas o los envenenamientos por pesticidas o las lesiones por ingestión de productos tóxicos en el hogar) es una gran laguna en nuestra formación. Y no obstante reconocemos que las enfermedades de los países económicamente avanzados en muchos casos no se pueden explicar por causas infecciosas o nutricionales, como ocurriría con las de países poco desarrollados. ¿Hay que buscar una amalgama de predisposiciones genéticas, hábitos, etc., en modelos que muchas veces no terminan de ser convincentes ni reproducibles?

Hay un aspecto evidente que se omite: en el modo de vida occidental estamos continuamente expuestos a productos químicos sintéticos o artificiales, por inhalación, contacto o ingestión. Sólo esporádicamente somos conscientes de esto, incluso los médicos. Sabemos que las personas en las grandes ciudades tienen mayor cantidad de afecciones respiratorias; pensar en una reacción de las vías respiratorias ante sustancias irritantes puede ser igual de (o más) razonable que indagar en la historia alergológica del paciente. En estos casos en muchas ocasiones son asociaciones ecologistas o asociaciones de consumidores las que ponen el dedo en la llaga. Como muestra, la detección de forma permanente en los hogares de concentraciones altas de formaldehído, procedente de los muebles, productos de construcción, pinturas, textiles, etc., que producen efectos irritantes inespecíficos: conjuntivitis, rinitis, tos, etc.¹. Si con temas microbiológicos se mueven multitudes de opiniones y acciones (recuérdese las «vacas locas» o la gripe aviar, para incidencias de enfermedad realmente anecdóticas), para los produc-

tos químicos no hay sensibilidad sanitaria ni social y la clave de ello se llama desconocimiento, profesional y de la población en general.

Excepcionalmente asistimos a catástrofes sanitarias como el envenenamiento por aceite de colza adulterado; pero más habitualmente son problemas que ocupan unas líneas en un noticiero, como el hallazgo de dioxinas en una partida de pollos o el hecho de que Alemania haya tenido que advertirnos de que nuestros pimientos tienen plaguicidas ilegales. Lo que sale a la luz es la punta del iceberg de nuestra convivencia continua con sustancias químicas ocultas, cuyo efecto en nuestra salud es en general bastante desconocido para los profesionales sanitarios; productos que hasta hace 100 años no existían y probablemente estén condicionando otra forma de enfermar, especialmente en el caso de enfermedades crónicas.

El tema de la seguridad farmacológica y ambiental es enormemente extenso. El primero generalmente abarca efectos conocidos o controlables, donde los médicos nos manejamos con conocimiento y, por tanto, aceptable seguridad; y cuando no es así y hay una sospecha nueva, por ejemplo, de que un fármaco cause disfunción tiroidea, tenemos las herramientas para comprobar o refutar la teoría. Sin embargo, el factor ambiental es *a priori* inabarcable en su complejidad. Cuando nos alimentamos no ingerimos sólo nutrientes, sino un amplio número de sustancias naturales y artificiales en principio no nutritivas. ¿Qué podemos hacer entonces? Seguir controlando lo que conocemos, o sea, dar mil vueltas en distintos diseños de investigación a las grasas y a la salud (o al tiroides y el yodo) y no salir de ahí. O aventurar sobre lo que no controlamos, o sea, arriesgar, profundizar y encontrar una buena hipótesis.

En este comentario al artículo del Dr. Olea, intentaré centrarme en algún aspecto que pueda haber quedado menos documentado en su completísima exposición; por lo tanto, pasaré de puntillas sobre los contaminantes ambientales para centrarme esencialmente en la seguridad farmacológica.

Cuando hablamos de seguridad farmacológica debemos recordar que un amplio número de fármacos (o agentes usados con fines diagnósticos o terapéuticos) tienen efectos conocidos en la función tiroidea y que la disfunción tiroidea puede encontrarse entre sus efectos adversos. Los más comúnmente conocidos son los que aportan yodo en cantidades suprafisiológicas; otros fármacos, en una forma u otra, afectan a la captación de yodo o su organificación, y por ello se los ha usado específicamente como anti-tiroideos

o se los considera bociógenos; por último, hay otro amplio grupo de fármacos usados para distintas enfermedades, bastante heterogéneos, entre cuyos efectos secundarios puede encontrarse la disfunción tiroidea, por mecanismos heterogéneos y en muchos casos poco conocidos.

Las sobrecargas yodadas (antisépticos yodados, soluciones yodadas como el lugol, etc.) producen fenómenos de Wolff-Chaikoff agudos, con inhibición de la síntesis de hormona tiroidea; ello protege al organismo de una síntesis masiva de dicha hormona. La inhibición dura pocos días, produciéndose un fenómeno de escape que normaliza la síntesis de T4 y T3, al parecer tras lograr una inhibición del *symporter* sodio-yodo (NIS). Esta inhibición puede buscarse de forma activa para el tratamiento, por ejemplo, de las crisis tirotóxicas o en la preparación quirúrgica urgente del paciente hipertiroideo. No obstante, habrá pacientes en que el efecto de escape del fenómeno de Wolff-Chaikoff no ocurre, y termina produciéndose un hipotiroidismo clínico o subclínico. Especialmente susceptibles son los fetos y los recién nacidos, algunos pacientes con enfermedades sistémicas crónicas, aquellos con enfermedad tiroidea autoinmunitaria o tiroiditis posparto, antecedentes de tiroiditis subaguda, antecedentes de haber recibido radioyodo o haberse sometido a cirugía parcial tiroidea y pacientes tratados con interferón alfa recombinante².

En el caso de los recién nacidos, especialmente los prematuros, el uso de antisépticos yodados en las unidades de partos y neonatología puede producir hipotiroidismos transitorios³, y se desaconseja el uso de este tipo de antisépticos, que se debe sustituir por clorhexidina⁴. Se ha descrito incluso hipotiroidismo transitorio en un neonato con cribado neonatal normal en cuya madre se utilizaron soluciones yodadas en las curas de la cesárea, con lo que se causó un marcado incremento de yodo en la leche materna⁵. No obstante, un estudio comunicó que una dosis única de povidona yodada en niños pretérmino y a término, aunque incrementaba la yoduria, no llegaba a producir disfunción tiroidea⁶.

Este tipo de hipotiroidismo debería ser transitorio tras la retirada de la sobrecarga yodada, aunque en algunos pacientes puede ser precisa la sustitución con tiroxina durante algún tiempo.

En otro subgrupo de pacientes, por ejemplo en el bocio multinodular con autonomía tiroidea o en el bocio endémico con deficiencia previa de yodo, el exceso de yodo libre en la sangre puede producir hipertiroidismo, especialmente en ancianos y en áreas con deficiencia de yodo. Es clásico encontrar este efecto al iniciar la profilaxis con sal yodada en áreas de bocio endémico, pero también puede observarse, por ejemplo, por el uso de medios de contraste yodados; este efecto inductor de tirotoxicosis por medios de contraste es poco frecuente, no se da en pacientes con tiroides previamente normales y, por lo tanto, no se recomienda la profilaxis sistemática con perclorato; los pacientes en riesgo sí deben ser seguidos por el endocrinólogo en las semanas siguientes a la aplicación⁷. Respecto al riesgo de hipotiroidismo por contrastes yodados, puede producirse un incremento de TSH entre los días 1 y 7 tras la aplicación, que en un porcentaje pequeño excederá el límite superior de normalidad, sin modificarse en general los valores de hormonas periféricas⁸.

En pacientes con insuficiencia renal (con o sin diálisis) en los que se detecta hipotiroidismo sin autoinmunidad, se ha demostrado, en ocasiones, valores de yodo en sangre elevados; pensándose en un efecto Wolff-Chaikoff prolongado, se ha manejado hipótesis de la retención de yodo por el descenso del filtrado glomerular o la absorción del yodo a partir de la povidona (sólo en los dializados), sin resultados concluyentes, pero también se observó que la restricción del

yodo ha llevado en ciertos casos a la normalización o mejoría de la TSH sin terapia sustitutiva⁹⁻¹³.

La amiodarona es un fármaco con efectos adversos tiroideos bien conocidos, que ocurren hasta en un 15% de los pacientes que la reciben. Parece que se puede acumular (como amiodarona o desetilamiodarona [DEA]) dentro de la glándula tiroidea, por mecanismos independientes de la TSH o el NIS¹⁴ y puede inducir tiroiditis; también actuaría a través de la sobrecarga yodada en pacientes con bocios nodulares o multinodulares y autonomía previa. Por lo tanto, puede asociarse tanto a hipertiroidismo como a hipotiroidismo. En otros casos, al disminuir la conversión de T4 a T3, se produce disminución de T3 y ligero aumento de T4 con TSH normal o también ligeramente elevada¹⁵.

El excesivo aporte de yodo en cualquiera de las formas citadas tiene otros efectos adversos potenciales, como la imposibilidad temporal para realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos con radioyodo.

Es clásico el conocimiento de que algunos aniones monovalentes, como el pertecneato (TcO_4^-), el perclorato (ClO_4^-) y el tiocianato (SCN^-) actúan como potentes inhibidores competitivos del transporte de yodo en el NIS, probablemente por la similitud de sus volúmenes molares y su carga negativa. Ello los ha convertido en agentes diagnósticos para distintos procedimientos, e incluso el perclorato ha despertado interés como posible tratamiento de ciertas formas de hipertiroidismo, por ejemplo, el inducido por amiodarona. Estos aniones son efectivos cuando la concentración de yodo en plasma es normal o baja, pues si la ingesta de yodo se incrementa, retorna la hiperfunción. Por otra parte, el nitrato (NO_3^-) actúa también como inhibidor competitivo del transporte de yodo, pero débil.

Otros fármacos inhiben la organificación del yodo y las reacciones acopladas, como las tionamidas (entre ellas metimazol, carbimazol y propiltiouracilo), que son los más potentes inhibidores conocidos de la formación de las hormonas tiroideas y cuya acción no se evita (aunque puede atenuarse) por el aporte de grandes dosis de yodo. Ello les da clara utilidad terapéutica en el hipertiroidismo, pero también un potencial iatrogénico evidente. La etionamida y la 6-mercaptopurina contienen también el grupo tionamida, y se les ha adscrito cierto efecto antitiroideo¹⁶. Los compuestos aminoheterocíclicos y fenoles sustituidos comparten el mecanismo de acción de las tionamidas, pero son menos potentes¹⁶.

El litio puede causar bocio (50%) con o sin hipotiroidismo (20%). Al igual que el yodo, puede inhibir la liberación hormonal, y actuar sinérgicamente con éste para dicho efecto; otros de sus mecanismos de acción o la causa por la que unos pacientes desarrollan hipotiroidismo y otros no son desconocidos; se piensa que la preexistencia de tiroiditis autoinmunitaria subyacente podría ser un factor influyente¹⁷.

El interferón alfa y la interleucina 2 pueden asociarse con hipertiroidismos que se presentan como enfermedad de Graves-Basedow o como tiroiditis indolora¹⁸.

Los fármacos o compuestos citados previamente pueden tener un efecto relevante en la función tiroidea, al menos en ciertos subgrupos de pacientes; no obstante, se ha relacionado la utilización de muchos otros fármacos con modificaciones medibles en los distintos parámetros de función hormonal. En unos casos se inhibe la TSH sin producirse tirotoxicosis; en otros se interfiere el transporte de las hormonas periféricas, su metabolismo o la absorción de la levotiroxina exógena¹⁸. Sin embargo, al parecer pueden originar más anomalías en la interpretación de los test de función tiroidea que verdaderas disfunciones¹⁹. Entre ellos:

– Varios fármacos pueden disminuir la TSH, entre ellos dosis farmacológicas de glucocorticoides (más de 20 mg/día

de prednisona o equivalente), dobutamina²⁰ o dopamina a altas dosis, la octreotida (> 100 µg/día) o el bexaroteno²¹. En un trabajo, también la metformina se asoció con descenso de TSH en pacientes previamente hipotiroideos que recibían dosis estables de levotiroxina²².

– Los antiinflamatorios no esteroideos producen modificaciones en la unión a proteínas transportadoras. Por ejemplo, el aceclofenaco, los salicilatos y el ácido mefenámico²³.

– Los estrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) (p. ej., anticonceptivos orales, tamoxifeno, raloxifeno) elevan la TBG. De hecho puede ser preciso reajustar la terapia sustitutiva tiroidea al inicio del tratamiento anticonceptivo oral. Por el contrario, los andrógenos, anabolizantes esteroides y los glucocorticoides disminuyen la TBG. Las dosis altas de glucocorticoides pueden disminuir asimismo la conversión extratiroidea de T4 a T3²⁴.

– La heparina puede inducir un incremento agudo y transitorio de la T4 libre, por desplazamiento de la T4 de sus proteínas transportadoras por generación de ácidos grasos libres²⁵.

– Las resinas aniónicas, como la colestiramina o el colestipol, pueden fijar yodotironinas aumentando la pérdida fecal de yodo orgánico¹⁶. Su efecto no es suficiente para inducir hipotiroidismo, pero sí si se suministran de forma concomitante con levotiroxina a pacientes hipotiroideos, al inhibirse su absorción si se administran con poco intervalo²⁶.

– La absorción de la levotiroxina exógena puede disminuir por el uso concomitante de omeprazol²⁶, carbonato cálcico²⁷, sulfato ferroso²⁸, hidróxido de aluminio²⁹, ciprofloxacino³⁰ o raloxifeno³¹.

– Inductores enzimáticos como el fenobarbital o la rifamicina incrementan el metabolismo de la T4 y la T3, y los pacientes hipotiroideos tratados pueden necesitar un ajuste de dosis; el paciente eutiroideo incrementará la producción y la secreción, con lo que las hormonas se mantienen dentro de la normalidad³².

– Algunos anticomiciales, como la carbamazepina, la oxcarbazepina y el valproato, e incluso la fenitoína, pueden asociarse con alteraciones en las determinaciones hormonales tiroideas. Concretamente las dos primeras producen descensos consistentes de la T4 total y libre, que en un gran porcentaje de los casos pueden encontrarse por debajo del valor de referencia; la T3 total y libre o incluso la T3 inversa también pueden reducirse, aunque con menos frecuencia. Sin embargo, no llega a incrementarse la TSH ni se modifican la yoduria o los anticuerpos antitiroideos. Dichos cambios son reversibles al cambiar o retirar el tratamiento. El valproato puede asociarse con ligero incremento de la TSH respecto a controles, sin afectarse las hormonas periféricas; aunque algún otro estudio señala que no produce cambios³³⁻³⁵.

– Los bloqueadores beta, sobre todo a dosis altas, también disminuyen la conversión de T4 a T3²⁴.

En la seguridad ambiental podríamos considerar tres tipos de situaciones: a) la exposición inadvertida o profesional a productos químicos artificiales presentes en nuestro medio; b) los bociógenos naturales incluidos en alimentos, y c) la contaminación radiactiva.

La primera de estas tres situaciones ha sido magistralmente revisada en el artículo del Dr. Olea. Sólo insistiré de nuevo en la necesidad de que los clínicos estemos alerta ante este tipo de exposición, y haremos algún comentario sobre los aniones monovalentes ya citados.

Las sales de perclorato se pueden encontrar en fertilizantes, y a través del suelo contaminan el agua; se han detectado en el suministro de agua potable de varios estados en los Estados Unidos, donde hay preocupación sobre el efecto

que pueda tener la exposición crónica a dosis bajas. En un estudio sometieron a 9 voluntarios sanos a dosis de 10 mg/día (300 veces las detectadas en el agua) durante 14 días, y no encontraron modificaciones en la TSH ni las hormonas periféricas, como tampoco en la yoduria, aunque la captación de radioyodo (RAIU) se redujo de media un 38% y se incrementó tras suspenderlas³⁶; otro estudio del mismo grupo prolonga la exposición en 13 voluntarios a 6 meses a dosis menores (0,5-3 mg) y no encuentra ningún efecto en las determinaciones citadas, aunque la yoduria en el grupo de más dosis termina incrementándose, pero de forma no significativa³⁷. El mismo grupo encuentra que la exposición profesional en fábricas de perclorato amónico sí produce cambios significativos en la RAIU, la yoduria y las cifras de hormonas periféricas³⁸.

Respecto al tiocianato, un estudio sobre 700 pacientes en un área industrial de Alemania encuentra que los probandos con bocio tenían excreciones urinarias mayores de SCN⁻ (con yodurias medias no diferentes) y razones significativamente menores de I⁻/SCN⁻ en orina; los fumadores tuvieron razones SCN⁻/creatinina significativamente mayores que los no fumadores, y el tabaco fue predictor de bocio en los modelos de ANOVA³⁹.

Es conocida la presencia de bociógenos en alimentos de forma natural, especialmente en las familias *Brassicaceae* y *Cruciferae*, sobre todo en el género *brassica* (p. ej., distintas variedades de coles y nabos y en la mostaza); es probable que alguna forma de tiocianato esté presente en estas plantas¹⁶. Por otra parte, los flavonoides de la dieta pueden inhibir la tioperoxidasa tiroidea (TPO) y comportarse como agentes antitiroideos^{40,41}; puede ser el caso también de las isoflavonas de soja⁴²⁻⁴⁴.

Accidentes nucleares y tiroideos: el accidente de Chernobil supuso la exposición de millones de personas a dosis apreciables de ¹³¹I. El seguimiento de las personas expuestas demostró un incremento de incidencia de cáncer de tiroides, especialmente en niños o adolescentes⁴⁵⁻⁴⁷. Múltiples trabajos se han desarrollado de forma retrospectiva y prospectiva para evaluar las consecuencias de la exposición; sus resultados son en general concordantes en un incremento de la incidencia directamente relacionado con la dosis de radiación individual medida tras el accidente o estimada, con excesos de riesgo relativo publicados entre 5,25 por Gy⁴⁸ y 8 por Gy⁴⁹. Sin embargo, la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria no se ha modificado de forma relevante⁵⁰. Se debería realizar un bloqueo de la captación de yodo por el tiroidees como mínimo en niños y adolescentes de la forma más precoz posible y, dado que generalmente no puede hacerse antes, al menos inmediatamente después del accidente; se realizaría administrando yoduro potásico estable, por ejemplo 100 mg de yoduro potásico (un estudio propone dosis menores, 50 mg de IK [38 mg de yodo elemento]), como suficientes para bloquear la captación tiroidea^{51,52}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Contaminación interior: formaldehído. OCU Salud n.º 69:12-15.
2. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, et al. Iodine induced hypothyroidism. *Thyroid*. 2001;11:501-10.
3. Aliefendioglu D, Sanli C, Cakmak M, Agar A, Albayrak M, Evliyaoglu O. Wolff-Chaikoff effect in a newborn: is it an overlooked problem? *J Pediatr Surg* 2006;41:1-3.
4. Linder N, Prince S, Barilai A, Keller N, Klinger G, Shalit I, et al. Disinfection with 10% povidone-iodine versus 0,5% chlorhexidine gluconate in 70% isopropanol in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2004;93:205-10.
5. Smith VC, Svoren BM, Wolfsdorf JJ. Hypothyroidism in a breast-fed preterm infant resulting from maternal topical iodine exposure. *J Pediatr*. 2006;149:566-7.

6. Yilmaz D, Tezic HT, Zorlu P, Firat S, Bilaloglu E, Kutlu AO. Single dose povidone-iodine on thyroid functions and urinary iodine excretion. *Indian J Pediatr.* 2003;70:675-7.
7. The Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol.* 2004;14:902-7.
8. Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid.* 2004;14:521-4.
9. Gardner DF, Mars Dr, Thomas RG. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1986;7:471-6.
10. Sato K, Okamura K, Yoshinari M, Kuroda T, Ikenoue H, Okazawa K, et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol.* 1992;126:253-9.
11. Takeda S, Michigishi T, Takazakura E. Iodine-induced hypothyroidism in patients on regular dialysis treatment. *Nephron.* 1993;65:51-5.
12. Bando Y, Ushioji Y, Okafuji K, Toya D, Tanaka N, Miura S. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction. *Exp Clin Endocrinol Diab.* 2002;110:408-15.
13. Brough R, Jones C. Iatrogenic iodine as a cause of hypothyroidism in infants with end-stage renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:400-2.
14. Bogazzi F, Raggi F, Ultimieri F, Russo D, Cosci C, Cecchetti P, et al. Uptake of amiodarone by thyroidal and non-thyroidal cell lines. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:61-6.
15. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991;91:507-11.
16. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: *The Williams text of endocrinology*, 9^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
17. Perrild H, Hegedus L, Bastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psych.* 1990;147:1518-21.
18. <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=thyroid>
19. Davies PH, Franklin JA. The effects of drugs on tests of thyroid function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40:439-51.
20. Lee E, Chen P, Rao H, Lee J, Burmeister LA. Effect of acute high dose of dobutamine administration on serum thyrotropin (TSH). *Clin Endocrinol.* 1999;50:487-92.
21. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med.* 1999;340:1075-9.
22. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:225-7.
23. Samuels MH, Pillote K, Asher D, Nelson JC. Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5710-6.
24. Jaume CM, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum free thyroxine concentrations as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid.* 1996;6:79-83.
25. Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestiramine interaction re-emphasized. *Ann Intern Med.* 1991;115:658-9.
26. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;353:1787-95.
27. Singh N, Singh PN, Herschman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA.* 2000;283:2822.
28. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1992;117:1010-3.
29. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med.* 1994;97:363.
30. Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skadberg O. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ.* 2005;330:1002.
31. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med.* 2003;163:1367-70.
32. Currant PG, De Groot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev.* 1991;12:135.
33. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:930-4.
34. Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattia J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllyla VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia.* 2004;45:197-203.
35. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gucuyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia.* 2006;47:1855-9.
36. Lawrence JE, Lamm SH, Pino S, Richman K, Braverman LE. Thyroid 2000;10:659-63.
37. Braverman LE, Pearce EN, He X, Pino S, Seeley M, Beck B, et al. Effects of six months of daily low-dose perchlorate exposure on thyroid function in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2721-4.
38. Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH, et al. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long term. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:700-6.
39. Brauer VF, Below H, Kramer A, Fuhrer D, Paschke R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:229-35.
40. Ferreira AC, Lisboa PC, Oliveira KJ, Lima LP, Barros IA, Carvalho DP. Inhibitions of thyroid type I deiodinase activity by flavonoids. *Food Chem Toxicol.* 2002;40:913-7.
41. Ferreira AC, Neto JC, da Silva AC, Kuster RM, Carvalho DP. Inhibition of thyroid peroxidase by Myrcia uniflora flavonoids. *Chem Res Toxicol* 2006;19:351-5.
42. Doerge DR, Chang HC. Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;777:269-79.
43. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:349-53.
44. Milerova J, Cerovska J, Zamarazil V, Bilek R, Lapcik O, Hampl R. Actual levels of soy phytoestrogens in children correlate with thyroid laboratory parameters. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:171-4.
45. Heidenreich WF, Bogdanova TI, Biryukov AG, Tronko ND. Time trends of thyroid cancer incidence in Ukraine after the Chernobyl accident. *J Radiol Prot.* 2004;24:283-93.
46. Williams ED. Chernobyl and thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2006;94:670-7.
47. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebesko V, Bogdanova T, Bouville A, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot.* 2006;26:127-40.
48. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Nat Cancer Inst.* 2006;98:897-903.
49. Likhatarov I, Kovgan L, Vavilov S, Chepurny M, Ron E, Lubin J, et al. Post-Chernobyl thyroid cancer in Ukraine. Report 2: risk analysis. *Radiat Res.* 2006;166:375-86.
50. Tronko MD, Brenner AV, Olijnik VA, Robbins J, Epstein OV, McConnell RJ, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4344-51.
51. Giovannelli G. Radioiodine and thyroid carcinoma: KI prophylaxis in children. *Acta Biomed.* 2004;75:1-XIII.
52. Takamura N, Nakamura Y, Ishigaki K, Ishigaki J, Mine M, Aoyagi K, et al. Thyroid blockade during a radiation emergency in iodine-rich areas: effect of a stable-iodine dosage. *J Radiat Res.* 2004;45:201-4.