

Hormonas tiroideas: efectos de la exposición a compuestos organoclorados y relación con el neurodesarrollo

Mar Alvarez Pedrerol

TESIS DOCTORAL UPF / 2010

DIRECTOR DE LA TESIS

Dr. Jordi Sunyer Deu

(Departament de Ciències Experimentals i de la Salut)



A mi familia

Agradecimientos

Muchas han sido las personas que de manera directa o indirecta me han ayudado en la realización de esta tesis. En primer lugar quiero expresar especial gratitud a mi director de tesis, el Dr. Jordi Sunyer, por su entusiasmo, dedicación y amabilidad. Moltes gràcies Jordi, pel teu suport, confiança, per tenir sempre temps disponible per als teus, i per estar sempre pendent de com es troben els del teu voltant. Perquè gràcies a tu he descobert el fascinant món de l'epidemiologia, i també m'has fet descobrir les muntanyes! Et vull dir molt sincerament que em sento molt afortunada d'haver pogut treballar amb tu. I encara recordo el dia en què em vas proposar fer la tesis amb tu, al sortir del teu despatx de la emoció vaig fer un salt i se'm va trencar la sabata. Vaig haver de tornar a casa a peu coix però va valguer la pena!

A tot el CREAL, que és com una gran família que ha anat creixent durant aquests anys. Venir a treballar al CREAL és un plaer, no només perquè puc gaudir del meu estimat mar, sinó perquè cada dia aprenc coses noves, i no només en el camp professional.

A tots els membres de l'estudi INMA (Inma, Mònica, Raquel, Jojo, Núria, Joan...), i en especial a "les meves noies de Sabadell" pel seu esforç, gran dedicació i sobretot paciència! I no em puc deixar a les famílies que han participat en l'estudi! El que presento en aquesta tesis, també us pertany a tots vosaltres.

Als meus companys de la sala perquè em fan riure cada dia. En especial a tu, Marta, perquè ets una gran amiga i em diverteixo molt quan ens comportem con nenes i ens perseguim pel passadís o ens amaguem per donar-nos ensurts.

Als meus “amiguets” de la Uni (Maya, Pilarín, Amarant, Quinta, Mossa, Carme, Iris), amb els que vaig començar el llarg camí que m’ha portat fins aquí. Desitjo que mai perdem aquesta gran amistat que ens uneix. Maya, gracias por compartir las “cochets” conmigo, y por hacer del estudio un divertido juego. Pilarín, ets única en la nostra espècie (ovípara).

A mi familia. A mis padres porque siempre me han apoyado, me han mostrado su amor y cariño cada día. Porque viven por sus hijos. A mi hermana, por ser tan diferente a mí y darme otra visión de la vida. A Miguelito; aunque no estés con nosotros siempre te llevo en mi corazón. A mi abuelita, Lluna, Juan Ramón, Adela, Ana, y Margarita. A Adriana, quien nos acaba de dejar; añoraré tus risas, tus preguntas y tus llamadas. Me has enseñado que las pequeñas cosas son las más importantes. Y en especial a Luisito quien ha realizado un increíble trabajo de leer, releer y corregir esta tesis.

Doy gracias al destino, por haberme unido a Alberto con el que he compartido el mejor tercio de mi vida, y espero hacerlo el resto.

Y por último a Alexia, porque hace que todo merezca la pena.

Resumen

Antecedentes y Objetivo: Las hormonas tiroideas (HT) son esenciales para el desarrollo normal del cerebro. El desbalance tiroideo en la etapa fetal y postnatal puede producir retraso neuroconductual. La exposición a compuestos organoclorados (OCs) puede alterar los niveles de HT y tirotrópina (TSH). El objetivo principal es estudiar el efecto de los OCs en el sistema tiroideo, y la asociación entre las HT y TSH, y el desarrollo neuroconductual y crecimiento en poblaciones sanas.

Métodos: A partir de modelos de regresión y modelos GAM se estimó: 1) la relación entre los OCs, y las HT y TSH, y 2) la asociación de las HT, TSH y el consumo de yodo, con el neurodesarrollo y crecimiento, en mujeres embarazadas y niños sanos de diferentes regiones de España.

Resultados: La exposición ambiental, tanto prenatal como postnatal, a OCs altera los niveles de HT, especialmente los de triyodotironina. Las concentraciones de tiroxina y TSH se asocian con el neurodesarrollo. El consumo de yodo durante el embarazo se relaciona con el peso al nacer.

Conclusiones: La variabilidad en la exposición ambiental a OCs tiene un efecto en los niveles de HT. La variabilidad, dentro de los rangos de referencia, de las concentraciones de tiroxina y TSH tiene un efecto negativo en el neurodesarrollo.

Abstract

Background and objectives: Thyroid hormones (THs) are essential for normal brain development. The thyroid misbalance during prenatal and postnatal period can cause mental retardation. Exposure to organochlorine compounds (OCs) can alter THs and thyrotropin (TSH) levels. The main objective is to study the effect of OCs on thyroid system, as well as the association between TH and TSH, and neurodevelopment and growth in healthy populations.

Methods: The association between OCs and THs and TSH, and the association between THs, TSH and iodine consumption, and neurodevelopment and growth was estimated in healthy pregnant women and children from several areas of Spain. Regression and GAM models were used.

Results: TH levels (particularly triiodothyronine levels) are affected by prenatal and postnatal exposure to OCs. Thyroxine and TSH concentrations are related to neurodevelopment. Iodine consumption during pregnancy is associated with birthweight.

Conclusions: Differences in exposure to OCs have an effect on TH levels. Variations in thyroxine and TSH levels, within reference levels, have a negative effect on neurodevelopment.

Prólogo

Esta tesis se presenta como compendio de publicaciones, según la normativa del Programa de Doctorat en Biomedicina del Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Consta de un resumen, un capítulo de introducción, la justificación, los objetivos, otro capítulo de métodos y resultados (el cual incluye 6 artículos publicados y uno enviado para publicación), una discusión general y las conclusiones finales.

Los siete artículos originales presentados en esta tesis pertenecen al estudio INMA (INfancia y Medio Ambiente), el cual se inició en el año 2003 con el objetivo de estudiar el papel de la exposición a contaminantes ambientales a través del aire, agua y dieta en el desarrollo y salud infantil desde la etapa prenatal. Concretamente, esta tesis presenta la metodología y resultados obtenidos sobre el sistema tiroideo (la disrupción tras la exposición a compuestos organoclorados y la importancia del tiroides en el desarrollo) en cuatro de las cohortes del estudio INMA: Menorca, Ribera d'Ebre, Sabadell y Gipuzkoa. Mi participación en este proyecto comenzó en el año 2004 como becaria predoctoral, y ha consistido principalmente en la revisión bibliográfica, análisis estadístico de los datos, redacción de los manuscritos, así como coordinación del trabajo de campo de la cohorte de Sabadell y participación en el mismo.

Abreviaturas

ADHD: déficit de atención e hiperactividad

D1: desyodasa tipo 1

D2: desyodasa tipo 2

D3: desyodasa tipo 3

DIT: diyodotirosina

GAM: modelo aditivo generalizado

GH: hormona de crecimiento

HCB: hexaclorobenceno

HCH: hexaclorociclohexano

hCG: hormona gonadotropina coriónica

HT: hormonas tiroideas

IGF-I: factor de crecimiento de insulina tipo I

MIT: monoyodotirosina

OCs: organoclorados

OMS: organización mundial de la salud

PCBs: bifenilos policlorados

p,p'DDE: dicloro difenilo dicloroetano

p,p'DDT: dicloro difenilo tricloroetano

T3: triyodotironina

T4: tiroxina

TSH: tirotropina

rT3: triiodotironina reversa

TBG: globulina fijadora de tiroxina

TTR: transtirretina

Índice

	Pág.
Resumen.....	vii
Prólogo.....	xi
Abreviaturas.....	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 El sistema tiroideo.....	1
a) Las hormonas tiroideas.....	1
b) Transporte de las hormonas tiroideas.....	2
c) Función de las hormonas tiroideas.....	2
d) Metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas.....	4
e) Regulación de las hormonas tiroideas.....	5
1.2 Las hormonas tiroideas en el embarazo.....	7
a) Cambios en el embarazo.....	7
b) Yodo y embarazo.....	9
• Metabolismo del yodo durante el embarazo.....	9
• Requerimientos de yodo durante el embarazo.....	10
• Ingesta de yodo recomendada durante el embarazo.....	11
c) Alteraciones de la regulación tiroidea durante el embarazo	12
• Deficiencia de yodo.....	12
• Hipotiroidismo.....	13
• Tiroiditis autoinmune crónica.....	14
• Hipertiroidismo.....	14
d) Función tiroidea fetal.....	15
e) Hipotiroidismo congénito.....	16
f) Hormonas tiroideas y neurodesarrollo.....	17
g) Hormonas tiroideas en el cerebro del niño y del adulto.....	19
h) Hormonas tiroideas y otros efectos perinatales.....	20
1.3 Compuestos organoclorados.....	20
a) Definición.....	20
b) Toxicidad.....	23
c) Transferencia a través de la placenta.....	24
d) Compuestos organoclorados y hormonas tiroideas...	25

1.4 Compuestos organoclorados, hormonas tiroideas y neurodesarrollo.....	27
a) Transtirretina.....	28
2. JUSTIFICACIÓN.....	31
3. OBJETIVOS.....	33
4. MÉTODOS Y RESULTADOS.....	35
4.1 Artículo 1.....	39
4.2 Artículo 2.....	51
4.3 Artículo 3.....	57
4.4 Artículo 4.....	67
4.5 Artículo 5.....	77
4.6 Artículo 6.....	91
4.7 Artículo 7.....	99
5. DISCUSIÓN.....	121
5.1 Compuestos organoclorados y hormonas tiroideas..	121
a) Niveles de organoclorados en las poblaciones de estudio.....	121
b) Niveles de organoclorados en otras poblaciones	122
c) Relación entre los organoclorados y las hormonas tiroideas en las poblaciones de estudio.....	123
d) Relación entre los organoclorados y las hormonas tiroideas en otras poblaciones.....	125
e) Mecanismos de acción de los organoclorados en la disrupción tiroidea.....	126
f) Implicaciones de la disrupción tiroidea.....	127
g) El papel del yodo en la relación entre los compuestos organoclorados y el sistema tiroideo.....	127
6.2 Hormonas tiroideas y desarrollo.....	129
a) Función tiroidea durante el embarazo y neurodesarrollo a los 14 meses.....	129
• Comparación de los resultados con otros estudios.....	129
b) Función tiroidea y neurodesarrollo a los 4 años.....	131
• Comparación de los resultados con otros estudios.....	131

• Áreas del cerebro afectadas.....	132
d) Otros efectos perinatales asociados con el sistema tiroideo.....	135
• Comparación con otros estudios en niños, animales e <i>in vitro</i>	136
e) El Yodo.....	137
• Utilización de la yoduria para la evaluación de la ingesta de yodo.....	137
• Discusión de los resultados respecto a las recomendaciones actuales.....	138
• Yodo y dieta	141
6.3 La disrupción tiroidea como vía de neurotoxicidad de los compuestos organoclorados.....	142
5.4 Limitaciones del estudio.....	147
5.5 Nuevas líneas de investigación.....	149
5.6 Implicaciones en salud pública.....	151
6. CONCLUSIONES.....	155
Bibliografía.....	157
Anexos.....	173
Anexo 1.....	173
Anexo 2.....	183
Anexo 3.....	193

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La glándula tiroides

a) Las hormonas tiroideas (HT)

La tiroides es una glándula endocrina situada inmediatamente por debajo de la laringe y a ambos lados y por delante de la tráquea. Está compuesta por un gran número de folículos cerrados, estrechamente agrupados y dotados de una rica red capilar. En el interior del folículo se encuentra una sustancia secretora denominada coloide, revestida ésta por células epiteliales cuboides. El principal constituyente del coloide es la tiroglobulina, el precursor en el que se forman las hormonas tiroideas. Otra hormona que se secreta en la tiroides es la llamada calcitonina, la cual interviene en la homeostasis fosfocálcica y ósea. (Guyton et al., 1996).

La globulina elaborada por las células tiroideas es una proteína específica que contiene aproximadamente ciento veinte unidades de tirosina. La yodación de la tirosina forma monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Sabemos que, al combinarse dos moléculas de DIT se forma una molécula de tiroxina (T4), y al unirse una molécula de DIT con otra de MIT se forma la triyodotironina (T3). Una vez elaboradas, las hormonas se almacenan en forma de tiroglobulina listas para ser liberadas. La tiroxina constituye alrededor del 97% de las hormonas metabólicamente activas secretadas por la glándula tiroides, mientras a la T3 le corresponde

el 7% restante. Sin embargo, casi toda la T4 termina convertida en T3 en los tejidos, de modo que ambas son importantes desde el punto de vista funcional (Carrasco, 2005)

b) Transporte de las hormonas tiroideas

Al entrar en la sangre, más del 99% de la T3 y T4 se combinan inmediatamente con diversas proteínas plasmáticas, principalmente con la globulina fijadora de tiroxina (TBG) y, en mucho menor grado, con la albúmina y con la transtirretina o prealbúmina (TTR). Dicho proceso no puede obviar la existencia de un equilibrio entre la concentración de hormona libre y la concentración de hormona unida a transportador (Robbins, 2005).

La hipótesis de la hormona libre dice lo siguiente: la hormona libre es la única que está a disposición de los tejidos e induce a la aparición de los efectos; mientras que el transporte tiene las funciones de distribuir las hormonas uniformemente por los tejidos (por tratarse de una molécula altamente lipofílica) más la de almacenaje (Oppenheimer, 1968; Robbins, 1992)

c) Función de las hormonas tiroideas

El efecto general de las HT es el de producir la transcripción de un gran número de genes, produciéndose nuevas enzimas, proteínas estructurales, proteínas de transporte.... En general, el de aumentar la actividad funcional de todo el organismo.

Antes de actuar, la T4 se convierte en T3 (desyodificación), al tener la T3 mucha más afinidad por sus receptores nucleares que la T4.

Los receptores de las hormonas tiroideas están unidos al ADN, de ahí que al unirse las HT a sus receptores activen un proceso de transcripción de genes, posibilitando la formación de nuevas proteínas (Figura 1). (Anderson et al., 2005).

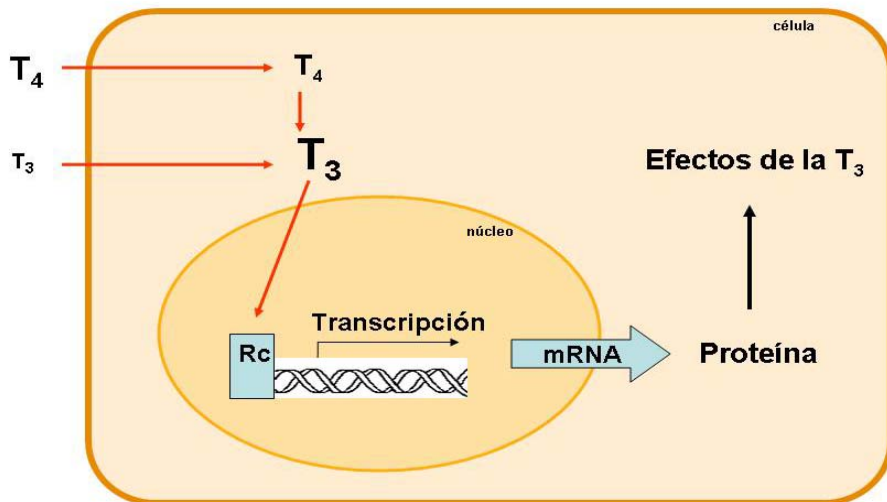


Figura 1. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

Entre las funciones generales de las HT, las más importantes son:

- aumento del metabolismo basal
- aumento de la utilización de los alimentos para obtener energía
- aumento de la síntesis proteica, pero también del catabolismo
- aumento de la actividad de las glándulas endocrinas
- excitación de procesos mentales

De las funciones más específicas de la secreción tiroidea, destacan las siguientes (Guyton et al., 1996):

- Efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono → aumento de la captación de glucosa por las células, aumento

de la glucólisis y de la neoglucogénesis, aumento de la absorción por el aparato digestivo

- Efecto sobre las grasas plasmáticas → disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos en plasma
- Efecto sobre el metabolismo de las proteínas → Aumento de la actividad de muchas enzimas
- Aumento del flujo sanguíneo y gasto cardíaco
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Aumento de la frecuencia y la profundidad de la respiración al incrementarse la utilización de oxígeno.
- Aumento del apetito
- Efecto sobre el sistema nervioso central → Aumento de la actividad funcional del cerebro (el sujeto hipertiroideo puede presentar nerviosismo extremo, neurosis, ansiedad o paranoia)

d) Metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas

Las desyodasas son enzimas que intervienen en el metabolismo de las hormonas tiroideas, activando o inactivándolas al quitar un yodo de su molécula. Existen 3 tipos: la desyodasa tipo I (D1), la tipo II (D2) y la tipo III (D3).

La vía metabólica más importante de la T4 es la 5'-monodesyodación de su anillo externo hasta formarse la 3,5,3'-triyodotironina (T3). Esta reacción está catalizada por las desyodasas tipo 1 y 2 (D1 y D2). La D1 se localiza principalmente en el hígado, el riñón y la tiroides; la D2 la localizamos en el cerebro, la hipófisis, el tejido adiposo pardo y la placenta.

La actividad de la D2 representa un mecanismo homeostático para mantener la concentración de T3, la hormona que mayoritariamente realiza la acción en las células. Por ejemplo, cuando los niveles maternos de T4 son bajos, la actividad de la D2 aumenta para mantener los niveles adecuados de T3 en la placenta. Gracias a las comprobaciones de varios estudios se ha comprobado que, si la concentración de T4 disminuye a nivel del cerebro, la actividad de la D2 aumenta para compensar el déficit, facilitando una concentración adecuada de T3 en las neuronas (Burrow et al., 1994).

La D3 principalmente inactiva la T3 y la T4; la encontramos en la placenta, el cerebro y la epidermis (Burrow et al., 1994). La desyodación de T3 por D3 produce 3,3'-diyodotironina (T2) y la desyodación de T4, 3,3',5'-triyodotironina reversa (rT3). La rT3 puede ser desyodada posteriormente por D1 o por D2 para convertirse en T2. Tanto T2 como rT3 son moléculas inactivas.

Debemos señalar que existen otras vías de metabolismo no relacionadas con la desyodación, como la glucuronidación, tras la cual se produce excreción biliar. (Leonard and Koehrlé, 2005).

e) Regulación de las hormonas tiroideas

Para mantener unos niveles normales de actividad metabólica en el organismo es preciso que, en todo momento, se secrete la cantidad correcta de hormona tiroidea. Para lograrlo, existen mecanismos

específicos de retroalimentación que actúan a través del hipotálamo y la hipófisis anterior, lo que permite controlar la secreción tiroidea. En uno de ellos la hipófisis secreta tirotropina (TSH) activando la secreción de hormonas tiroideas en la tiroides. En otro, el hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotropina (TRH) activando la liberación de TSH en la hipófisis. A su vez, estas hormonas son reguladas por retroalimentación negativa por las mismas hormonas tiroideas (Figura 2). En consecuencia, el aumento de hormona tiroidea en sangre inhibirá la secreción de TSH por la hipófisis anterior y, más débilmente, la de TRH por el hipotálamo (Guyton et al., 1996).

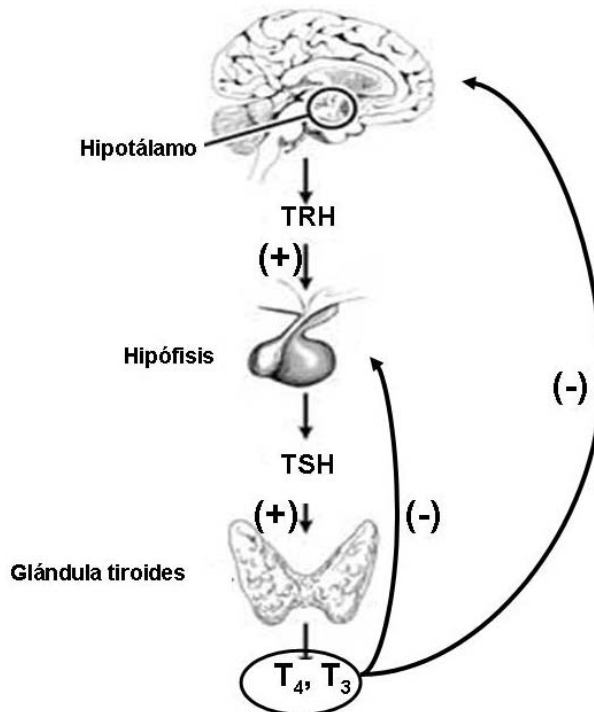


Figura 2. Mecanismos de regulación de las hormonas tiroideas (eje hipotálamo-hipofisiario).

1.2 Las hormonas tiroideas en el embarazo

a) Cambios durante el embarazo

En un embarazo normal el sistema tiroideo materno experimenta una serie de cambios sujetos al balance entre los requerimientos de las hormonas y la biodisponibilidad del yodo. El incremento de las demandas de hormona tiroidea se debe a tres factores independientes. El primer factor es el incremento de las concentraciones de TBG, como resultado de la estimulación estrogénica causada por la hormona Gonadotropina Coriónica (hCG), con el consiguiente aumento de las concentraciones de T4 total y T3 durante el primer trimestre de gestación (hacia las 20 semanas se mantienen los niveles estables hasta el parto). El segundo factor se compone del aumento transitorio, durante el primer trimestre, de los niveles de T4 libres, además de la disminución de TSH debido a la acción tirotrópica de la hCG (figura 3) (Burrow et al., 1994; Glinoer et al., 1990). En el último se producen modificaciones en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, particularmente a nivel de la placenta. El conjunto de estos factores presupone una adaptación fisiológica de la economía de la tiroides, adaptación relacionada con embarazos en mujeres sanas que viven en áreas geográficas con suficiencia de yodo. (Glinoer, 1997)

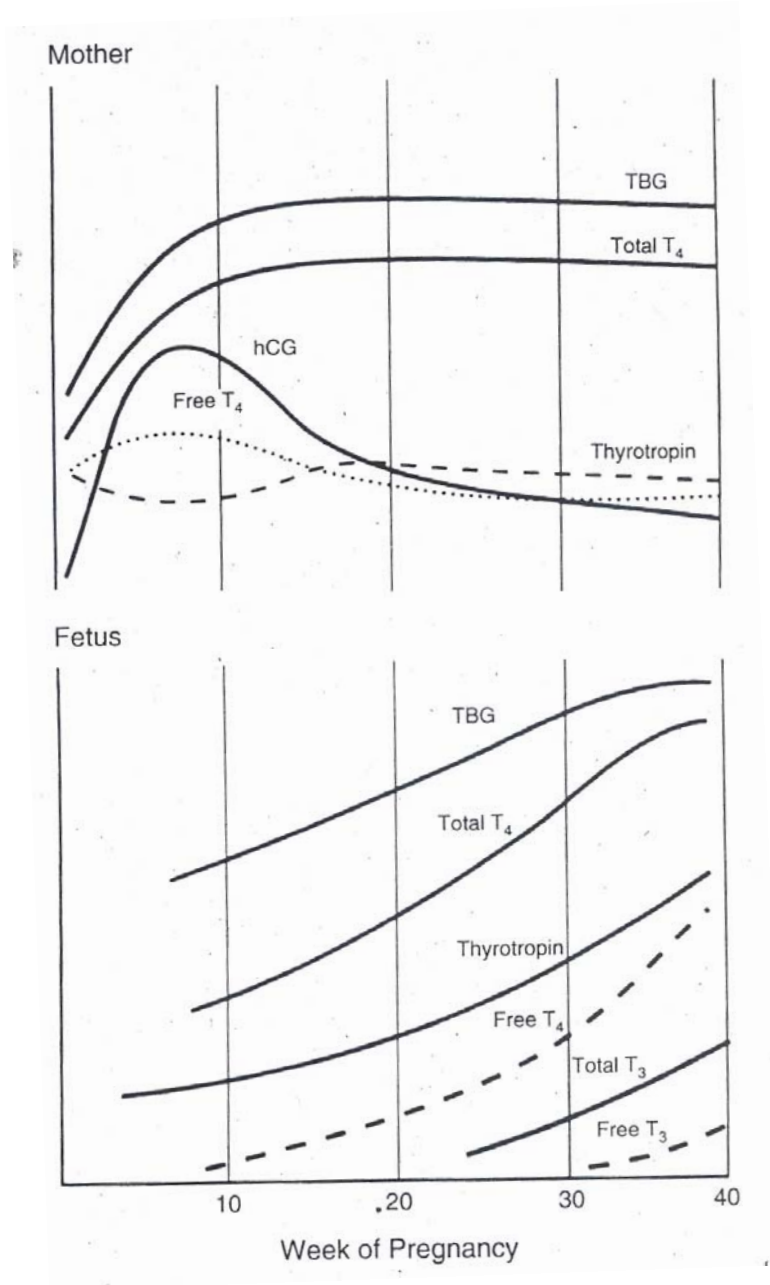


Figura 3. Cambios relativos en la función tiroidea materna y fetal durante el embarazo (Burrow et al., 1994)

b) Yodo y embarazo

“Every mother has the right to an adequate iodine nutrition to ensure that her unborn child experiences normal mental development” (Organización Mundial de la Salud)

El requerimiento de un aumento en la producción de hormonas tiroideas durante el embarazo depende, directamente, de la adecuada biodisponibilidad de yodo adquirido a través de la dieta. Cuando la ingesta es adecuada se producen adaptaciones fisiológicas al nuevo estado, pero cuando hay una deficiencia tienen lugar alteraciones patológicas a medida que el embarazo avanza (Glinioer, 2004).

Las hormonas tiroideas juegan un papel esencial en el desarrollo del cerebro del feto, por eso, un déficit de yodo severo durante el embarazo se ha asociado con alteraciones en el neurodesarrollo del niño (Delange, 2001; Pharoah et al., 1971).

Metabolismo del yodo durante el embarazo

Durante el embarazo se producen dos cambios fundamentales que afectan al metabolismo del yodo. De un lado, la tasa de filtración glomerular aumenta (en las primeras semanas de gestación), incrementando la eliminación de yodo por orina, con el resultado de una menor concentración de yodo en plasma; del otro, la producción de hormonas tiroideas también aumenta. A partir del segundo trimestre, parte del yodo se transfiere al feto a través de la placenta.

En consecuencia, los requerimientos de yodo durante el embarazo son más elevados (Glinóer, 1997; Glinóer, 2004).

Requerimientos de yodo durante el embarazo

Para prevenir un déficit de yodo durante la gestación, la mujer debería ingerir cantidades de yodo adecuadas antes de quedarse embarazada. Con un objetivo claro, alcanzar una estabilidad de yodo a largo plazo, al corresponder al periodo en que se va almacenando el máximo de yodo dentro de la glándula tiroides. De esta manera, en el embarazo se producen adaptaciones fisiológicas que permiten, en mujeres que tuvieron una ingesta adecuada antes del embarazo, alcanzar un equilibrio y mantenerlo hasta el final del embarazo. No obstante, si el embarazo se produce en mujeres que viven en zonas con insuficiencia de yodo, la adaptación fisiológica que tiene lugar en el embarazo es reemplazada progresivamente por alteraciones patológicas (figura 4) (Glinóer, 2007).

El déficit de yodo aún está presente en varios países europeos. Carencia que ha obligado a las autoridades de salud pública al desarrollo de numerosos programas consistentes en la suplementación de yodo antes, durante y después del embarazo, con el ánimo de poder alcanzar la ingesta recomendada.

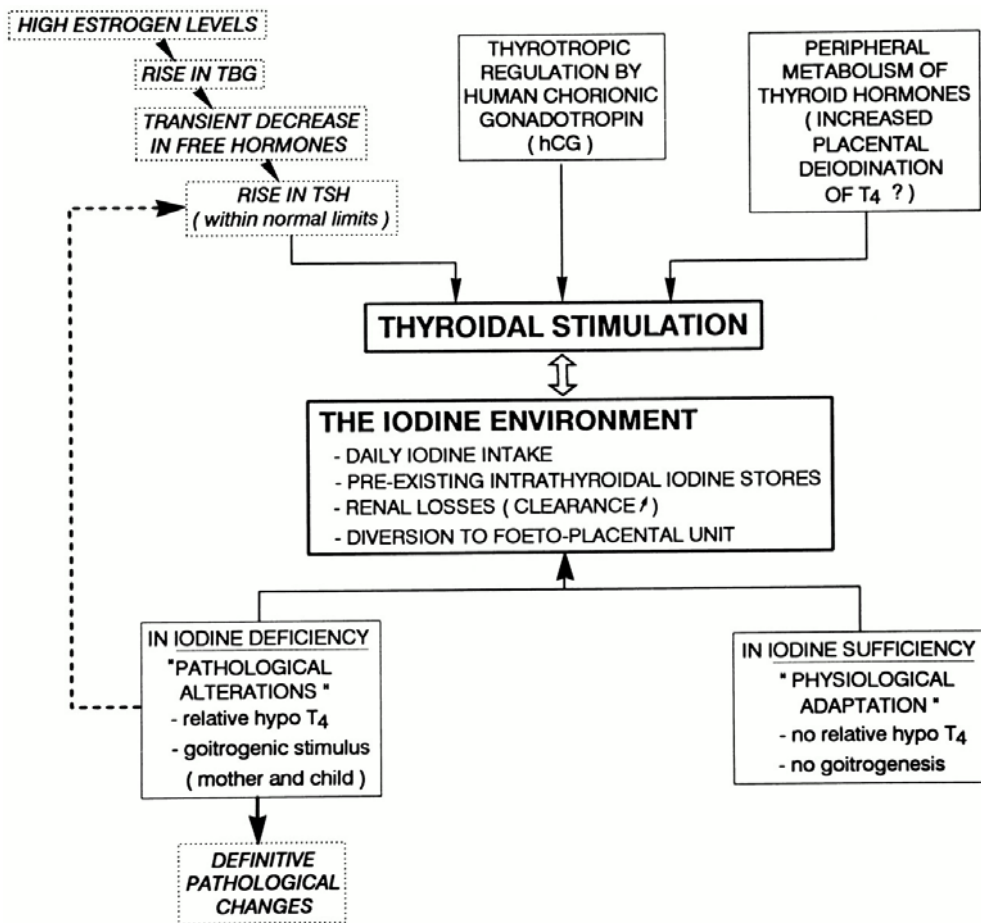


Figura 4. La figura ilustra la secuencia de sucesos que ocurren en el sistema tiroideo materno y los efectos de un déficit de yodo (Glinoe, 1997). Desde la adaptación fisiológica a las alteraciones patológicas en el sistema tiroideo durante el embarazo.

Ingesta de yodo recomendada durante el embarazo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una ingesta de yodo de 150 μg al día en la población adulta (WHO, 2001). En el 2001 la OMS recomendó que la ingesta de yodo en

mujeres embarazadas debía ser superior a la de la población general, elevándola a los 200 μg al día (WHO, 2001). Recientemente incrementó esta recomendación a una ingesta mínima de 250 μg al día, fijando una máxima de 500 μg (Andersson et al., 2007). Para alcanzar semejantes tasas se tiende, cada vez más, a la suplementación de yodo durante el embarazo.

Al tratar de determinar si en una población general hay una ingesta de yodo adecuada se utiliza la mediana de la concentración de yodo en esa población. La OMS define a una población como *yodo suficiente* si se dan tres condiciones: i) la mediana de concentración de yodo en orina es al menos de 100 $\mu\text{g}/\text{l}$; ii) menos del 20% de la población tiene una concentración inferior a 50 $\mu\text{g}/\text{l}$; iii) al menos en el 90% de las casas se utiliza sal yodada (WHO, 2001). En el caso de población embarazada la OMS define como población *yodo suficiente*: aquella cuya mediana de yodo en orina esté entre 150 y 250 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Andersson et al., 2007).

c) Alteraciones de la regulación tiroidea durante el embarazo

Deficiencia de yodo

Cuando hay una deficiencia de yodo en el embarazo la glándula tiroidea materna responde inmediatamente con mecanismos autorreguladores, incluyendo un aumento en la síntesis y secreción de T3 a expensas de T4 (requiriéndose pues, 3 átomos de yodo en vez de 4) (de Escobar et al., 2008; Glinoer, 1997). En efecto, los niveles de T4 libre pueden disminuir y los niveles de TSH

aumentar, aunque estos niveles pueden seguir encontrándose dentro del rango de la normalidad en función del grado de yodo deficiencia (Glinoe, 1997). Además, en áreas con deficiencia de yodo, se ha comprobado que el volumen de la glándula tiroidea aumenta entre un 20 y un 35%, con un desarrollo del bocio en aproximadamente un 10% de las mujeres embarazadas (Glinoe, 2005). A pesar de los mecanismos de adaptación fisiológica al déficit de yodo, aquellos casos con un déficit severo pueden dar lugar a alteraciones patológicas (Glinoe, 1997).

Hipotiroidismo

Hasta hace poco, el hipotiroidismo durante el embarazo se había considerado relativamente raro, debido al aumento de infertilidad y abortos en mujeres hipotiroideas. Con el tiempo, se ha observado que las mujeres hipotiroideas también pueden quedarse embarazadas y mantener todo el embarazo, sobretodo cuando se sigue un tratamiento adecuado.

En general, los niños nacidos de madres hipotiroideas parecen sanos y sin evidencia alguna de disfunción tiroidea. No obstante, debido a que el feto depende de las hormonas tiroideas de la madre, especialmente durante la primera mitad del embarazo, el hipotiroidismo materno se ha asociado con alteraciones en el desarrollo de los hijos. (Glinoe, 2005; Haddow et al., 1999; Kooistra et al., 2006; Pop et al., 1999).

Tiroiditis autoinume crónica

La tiroiditis autoinmune crónica es la principal causa de hipotiroidismo en mujeres. En una fracción importante de mujeres embarazadas que padecen enfermedad tiroidea autoinmune, se ha observado una disminución de la función tiroidea comparada con mujeres sin enfermedad autoinmune. Aunque, durante el primer trimestre, suelen mantener una función tiroidea dentro de la normalidad como resultado de la estimulación tirotrópica mantenida (Glinoe, 2005).

Hipertiroidismo

La causa mayor de hipertiroidismo en mujeres en edad fértil es la enfermedad de Graves (trastorno autoinmunitario que genera la hiperactividad de la glándula tiroides). Apuntamos que la frecuencia de esta patología es relativamente baja, pues ocurre únicamente en 0.5-2 de cada 1000 embarazos. Con todo, el curso del hipertiroidismo vinculado a la enfermedad de Graves tiende a mejorar a lo largo del embarazo, mejora facilitada por la disminución progresiva de los anticuerpos estimuladores de la tiroides, la cual se debe a la supresión del sistema inmunitario asociada con el embarazo, Mas en mujeres que viven en áreas con aporte de yodo restringido, la baja biodisponibilidad del yodo también ayuda a mejorar el curso de esta patología. Sea como sea, si el hipertiroidismo no se trata adecuadamente se observará una mayor frecuencia de complicaciones del embarazo (Glinoe, 1997).

d) Función tiroidea fetal

Durante la primera mitad del embarazo, antes de la producción fetal de hormonas tiroideas significativa, la T4 fetal proviene únicamente de la transferencia materno-feto-placentaria. La permeabilidad de la placenta a las hormonas tiroideas está limitada por la presencia de D3, la cual inactiva las hormonas tiroideas de origen materno, protegiendo temporalmente las estructuras embriogénicas de la acción inapropiada de las hormonas tiroideas (Huang et al., 2003). En el feto las concentraciones de TSH empiezan a aumentar durante el segundo trimestre, mientras las de T4 total aumentan progresivamente: esto es, desde niveles bajos en la décima semana de gestación hasta valores máximos en las semanas 35-40. Los niveles de T4 libre también aumentan como consecuencia del incremento de la producción fetal de T4 (figura 3) (Burrow et al., 1994). En cambio, la madre continúa suministrando hormonas durante todo el embarazo, aportando a través de la placenta yodo al feto, para que éste sintetice sus propias hormonas.

Al nacer, el neonato experimenta un pico importante de TSH (asociado al enfriamiento neonatal) que dura unas 24-36h, estabilizándose posteriormente. Los bebés prematuros, nacidos antes de la maduración total del eje hipotálamo-hipofisario, experimentan un pico de TSH más atenuado al nacer, siendo las concentraciones de T4 en suero más bajas que la de los bebés nacidos a término durante las primeras semanas de vida (Fisher and Brown, 2005).

e) Hipotiroidismo congénito

Con el nacimiento, el aporte materno de hormonas tiroideas se interrumpe. El hecho obliga al sistema tiroideo del recién nacido a ser autónomo, para así proporcionar al organismo las cantidades de hormona necesarias. En el recién nacido a término el sistema tiroideo ha alcanzado el grado suficiente de madurez para cumplir esta función.

La producción insuficiente de hormonas tiroideas durante el periodo neonatal (hipotiroidismo congénito) puede originar secuelas neurológicas, sensoriales y de desarrollo (Kooistra et al., 1994; Glorieux et al., 1985; Murphy et al., 1990; New England Congenital Hypothyroidism Collaborative, 1981; Rovet, 1999; Tillotson et al., 1994; Weber et al., 2000). La dificultad del diagnóstico clínico y la importancia de efectuar un tratamiento correcto y precoz antes del primer mes de vida, acciones básicas para lograr un desarrollo adecuado, ha conducido a implementar programas de detección precoz. En el año 1968 se estableció en Quebec el primer programa de cribaje del hipotiroidismo congénito, basado en la determinación de hormonas tiroideas en sangre de talón de los recién nacidos. En España se instauró en el 1979. Generalmente, se mide primero la TSH, después, cuando ésta está por encima de un cierto valor, se determina la T4.

Estudios en niños afectados de hipotiroidismo congénito apuntan que cuanto más temprano se inicia el tratamiento menos profundo e

irreversible es el daño originado (New England Congenital Hypothyroidism Collaborative, 1981; Tillotson et al., 1994).

f) Hormonas tiroideas y neurodesarrollo

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo del cerebro. En el cerebro ya se encuentran receptores de hormonas tiroideas en el primer trimestre del embarazo (figura 5), por tanto, el desarrollo del sistema nervioso seguramente ya es sensible a las hormonas tiroideas en las primeras semanas de gestación (Bernal and Pekonel, 1984). Las hormonas tiroideas regulan los procesos de crecimiento dendrítico y axonal, la formación de sinapsis, la migración neuronal y la mielinización (Anderson, 2001; Chan and Kilby, 2000; Porterfield and Hendrich, 1993), resultando todos ellos esenciales desde las primeras semanas de gestación (figura 5).

Un déficit de hormonas tiroideas tiene consecuencias permanentes en el cerebro (Anderson, 2001). Tanto la T3 como la T4 se detectan en el cerebro antes de que el feto sea capaz de sintetizar sus propias hormonas (Chan and Kilby, 2000). De hecho, el feto depende durante la primera parte de la gestación de las hormonas tiroideas de la madre para un correcto desarrollo del cerebro. Sin olvidar que la transferencia de hormonas tiroideas de la madre es importante durante todo el embarazo (figura 5). Incluso en casos en que la función tiroidea fetal falla, la cantidad de hormonas tiroideas maternas puede ser suficiente para prevenir la deficiencia de T3 en el cerebro del feto (de Escobar, 2004). De lo que se desprende que la hipotiroxinemia materna es especialmente peligrosa. No por

nada, el hipotiroidismo materno se ha asociado en numerosos estudios con alteraciones neurológicas (Haddow et al., 1999; Kooistra et al., 2006; Pop et al., 1999), considerándose el déficit de yodo durante el embarazo como la mayor causa prevenible del retraso mental (cretinismo endémico). El hipotiroidismo congénito también se ha asociado con alteraciones en el neurodesarrollo, aunque la detección precoz y el tratamiento de esta patología permiten mejorar el desarrollo (Congenital Hypothyroidism Collaborative, 1981; Tillotson et al., 1994). En bebés prematuros también pueden aparecer alteraciones al desarrollarse un estado de hipotiroxinemia al nacer, ya que no pueden sintetizar suficientes hormonas (de Escobar, 2008).

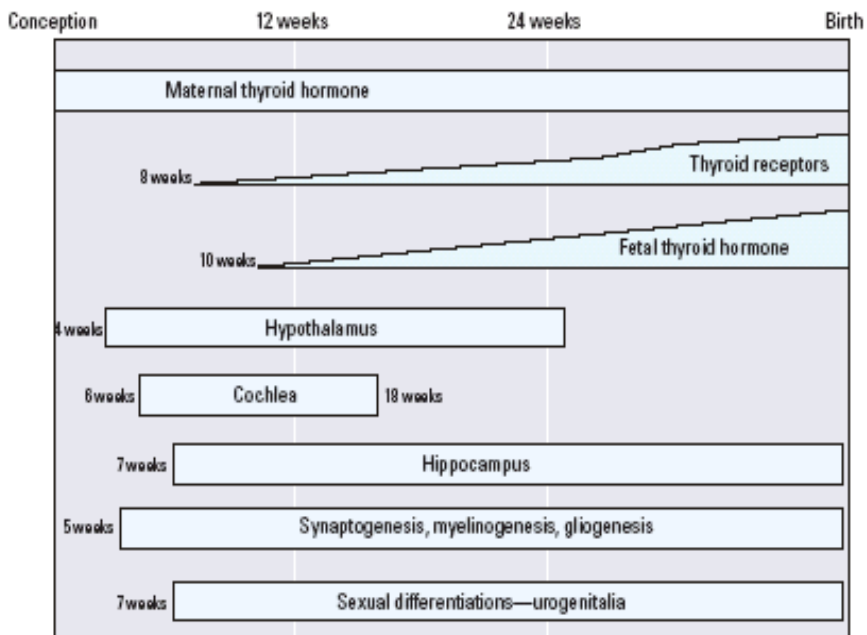


Figura 5. Rol de las hormonas tiroideas en el desarrollo neurológico fetal en relación a los procesos de desarrollo de diferentes estructuras o funciones (Colborn, 2004)

g) Hormonas tiroideas en el cerebro del niño y el adulto

Se ha escrito mucho sobre la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro del feto. Aún sabiendo poco de los mecanismos de acción, las hormonas tiroideas también tienen un papel importante en el cerebro del niño y del adulto, influenciando el comportamiento y la función cognitiva (Constant et al., 2001; Kooistra et al., 1994). Las hormonas tiroideas, entre otras funciones, modulan la función serotoninérgica (Tejani-Butt et al., 1993) y catecolaminérgica (Tejani-Butt and Yang, 1994); regulan el metabolismo cerebral y genes como el de la proteína básica de mielina (*myelin basic protein* o MBP) (Yen, 2001); constituyen además un rol importante en las características morfológicas de las células piramidales (Gould et al., 1990; Madeura et al., 1992; Rami et al., 1986). Estas funciones sugieren que las HT tienen un efecto predominante en el hipocampo y en la corteza prefrontal, implicando a las funciones de la memoria y la atención. En general, pacientes con hipotiroidismo presentan alteraciones cognitivas y disfunción neuronal generalizada, mientras que los pacientes con hipertiroidismo presentan irritabilidad y ansiedad (Whybrow et al., 2005; Whybrow and Bauer, 2005). Estudios más detallados que han utilizado diversos tests psicológicos y de comportamiento en pacientes con hipotiroidismo, revelan déficits en la memoria y el aprendizaje, trastornos de atención, alteración en la velocidad motora, así como en las funciones visuoperceptivas y visoconstructivas (Dugbartey, 1998). Pero, por tener la disrupción tiroidea efectos importantes en la función neurológica en todas las edades, los efectos pueden ser reversibles en el cerebro adulto;

mientras que en el cerebro en desarrollo los daños pueden ser irreversibles, abarcando tales daños desde pequeñas alteraciones en el comportamiento hasta un profundo retraso mental.

h) Hormonas tiroideas y otros efectos perinatales

La anovulación es la anomalía ginecológica más frecuente en mujeres con hipotiroidismo. Por ello, la concepción es infrecuente en mujeres hipotiroideas que no siguen ningún tratamiento. Las observaciones en los casos de concepción han revelado una tasa de aborto más elevada de la normal, un aumento en la prevalencia de mortalidad perinatal, anomalías congénitas, nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, preclampsia o desprendimiento de placenta (Abalovich et al., 2002; Allan et al., 2000; Casey et al., 2005; Das et al., 2006; Leung et al., 1993). De todos modos, los defectos neurológicos son los efectos adversos más estudiados.

1.3 Compuestos organoclorados

a) Definición

Los compuestos organoclorados son compuestos químicos que contienen cloro en su molécula. Incluyen los bifenilos policlorados (PCBs), las dioxinas, los clorobencenos, el dicloro difenilo tricloroetano (p,p'DDT) o el hexaclorociclohexano (HCH). Todos son contaminantes ambientales que, al ser altamente lipofílicos, persisten en el medioambiente y se acumulan en la cadena alimentaria. Para los seres humanos, la principal fuente de incorporación de los organoclorados es la comida, vía por la que se

acumulan en los tejidos, especialmente en los tejidos grasos como la leche materna (Koopman-Esseboom et al., 1994; Suzuki et al. 2005). Muchos de estos compuestos están actualmente prohibidos, aunque siguen estando presentes en el cuerpo humano debido a su lenta biodegradación, a su uso en países del tercer mundo y a su formación actual como a productos dentro de la síntesis de disolventes clorados.

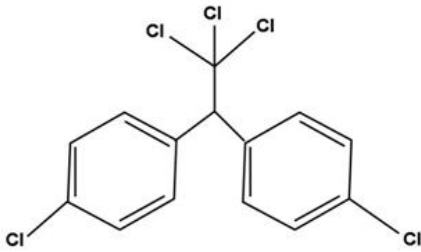


Figura 6. p,p'DDT

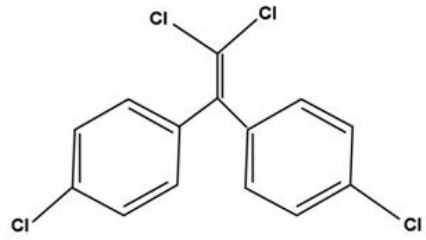


Figura 7. p,p'DDE

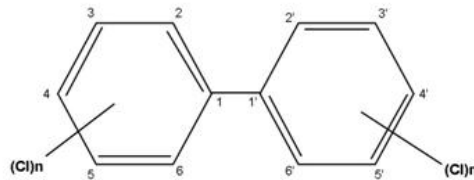


Figura 8. PCBs

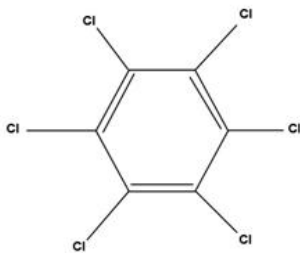


Figura 9. HCB

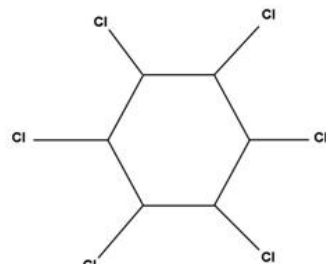


Figura 10. HCH

El p,p'DDT (figura 6) fue el primer pesticida moderno y quizás el mejor pesticida que ha existido. Fue extensamente utilizado a partir del 1945. Debe tenerse en cuenta que su principal aplicación tuvo lugar contra la malaria, contribuyendo directamente en la erradicación de esta enfermedad en Norte America y Europa. A raíz de la publicación en 1962 del libro *Primavera Silenciosa* (Silent Spring) por la escritora Rachel Carson, donde alertaba que el p,p'DDT producía cáncer y alteraba la reproducción en los pájaros, se abrió un debate sobre la prohibición del p,p'DDT. A partir de los años 70 se prohibió su uso en muchos países, pero aún existe un gran debate sobre si se debe o no utilizar p,p'DDT. Hoy en día se continúa utilizando en algunos países, concretamente en países tropicales donde la malaria está muy presente (Coleman et al., 2008) El p,p'DDT se metaboliza muy rápidamente a dicloro difenilo dicloroetano (p,p'DDE) (figura 7), de manera que en el medio ambiente se encuentran más concentraciones de p,p'DDE que de p,p'DDT.

Los PCBs (figura 8) son otros compuestos organoclorados que, debido a su gran estabilidad y resistencia al calor, se utilizan o utilizaban en transformadores eléctricos, pinturas, lubricantes, plásticos, etc. Existen 209 PCBs diferentes, o isómeros (según la posición y número de cloros en su molécula). Se comercializan habitualmente como una mezcla de algunos de ellos. Por sus efectos en la salud se prohibió su producción en muchos países industrializados a partir de los años 70.

El hexaclorobenceno (HCB) (figura 9) se usó extensamente como pesticida hasta 1965, destinándose a la protección de semillas de trigo y otros granos, contra hongos. El HCB puede aparecer como subproducto durante la manufactura de otras sustancias químicas cloradas. Este compuesto se ha considerado como un probable carcinógeno, restringiéndose en muchos países su uso en cuanto fungicida. De todas maneras, su producción como producto secundario en la industria está menos controlado.

El HCH (figura 10) también es un pesticida comercial que se introdujo en los años 40. Existen diferentes isómeros, siendo el α -HCH y el γ -HCH (conocido como lindano) los que más se han utilizado como pesticidas. El uso de estos compuestos está estrictamente controlado en muchos países.

b) Toxicidad

Muchos estudios, tanto en animales como en humanos, han demostrado que los organoclorados pueden tener efectos tóxicos en la salud de las personas y en el medio ambiente. Entre los principales efectos adversos destacan la neurotoxicidad (Bjørling-Poulsen et al., 2008; Grandjean and Landrigan, 2006; Ribas-Fitó et al., 2001), la disrupción endocrina (Birnbaum, 1994), la inducción y la promoción tumoral (Xu et al., 2010), también su posible implicación causal en otras enfermedades, a los que cabe añadir síndromes y trastornos como la fibromilagia, el síndrome de fatiga crónica y la sensibilidad química múltiple (Porta et al. 2009). Conviene tener presente que una gran cantidad de estas sustancias

comercializadas no ha pasado ni una mínima evaluación sobre sus posibles efectos tóxicos a largo plazo para la salud humana.

A causa de su elevada persistencia y lipofilidad, los compuestos organoclorados se bioacumulan en los tejidos, principalmente grasos, y en órganos como el hígado o el cerebro. Este hecho conlleva que, aunque la exposición sea a dosis bajas, los niveles que pueden acumularse en un organismo sean lo suficientemente elevados como para provocar efectos dañinos a largo plazo. De hecho, en algunas de las enfermedades o alteraciones relacionadas con los compuestos organoclorados, es probable que la exposición durante toda la vida a dosis “bajas” tenga mayor relevancia que la exposición a dosis altas.

c) Transferencia a través de la placenta y lactancia

La vía de exposición más temprana en nuestra vida es la que tiene lugar a través de la exposición placentaria y, tras el nacimiento, la lactancia (Jacobson, 1984). Por eso el impacto de estos compuestos sobre la salud de los niños es un tema de gran preocupación. Se estima que los lactantes incorporan estos compuestos 20 veces más que los adultos, llegando a acumular durante los tres primeros meses de vida el 6% de todo lo que acumularán durante el resto de su vida (Karmaus et al., 2001). Estas exposiciones tempranas ya se han relacionado directamente con efectos nocivos en el desarrollo del feto y del niño, a pesar de los estudios que recomiendan encarecidamente la lactancia materna, pues los beneficios asociados

a ella siguen siendo mayores que los perjuicios (Porta et al., 2009; Ribas-Fitó et al., 2007).

d) Compuestos organoclorados y hormonas tiroideas

Hay evidencias de que algunos compuestos organoclorados interactúan con el sistema tiroideo por diferentes mecanismos. Bien sea interactuando directamente con la glándula tiroidea y su función (Khan and Hansen, 2003; Santini et al., 2003); bien con enzimas metabolizadores de las hormonas tiroideas (Hood et al., 2003; Schuur et al., 1998); o bien uniéndose competitivamente con transportadores de las hormonas tiroideas (Cheek et al., 1999; Purkey et al., 2004). Todos estos mecanismos experimentarían una alteración en las concentraciones de hormonas tiroideas en sangre. Concretamente, los efectos de los PCBs sobre las HT podrían deberse al hecho que la estructura de los PCBs y la tiroxina es muy similar (figura 11). Por ejemplo, las hormonas tiroideas también tienen halógenos en su molécula (yodo).

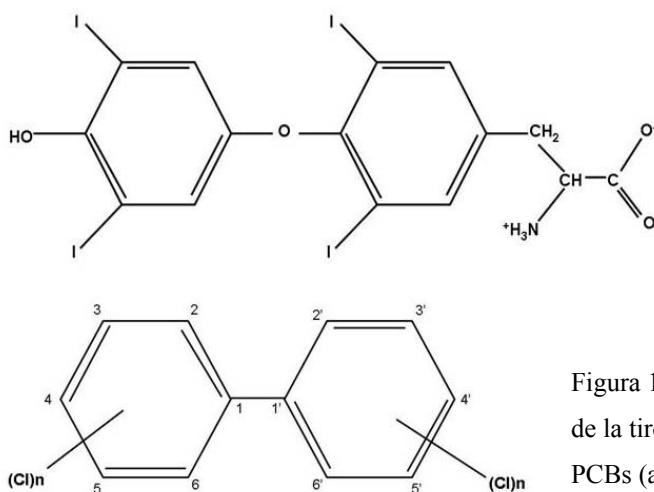


Figura 11. Estructura química de la tiroxina (arriba) y de los PCBs (abajo).

Tabla 1. Asociación entre la exposición a compuestos organoclorados y concentraciones de hormonas tiroideas y TSH en mujeres embarazadas, recién nacidos y niños de hasta 1 año de vida (Maervoet et al., 2007).

Study	No.	Pollutants		Thyroid hormones					Matrix	Sampling time	
		Exposure matrix - Biomarkers	Sampling time	TT ₃	fT ₃	TT ₄	fT ₄	TSH			
Pregnant women											
Koopman-Esseboom et al. 1994	78	Breast milk TEQ	2nd week after delivery	↓		↓		→	→	Maternal plasma	2nd week after delivery
Steuerwald et al. 2000	173	Maternal serum PCBs & OCPs	Week 34 of gestation		→	→		→	→	Maternal serum	At birth
Takser et al. 2005	149	Maternal plasma ΣPCBs	During pregnancy	↓				→	→	Maternal plasma	During pregnancy
Infants and neonates											
Pluim et al. 1993	38	Breast milk TEQ	3rd week after delivery					↑	→	Infant plasma	1 week after delivery
		Breast milk TEQ	3rd week after delivery					↑	↑	Infant plasma	11 weeks after delivery
Koopman-Esseboom et al. 1994	78	Breast milk TEQ	2nd week after delivery	→		→		→	→	Cord plasma	At birth
		Breast milk TEQ	2nd week after delivery	→		→		→	↑	Infant plasma	2nd week and 3rd month
Fiolet et al. 1997	93	Breast milk PCBs, PCDD/Fs, OCPs	2nd week after delivery			→		→	→	Infant plasma	1st week after delivery
Nagayama et al. 1997	71	Breast milk TEQ	2–3 months after delivery	→		↓		↑	→	Infant plasma	1 year after delivery
Nagayama et al. 1998	36	Breast milk TEQ	3 months after delivery	↓		↓		→	→	Infant plasma	1 year after delivery
Longnecker et al. 2000	160	Breast milk and maternal serum, Total PCBs (Webb-McCall method)	Postpartum period			→		→	→	Cord serum	At birth (1978–1982)
Steuerwald et al. 2000	173	Maternal serum PCBs & OCPs	Week 34 of gestation		→	→		→	→	Cord serum	At birth
Matsuura et al. 2001	337	Breast milk TEQ	30 days after delivery					→	→	Infant serum	1 year after delivery
Sandau et al. 2002	20	Cord plasma ΣPCBs	At birth	→				→	↓	Cord plasma	At birth
	20	Cord plasma PCP + ΣHO-PCBs	At birth	↓				↓	→	Cord plasma	At birth
Ribas-Fitó et al. 2003	70	Cord serum PCBs and HCB	At birth					→	→	Infant plasma	3 days after delivery
Takser et al. 2005	92	Cord blood ΣPCBs	At birth	→				→	→	Cord blood	At birth
Wang et al. 2005	118	Placenta TEQ		→		→		→	→	Cord blood	At birth
Asawasinsopon et al. 2006	39	Cord serum OCPs	At birth			↓		→	→	Cord serum	At birth
Chevrier et al. 2007	285	Maternal serum ΣPCBs, TEQ	2nd trimester					→	→	Infant plasma	At birth
		CYP2B-inducing PCBs	2nd trimester					↑	→	Infant plasma	At birth
Present study	198	Cord plasma Σ5 PCBs	At birth		↓			↓	→	Cord plasma	At birth
		Cord plasma TEQ	At birth		↓			↓	→	Cord plasma	At birth

→ no association; ↑ positive association; ↓ negative association.

Hay numerosos estudios que evalúan la asociación entre compuestos organoclorados y hormonas tiroideas en adultos, niños, y embarazadas (Tablas 1 y 2) (Hagmar et al., 2000). Estas investigaciones muestran una gran variedad de resultados, a pesar de que los tamaños muestrales de los diferentes estudios son relativamente pequeños.

Tabla 2. Estudios sobre la asociación entre la exposición a compuestos organoclorados y concentraciones de hormonas tiroideas y TSH en mujeres embarazadas (publicados a partir del año 2008), y niños de más de un año de vida (adaptado de Maervoet et al, 2007 y Hagmar et al., 2003).

Estudio	N°	Muestra biológica	Momento del muestreo (edad)	Contaminantes	Hormonas tiroideas				
					TT3	FT3	TT4	ft4	TSH
Mujeres Embarazadas									
Chevrier 2008	334	Suero materno	2do trimestre	PCBs, p,p'-DDE, p,p'-DDT, HCB			↓	↓	→
Lopez-Espinosa 2009	157	Suero materno	12 semanas gestación	PCBs, p,p'-DDE	→			↓	↑
Niños									
Osius 1999	320	Sangre	7-10 años	PCBs	→	↓	→	→	↑
Schell 2008	232	Sangre	10-17 años	PCBs, p,p'-DDE, HCB	→		→	↓	↑

1.4 Compuestos organoclorados, hormonas tiroideas y neurodesarrollo.

En diversos trabajos se ha observado que algunos OCs se asocian con alteraciones neurológicas en niños (Faroon, 2001; Ribas-Fito

2001). Por eso, la disrupción tiroidea se ha propuesto como posible mecanismo de acción para la neurotoxicidad de los organoclorados (Brower et al., 1998; Porterfield et al., 2000; Zoeller, 2005), aunque también se cree que podría haber otras vías. Además, los resultados en los diferentes estudios muestran cierta controversia y no permiten concluir si la relación causal es consistente.

Transtirretina

Uno de los supuestos mecanismos de toxicidad, que podría estar involucrado en la alteración de las hormonas tiroideas, es la unión competitiva a proteínas transportadoras como la transtirretina (TTR), lo que tendría como resultado una disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas en plasma (Cheek et al., 1999 Purkey et al., 2004).

Algunos PCBs se pueden unir a la TTR incluso con más afinidad que la propia hormona tiroidea (Chauhan et al., 2000). Sabemos que la TTR no es la principal transportadora de hormonas tiroideas en sangre periférica en humanos, sino que lo es la TBG. De ningún modo cabe considerarla una proteína sin importancia, aceptando lo que sugiere alguna investigación, que la TTR secretada por el plexo coroideo tiene un papel esencial en la transferencia de la T4 desde la sangre al líquido cefalorraquídeo (Chanoine et al., 1992; Schreiber et al., 1990). Una vez en el sistema nervioso la TTR sería la principal proteína transportadora. Se cree que la TTR podría, por un lado, mediar el transporte de la T4 a través de la barrera placentaria

(Landers et al., 2009) y, por otro, transportar compuestos organoclorados de la madre al feto.

Existen diferentes hipótesis sobre el rol de la TTR. Lo que está claro es que la TTR se sintetiza en el hígado y en el plexo coroideo. Las hormonas tiroideas pueden llegar al sistema nervioso a través de dos caminos: 1) cruzando la barrera entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo, donde entraría el papel de la TTR, o 2) a través de la sangre, por difusión a los capilares sanguíneos. Una de las hipótesis acerca de la TTR supone que la tiroxina entra en el plexo coroideo y, una vez pasa al LCR, se une a la TTR, la cual permitirá su transporte por todo el sistema nervioso. También se ha sugerido que la tiroxina y la TTR se unen ya en el plexo coroideo, o que la TTR pasa a la sangre del sistema nervioso donde se une a la T4 que habría pasado por difusión a través de los capilares (figura 12). Sea cual sea la hipótesis, se considera que la TTR es una proteína importante para que las hormonas tiroideas lleguen a todas las células del sistema nervioso. En tal caso, si las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo del cerebro en el feto, y la TTR es importante para la distribución de las HT en el sistema nervioso, un compuesto que se uniera competitivamente a la TTR podría tener efectos nocivos en el neurodesarrollo del feto. Por el contrario, existen estudios en animales que niegan el papel de la TTR en el acceso y distribución de la T4 en el cerebro. (Palha et al., 2002).

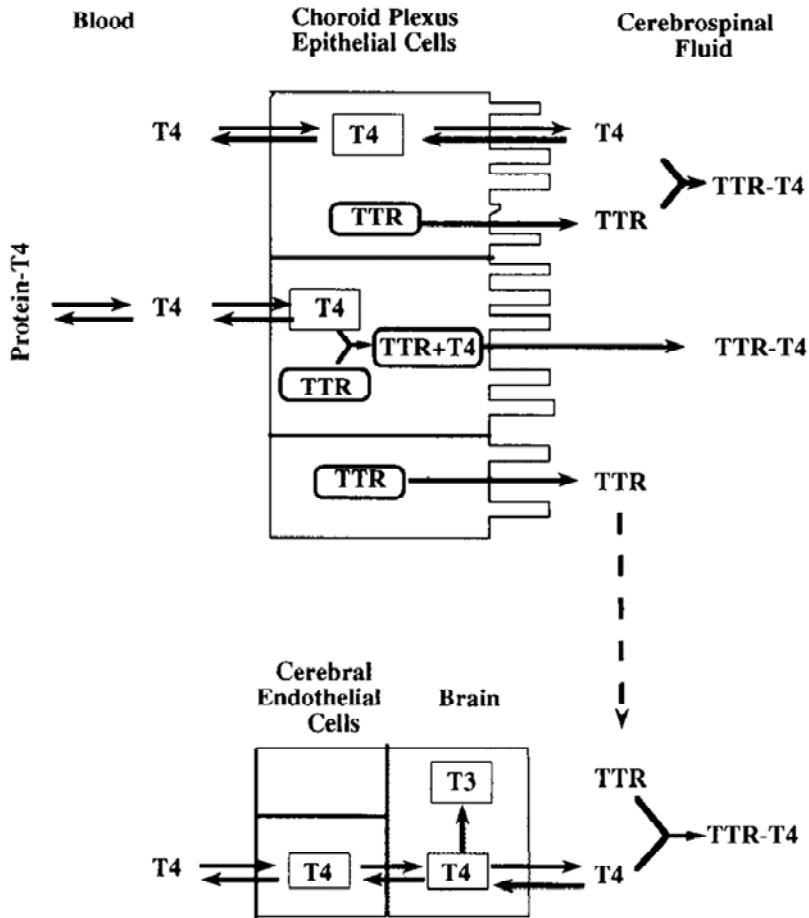


Figura 12. Hipótesis para el rol de la secreción de la TTR por las células epiteliales del plexo coroideo en el movimiento de la T4 desde la sangre al cerebro. (Southwell et al., 1993).

2. JUSTIFICACIÓN

De una parte, hay evidencias de que algunos tóxicos, como los compuestos organoclorados, pueden alterar las concentraciones de hormonas tiroideas en sangre. De otra parte, las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo neuronal y el crecimiento del niño desde las primeras semanas del embarazo. Por eso consideramos importante evaluar el efecto de la exposición prenatal y postnatal a estos compuestos en el sistema tiroideo.

Existen varios estudios epidemiológicos que evalúan dos asociaciones distintas: a) la asociación entre compuestos organoclorados y hormonas tiroideas; y b) la asociación entre hormonas tiroideas y desarrollo. Sus resultados difieren mucho entre si y no son comparables, a resultas de las diferencias que se presentan en los diseños, en las poblaciones estudiadas, en las hormonas y en los compuestos organoclorados analizados, en los tests neurológicos utilizados o en las covariables consideradas.

El proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente), al ser un estudio multicéntrico, nos permite evaluar ambas asociaciones en al menos dos cohortes de manera simultánea, utilizando en ambos casos el mismo diseño de estudio, variables y análisis estadístico. Haciendo posible por un lado, analizar la asociación entre el sistema tiroideo y el neurodesarrollo en dos poblaciones distintas, una al nacer y otra a los 4 años (Menorca y Ribera d'Ebre); por otro, analizar los efectos de la exposición prenatal a compuestos organoclorados en

los niveles de las hormonas tiroideas en dos poblaciones de mujeres embarazadas (Sabadell y Gipuzkoa). Además, el tamaño muestral de estos estudios ha sido generalmente superior al de los estudios existentes.

Teniendo presente que el proyecto INMA es un trabajo poblacional, en los estudios que se presentan en esta tesis se pretende evaluar estas asociaciones en poblaciones sanas que no presenten ninguna patología tiroidea o neurocognitiva diagnosticada, ni estén expuestas a dosis relativamente bajas de los compuestos organoclorados. Constatamos la importancia de realizar este tipo de investigaciones, sobretodo para poder establecer unos rangos de normalidad en las concentraciones de hormonas tiroideas y en el consumo de yodo, tanto durante el embarazo como durante la infancia, así como el definir unos niveles de exposición máximos que permitan asegurar un correcto desarrollo del niño.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objeto de esta tesis es evaluar el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo de los niños y el efecto de la exposición prenatal y postnatal a los compuestos organoclorados en el sistema tiroideo.

3.2 Objetivos específicos

- a) Analizar la asociación entre los niveles de compuestos organoclorados y las concentraciones de las hormonas tiroideas durante el primer trimestre del embarazo.

- b) Analizar la asociación entre la exposición prenatal a los compuestos organoclorados y los niveles de TSH al nacer.

- c) Analizar la asociación entre los niveles de compuestos organoclorados y las concentraciones de las hormonas tiroideas a los 4 años de edad.

- d) Analizar la asociación entre los niveles de hormonas tiroideas durante el embarazo y el desarrollo neuroconductual del niño a los 14 meses de edad.

- e) Analizar la asociación entre los niveles de hormonas tiroideas y el desarrollo neuroconductual de los niños a los 4 años de vida.

- f) Analizar la relación entre el sistema tiroideo durante el embarazo (concentraciones de yodo en orina, de hormonas tiroideas y TSH) y el peso al nacer de los niños.

- g) Determinar cuáles son las fuentes de yodo más importantes de la dieta durante el embarazo.

4. MÉTODOS Y RESULTADOS

El proyecto de esta tesis está integrado en el estudio INMA (Infancia y Medio Ambiente), el cual se constituyó en el año 2003. INMA es un estudio de cohortes poblacionales de diferentes regiones de España, cuyo objetivo principal es estudiar los efectos del medio ambiente y la dieta en el desarrollo fetal e infantil. Se compone de cohortes ya existentes (Menorca, Ribera d'Ebre, Granada) y nuevas cohortes (Valencia, Sabadell, Asturias, Gipuzkoa). Los trabajos presentados en esta tesis se basan en datos de las cohortes de Menorca, Ribera d'Ebre, Sabadell y Gipuzkoa. Los niños de Menorca eran originariamente participantes del estudio AMICS (“Asthma Multicenter Infant Cohort Study”), un estudio Europeo que evaluaba los factores que causaban asma en niños. La cohorte de Ribera d'Ebre se estableció inicialmente para evaluar el efecto de los compuestos organoclorados en la salud de los niños. En cambio, las cohortes de Sabadell y Gipuzkoa nacieron con el proyecto INMA, trabajando ambas cohortes con los mismos protocolos desde los primeros reclutamientos de participantes. En la tabla 3 se muestran los tamaños muestrales y los años de reclutamiento de estas 4 cohortes; en la tabla 4 las variables utilizadas en los trabajos presentados; y en la tabla 5 se presentan los 7 artículos que constituyen el trabajo de la tesis.

Tabla 3. Características de las 4 cohortes del proyecto INMA

COHORTE	MOMENTO DEL RECLUTAMIENTO	AÑO DE INCLUSIÓN	MADRES RECLUTADAS	NIÑOS AL NACIMIENTO
Ribera d'Ebre	Nacimiento	1997-1999	102	102
Menorca	Tercer trimestre embarazo	1997-1998	482	482
Sabadell	Primer trimestre embarazo	2004-2006	657	615
Gipuzkoa	Primer trimestre embarazo	2006-2008	639	613

Tabla 4. Variables utilizadas en los trabajos presentados.

COHORTE	1er TRIMESTRE EMBARAZO	3er TRIMESTRE EMBARAZO	NACIMIENTO	14 MESES	4 AÑOS
Ribera d'Ebre	-	-	Antropometría; cuestionario salud; cuestionario general; cuestionario exposición prenatal (tabaco, alcohol...); edad gestacional; TSH (cribaje postnatal); compuestos organoclorados en sangre de cordón.	-	Evaluación psicológica; cuestionario dieta y lactancia; cuestionario exposición (tabaco, alcohol...); cuestionario general (variables socio-económicas, nº hermanos, guardería...); hormonas tiroideas en suero; compuestos organoclorados en suero.
Menorca	-	-	-	-	-
Sabadell	Cuestionario dieta; cuestionario general (variables socio-económicas, exposición tabaco y alcohol...); cuestionario salud (historia reproductiva, complicaciones embarazo, medicamentos, enfermedades...); hormonas tiroideas suero; compuestos organoclorados suero; yoduría; antropometría	Cuestionario dieta; cuestionario general; cuestionario salud; yoduria	Antropometría; edad gestacional; cuestionario salud	Evaluación psicológica niños y padres; antropometría; cuestionario dieta y lactancia; cuestionario salud; cuestionario exposición ambiental	-
Gipuzkoa	-	-	-	-	-

Tabla 5. Artículos presentados en la tesis

ARTÍCULO	OBJETIVO	COHORTE	EDAD
1.TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers. Clin Endocrinol 2007 ;66:890-8.	Estudiar si las concentraciones de hormonas tiroideas y TSH se relacionan con el neurodesarrollo y el déficit de atención o hiperactividad en niños sanos de 4 años.	Menorca y Ribera d'Ebre	4 años
2.Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. Environ Int. 2008;34:737-40.	Estudiar si la exposición prenatal a compuestos organoclorados se asocia con la función tiroidea en recién nacidos de una población general.	Menorca	Nacimiento
3.Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and beta-HCH on thyroid function in preschool children. Occup Environ Med. 2008;65:452-7.	Estudiar si la exposición a compuestos organoclorados se asocia con la función tiroidea en niños sanos de 4 años.	Menorca	4 años
4.Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. Eur J Endocrinol. 2009;160:423-9.	Estudiar la asociación entre las hormonas tiroideas y las concentraciones de yodo en orina de mujeres embarazadas sanas respecto el peso al nacer de sus hijos.	Sabadell	Embarazo/Nacimiento
5.Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy. Environ Sci Technol. 2009;43:7909-15.	Estudiar si la exposición a compuestos organoclorados altera los niveles de hormonas tiroideas en mujeres embarazadas.	Sabadell y Gipuzkoa	Embarazo
6.Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. Clin Endocrinol 2010;72:81-6.	Evaluar el estatus tiroideo y examinar las principales fuentes de yodo en mujeres embarazadas.	Sabadell	Embarazo
7.High TSH levels in healthy pregnant women are related to a decrease in motor development of their children at 14 months of age (under review).	Estudiar la asociación entre el sistema tiroideo durante el embarazo y el neurodesarrollo a los 14 meses.	Sabadell	Embarazo/14 meses

5.1 Artículo 1

TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers.

Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C, Sunyer J.

Clinical Endocrinology 2007 ;66:890-898.

Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Julvez J, Ferrer C, Sunyer J. [TSH concentration within the normal range is associated with cognitive function and ADHD symptoms in healthy preschoolers](#). Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66(6): 890-8.

5.2 Artículo 2

Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to
beta-hexachlorocyclohexane.

Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Garcia-
Esteban R, Grimalt JO, Sunyer J.

Environmental International 2008;34:737-40

Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Garcia-Esteban R, Grimalt JO, Sunyer J. [Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane](#). Environ Int. 2008; 34(6): 737-40.

5.3 Artículo 3

Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and beta-HCH on thyroid function in preschool children.

Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Grimalt JO, Sunyer J.

Occupational Environmental Medicine 2008;65:452-7

Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Grimalt JO, Sunyer J. [Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and beta-HCH on thyroid function in preschool children.](#) Occup Environ Med. 2008; 65(7): 452-7.

5.4 Artículo 4

Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring.

Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, Plana E, Rebagliato M, Sunyer J.

European Journal of Endocrinology 2009;160:423-9.

Álvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. [Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring](#). Eur J Endocrinol. 2009; 160(3): 423-9.

5.5 Artículo 5

Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy.

Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Ibarluzea J, Rebagliato M, Rodriguez A, Espada M, Goñi F, Basterrechea M, Sunyer J.

Environmental Science and Technology 2009;43:7909-15

Álvarez-Pedrerol M, Guxens M, Ibarluzea J, Rebagliato M, Rodriguez A, Espada M, et al. [Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy](#). Environ Sci Technol. 2009; 43(20): 7909-15.

SUPPORTING INFORMATION

“Organochlorine compounds, iodine intake and thyroid hormone levels during pregnancy”

*Mar Alvarez-Pedrerol, Mònica Guxens, Jesús Ibarluzea, Marisa Rebagliato, Àgueda Rodríguez, Merced*es Espada, Fernando Goñi, Mikel Basterrechea, Jordi Sunyer*

*Centre for Research in Environmental Epidemiology, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain. Municipal Institute of Medical Research (IMIM-Hospital del Mar), Barcelona, Spain; CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona Spain; Pompeu Fabra University Barcelona Barcelona, Spain.

Phone: +34 932147304 / Fax: +34 932147301/ e-mail: malvarez@creal.cat

This section contains 4 pages, with three tables.

Table S1. Characteristics of the study populations.

	Sabadell (n=520)	Gipuzkoa (n=570)
Maternal variables		
Age ¹ (years)	31 (4)	32 (4)***
Weight ¹ (Kg)	63 (12)	62 (11)
Smoking during pregnancy (% yes)	20	13*
Education (%)		
Primary or less than primary	28	13
Secondary	43	37
High	29	50***
Nullipar (%)	55	55
Gestational age at sampling ¹ (weeks)	13 (1.8)	14 (1.6)***
Urinary iodine concentration ($\mu\text{g/l}$) ²	97 (59-151)	167 (120-218)***
Daily iodine intake from food and salt (μg) ³	163 (107-267)	196 (144-253)***
Iodine supplementation at sampling (%)		
None	94	6
75-100 ($\mu\text{g/day}$)	3	2
>100 ($\mu\text{g/day}$)	3	92***
Adequate daily iodine intake from food, salt and supplements (% intake>250 μg) ⁴	18	95***

*p-value<0.05, *** p-value<0.001 (Mann-Whitney and chi-square test, for continuous and categorical variables, respectively)

¹ characteristic described as mean (SD)

² Iodine concentrations were measured in a total of 245 and 569 women from Sabadell and Guipúzkoa, respectively. Characteristic described as median (PC25-PC75).

³ Iodine intake from food and iodized salt, adjusted for total calories intake. Characteristic described as median (PC25-PC75).

⁴ Iodine intake from food, iodized salt (adjusted for total calories intake) and supplements. Characteristic described as the percentage of mothers with a daily iodine intake >250 μg .

Table S2. Thyroid hormones, TSH and urinary iodine concentrations ($\mu\text{g/l}$) in women from both cohorts (separately and together), according to their daily iodine intake from food, iodized salt and supplements.

	Daily iodine intake from food and supplements	
	<250 μg	>250 μg
Sabadell (n=520)¹		
UIC ($\mu\text{g/l}$)	93 (54-138)	121 (76-194)**
free T4 (ng/dl)	0.83 (0.77-0.90)	0.81 (0.75-0.88)
total T3 (ng/dl)	156 (140-172)	153 (139-172)
TSH (mU/L)	1.18 (0.79-1.68)	1.33 (0.81-2.03)*
Gipuzkoa (n=570)¹		
UIC ($\mu\text{g/l}$)	106 (75-182)	170 (111-271)**
free T4 (ng/dl)	0.78 (0.72-0.84)	0.77 (0.72-0.85)
total T3 (ng/dl)	160 (155-179)	156 (140-172)
TSH (mU/L)	1.34 (1.01-2.08)	1.30 (0.86-1.93)
Both Cohorts (n=1090)¹		
UIC ($\mu\text{g/l}$)	94 (56-141)	166 (106-263)***
free T4 (ng/dl)	0.83 (0.76-0.90)	0.78 (0.72-0.85)***
total T3 (ng/dl)	157 (141-173)	155 (140-172)
TSH (mU/L)	1.18 (0.80-1.72)	1.31 (0.86-1.97)**

* p-value<0.05, **p-value<0.01, *** p-value<0.001 (Mann-Whitney test)

¹Iodine concentrations were measured in a total of 245 and 569 women from Sabadell and Guipúzkoa, respectively.

Characteristic described as median (PC25-PC75).

Table S3. Association between organochlorine compounds (ng/g lipid) and thyroid hormones (ng/dl) in both cohorts (separately and together) adjusted for the cross-product term of exposure (OC) vs. daily iodine intake, and other confounders.

	T4			T3		
	Sabadell	Gipuzkoa	Both cohorts	Sabadell	Gipuzkoa	Both cohorts
	Coefficient (standard error)			Coefficient (standard error)		
HCB	-0.09 (0.017)	0.011 (0.006)	0.10 (0.006)	-8.7 (4.0)*	-1.9 (1.4)	-2.9 (1.4)*
HCB x Iodine intake	0.028 (0.018)	0.004 (0.025)	0.008 (0.009)	3.2 (4.3)	-4.0 (5.7)	-3.1 (2.1)
p,p'-DDE	-0.010 (0.016)	0.008 (0.006)	0.006 (0.009)	-4.4 (3.8)	-2.1 (3.3)	-2.2 (1.3)
p,p'-DDE x Iodine intake	0.014 (0.017)	-0.001 (0.021)	-0.002 (0.009)	3.0 (4.1)	3.3 (5.0)	0.9 (2.0)
PCB-138	0.002 (0.019)	0.009 (0.008)	0.010 (0.007)	-8.6 (4.5)	-3.8 (1.8)*	-4.9 (1.6)**
PCB-138 x Iodine intake	-0.004 (0.021)	0.004 (0.032)	-0.011 (0.010)	6.6 (4.9)	-0.9 (7.3)	2.8 (2.4)
PCB-180	0.012 (0.021)	0.024 (0.009)*	0.022 (0.008)**	-10.5 (5.0)*	-6.8 (2.1)***	-7.3 (1.9)***
PCB-180 x Iodine intake	-0.010 (0.022)	-0.013 (0.029)	-0.016 (0.010)	6.5 (5.1)	-3.3 (6.6)	2.7 (2.4)
PCB-153	0.004 (0.023)	0.022 (0.009)*	0.021 (0.008)*	-11.3 (5.3)*	-6.0 (2.1)**	-7.0 (1.9)***
PCB-153 x Iodine intake	-0.003 (0.024)	-0.007 (0.033)	-0.016 (0.012)	8.0 (5.7)	0.9 (7.6)	4.0 (2.7)
βHCH¹	-0.016 (0.015)	0.019 (0.009)*	-	-6.1 (3.6)	0.4 (2.1)	-
βHCH x Iodine intake	0.019 (0.017)	0.010 (0.039)	-	0.7 (4.0)	-2.5 (9.0)	-

* p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

All models were adjusted for the cross-product term of exposure (OC) vs. iodine intake from food, iodized salt and supplements (0: >250 µg; 1: <250 µg) , age, weight, parity, smoking habits during pregnancy, educational level and gestational age at sampling. Models including data from both cohorts were also adjusted for cohort.

Organochlorines as continuous variables were log-transformed using the natural logarithm

¹βHCH was used as dichotomous (detectable vs non-detectable) variable in Gipuzkoa and as a continuous variable in Sabadell

5.6 Artículo 6

Iodine sources and iodine levels in pregnant women from
an area without known iodine deficiency.

Alvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, García-Esteban R, Rodriguez A,
Soriano D, Guxens M, Mendez M, Sunyer J.

Clinical Endocrinology 2010;72:81-86.

Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, García-Esteban R, Rodríguez A, Soriano D, Guxens M, et al. [Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency](#). Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72(1): 81-6.

5.7 Artículo 7

High TSH levels in healthy pregnant women are related to a decrease in motor development of their children at 14 months of age.

Alvarez-Pedrerol M, Jordi Julvez, Joan Forns, Muriel Ferrer,
Guxens M, Espada M, Silvia Fochs, Nuria Pey, Anna Sànchez,
Sunyer J

(Under review)

High TSH levels in healthy pregnant women are related to a decrease in motor development of their children at 14 months of age

Alvarez-Pedrerol M^{1,2,3,4}, Jordi Julvez^{1,2}, Joan Forns^{1,2}, Muriel Ferrer^{1,2,5} Guxens M^{1,2},
Espada M⁶, Silvia Fochs^{1,2,5}, Nuria Pey^{1,2,5}, Anna Sánchez^{1,2,5}, Sunyer J^{1,2,3,4}.

- (1) Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Spain.
- (2) Municipal Institute of Medical Research (IMIM-Hospital del Mar), Barcelona, Spain.
- (3) CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain.
- (4) Pompeu Fabra University. Barcelona, Spain.
- (5) Sant Fèlix Primary Health Center, Sabadell, Spain.
- (6) Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Sanidad Gobierno Vasco, Bilbao, Spain

Correspondence and queries to:

Mar Alvarez-Pedrerol

Centre for Research in Environmental Epidemiology- IMIM

C. Doctor Aiguader 88; 08003 Barcelona; Spain

Phone: +34 93 214 73 04 Fax: +34 93 214 73 01

E-mail: malvarez@creal.cat

Running Title: Thyroid hormones and neurodevelopment.

Key word: Thyroid, neurodevelopment, pregnancy, iodine.

Word count: 3021 words

Acknowledgments: This study was funded by grants from the Spanish Ministry of Health (FIS-FIS-PI041436, Instituto de Salud Carlos III (Red INMA G03/176 and CB06/02/0041), and the Generalitat de Catalunya-CIRIT 1999SGR 00241. The authors have nothing to declare

Abstract

Objective: The fetus is dependent on maternal thyroid hormones during pregnancy and an adequate thyroid function is essential for the normal brain development. The effects of subclinical hypothyroidism during pregnancy are poorly known. We aimed to assess the association between thyroid hormones and thyrotropin (TSH) in healthy pregnant women from the general population, and the neurodevelopment of their children at the age of 14 months.

Methods: A total of 646 pregnant women were recruited in Sabadell (Spain) and levels of free thyroxine (free T4), total triiodothyronine (total T3), and TSH in serum were measured at first trimester of pregnancy. Those women with thyroid pathology diagnosed were excluded from the analysis. Mental and motor development of 517 offspring was assessed using Bayley's Scales at 14 months of age.

Results: Women with TSH levels above the median (1.19mU/L) were significantly more likely to have an infant with a low motor score at 14 months of age than women with the TSH in the first quartile (adjusted odds-ratio (95%CI): 2.57 (1.10-6.00) and 2.43 (1.03-5.72) for 3rd and 4th quartiles of TSH, respectively). Free T4 and total T3 were not related to motor and mental scores.

Conclusions: TSH levels in the middle-upper normal ranges of healthy pregnant women have an adverse effect on motor development at 14 months of age. There is a need to establish thyroid hormones and TSH reference ranges during pregnancy to protect neurodevelopment of the offspring.

Introduction

Brain development is strongly dependent on an adequate supply of thyroid hormones. They regulate the processes of dendritic and axonal growth, synaptogenesis, neuronal migration, and myelination¹⁻³. The fetus is dependent on the mother's thyroid hormones in the early stages of pregnancy, thus it is important that pregnant women have adequate thyroid hormone and iodine levels^{1,3}.

Iodine is an essential micronutrient required for normal activity of the thyroid hormones¹. Hypothyroidism during pregnancy caused by iodine deficiency has long been known to be associated with neurologic deficits and mental retardation^{4,5}. However, iodine status has been improved in Europe during the past 10 years, and severe iodine deficiency disorders, such as cretinism, have been largely eliminated through the iodination of salt^{6,7}. Nevertheless, few small studies have demonstrated that even in areas in which there is sufficient iodine intake in the general population, thyroid function in healthy pregnant women without a thyroid pathology diagnosed can have an influence in neurodevelopment of their children⁸⁻¹¹. These studies have shown a mental impairment in children of women with the highest thyroid stimulating hormone (TSH)⁸ or the lowest free thyroxine (free T4)⁹⁻¹¹ concentrations, and have suggested the implementation of a systematic screening for hypothyroidism early in pregnancy. However, in recent guidelines for management of thyroid dysfunction in pregnant women it was stated that benefits of universal screening for hypothyroidism were not still justified by current evidence¹². More and larger studies demonstrating the association between thyroid function in healthy pregnant women and development of their children, as well as the beneficial effect of early treatment in women with hypothyroxinemia, are needed to support the implementation of the universal screening in all pregnant women.

Our aim was to assess the association of thyroid hormones and TSH concentrations in 517 healthy pregnant women from the general population of Sabadell (Spain) with cognitive development of their infants at 14 months of age. Sabadell was thought to be an apparently iodine sufficient area, since recent studies in some areas very close to Sabadell showed iodine sufficiency in the general population¹³.

Methods

Study population

A population-based birth cohort was established in the city of Sabadell (Catalonia, Spain) as part of the INMA-Infancia y Medio Ambiente (Environment and Children Project)¹⁴. Between July 2004 and July 2006, 657 pregnant women who visited the public health center of Sabadell for an ultrasound in the first trimester were recruited. Information on education, socioeconomic background, demographic factors, marital status, maternal health and obstetric history, parity, medication use, alcohol and smoking habits during pregnancy, anthropometric measures, and dietary intake was obtained through questionnaires administered during the first and third trimesters of pregnancy. Thyroid function (free T4, total triiodothyronine (T3) and TSH) was assessed during the first trimester of pregnancy (n=646). Anthropometric measures, sex, and gestational age of their children were obtained at birth by specially trained staff and from clinical records (n=618). 549 pairs mother-child took part in examinations at age 14 months (Bayley Scales, anthropometric measures, food frequency, health and environmental questionnaires, and mother's intellectual coefficient). A women who had a TSH concentration of 126 mU/L and a free T4 concentration of 0.016 ng/dl (n=1), and those women who had a thyroid disorder diagnosed in the past (n=31) were excluded. Finally, 517 pairs mother-child were included in the subsequent analysis. Informed

consent was signed and the study was approved by the ethics committee of the Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona.

Thyroid hormones measurement

Thyroid function was assessed during the first trimester of pregnancy by measuring concentrations of TSH, total T3 and free T4 in serum samples (Normative Public Health Laboratory of Bilbao, Basque Country) using a solid-phase, time-resolved sandwich fluoroimmunoassay (AutoDELFIA, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Turku, Finland) using a lanthanide metal europium (Eu) label. The between-assay coefficients of variation (CVs) at three levels of hormone concentration were 3.0, 3.1, and 2.6% for low, medium and high concentrations of TSH, respectively; and 6.1, 4.1, and 4.0 for free T4. The intra-assay CVs were 7.7, 2.1, and 1.7% for TSH; 3.7, 3.0, and 3.3% for free T4.

Urinary iodine concentrations

231 of the women included in the analysis had a single spot urine sample collected during the first trimester of pregnancy. Urinary iodine concentrations (UIC) were measured using paired-ion reversed phase high performance liquid chromatography with electrochemical detection and a silver working electrode. Samples were stored at –20°C prior to the analyses. UIC was only measured in 231 of the included women given that the collection of urine samples for iodine quantification was begun at half recruitment. Median UIC in this population was 97µg/L. In the analysis, this population was classified in five groups according to their UICs: 1) <50µg/L, 2) 50-100 µg/L, 3) 100-150 µg/L, 4) 150-249 µg/L, and 5) >250 µg/L based on the WHO classification¹⁵.

This categorization was used, instead of using the continuous levels, to diminish the possible misclassification bias due to daily variations of iodine intake¹⁶.

Neurodevelopment testing

Neurodevelopment of the children was assessed at 14 months (range 12 to 17 months) using the Bayley Scales of Infant Development¹⁷. Two expert psychologists were trained to administer the test. The psychologists were not aware of the mother or child's exposure information. The Bayley Scales of Infant Development first Edition (BSID-I) is one of the most psychometrically valid measurements that examine infants' mental and motor development from 1 to 42 months of age. The BSID is composed of the Mental Scale (163 items), the Psychomotor Scale (81 items), and the Behaviour Scale (30 items). In our analysis, we only use the mental and the psychomotor scales. The mental index assesses cognitive development, such as performance abilities, memory, and first verbal learnings. The psychomotor index assesses fine and gross motor development. The mean and standard deviation (SD) of our sample were used to compute index scores (Mental Score and Psychomotor Score) based on an assumption of a normal distribution. The scores were standardized to a mean of 100 with a standard deviation of 15. These scores were always adjusted by psychologist who applied the test and age in days of the child (age at assessment). To limit inter-observer variability, we applied a strict protocol, including interobserver-trainings and three sets of quality controls (inter-observer-reliability-tests) undertaken during the fieldwork. The inter-observer variability was lower than 5%. Furthermore, it was taken a Composite Reliability or Cronbach's Alpha Coefficient was used to determine the internal consistency of each sub-scale of the test. An acceptable Alpha would be >0.70 ¹⁸. Psychologists also flagged those children that may be difficult to evaluate because of

less than optimal cooperation of the child (due to tiredness, bad moods, colds, etc; n=27).

Maternal intelligence coefficient

Maternal intelligence coefficient (IQ) was assessed in 532 of the recruited women (469 of the women included in the analysis) by Factor “G” of Cattell and Cattell¹⁹. The mean and standard deviation data of our sample were used to compute index scores based on an assumption of a normal distribution. The raw scores were standardized to a mean of 100 with a standard deviation of 15.

Maternal mental health

Maternal Mental Health was assessed using the General Health Questionnaire, in the short version of 12 items (GHQ-12) as a self-reported questionnaire²⁰. Studies that have utilized the GHQ-12 have suggested that it may be an accurate screening tool for detecting antenatal and postnatal depression since these investigations have validated the instrument against a “gold standard” such as a structured diagnostic clinical interview. In our analysis, we obtain a global mental health score which ranges from 0 to 36.

Mother-to-child attachment

The Codon questionnaire²¹ was used to assess the mother’s emotional response to her infant along a number of dimensions relating to parent-to-infant attachment. In our analysis, we obtain a global Maternal Attachment score which ranges from 19 to 95.

Statistical analysis

Adjusted General Additive Models (GAM) models were first used to evaluate the relation between thyroid hormones and TSH concentrations, and Bayleys’ scales as

continuous outcomes. The adjusted association was also measured through the coefficient provided by the linear regression analysis. Thyroid hormones and TSH levels were categorized into quartiles in order to assess the linearity of the relation between hormone concentrations and neurodevelopmental outcomes. In addition, The Bayleys' scores (Mental and Motor) were dichotomized as low score (more than 1SD below the mean; score <85) and normal score (>85) to examine the risk of having a score below this cutoff of "normality", as defined elsewhere⁹. Models were adjusted for potential confounders such as psychologist, age and sex of the child, mother's age, social class and education, parity, prematurity and gestational age at sampling. In a sub-sample, no effect of mother's intelligence coefficient and mental health, mother-to-child attachment, and UIC could be demonstrated on the dependent variable, therefore these variables were not included in the final models All analyses were conducted with the STATA 8.2 statistical software package.

Results

Table 1 shows the characteristics of the pregnant women included in the study and the women excluded because of a) having a thyroid disorder diagnosed before the recruitment or b) having missing information of their children. Most of the children were assessed at the age of 14 months, and maternal serum samples for thyroid function analysis were mostly taken between 13 and 14 weeks of gestation. Three percent of the included newborns were born before 37 weeks of gestation (preterm). None of the characteristics were statistically significantly different between the included population and the excluded population because of having thyroid pathology. Nonetheless, maternal age, social class, studies, smoking and nationality were statistically

significantly different between included women and excluded women because of having missing information (p-value<0.05, chi-squared and Mann-Whitney tests).

Table 2 presents the thyroid hormones and TSH concentrations of the included pregnant women. Descriptive statistics are reported as percentiles (PC). None of the included women presented any diagnosed thyroid disorder, although 10% of the women had TSH levels above the upper limit recommended during pregnancy (2.5 mU/L) (data not shown) ²².

Figure 1 depicts the dose-response relationship between thyroid hormones and TSH, and Bayley's scores. A consistent inverse relationship between TSH and motor score is observed, although this relationship is not linear (p-value for linearity > 0.10). Free T4 levels shows a positive non-linear (p-value for linearity>0.10) tendency with motor score and total T3 levels a negative non-linear (p-value for linearity>0.10) tendency with mental score.

In the adjusted logistic regression models (table 3), infants of women with TSH levels above 25th percentile had higher risk of having a low motor score than infants of women with lower TSH levels (<25th PC), although it is only statistically significant above the 50th percentile. Mental score is not associated with any of the hormones. Adjusted linear regression models were also done to assess the association between quartiles of thyroid hormones and TSH and the Bayley's scores as continuous variables, and lower motor scores were also observed in those children of women with TSH levels above 25th percentile (coefficients (standard error): -2.5 (1.8), -3.9 (1.8), -3.3 (1.8) for 2nd, 3rd, and 4th quartiles of TSH, respectively). Free T4 and total T3 were not related to the continuous mental and motor scores (data not shown). In addition to the evaluation of the confounding effect of UIC in the relation between thyroid hormones and TSH and Bayley Scales, the association between UIC (as a categorical variable) and mental

and motor scales was also assessed (n=231). However, no statistically significant associations were observed (data not shown).

Discussion

In the present study we have observed that pregnant women without a thyroid dysfunction diagnosed, but with first trimester TSH above the 50th percentile were significantly more likely to have an infant with a low motor score at 14 months of age than women with the TSH below the 25th percentile. Free T4 and total T3 were not related to motor and mental scores.

Pop et al.⁹ were the first to investigate the relationship between thyroid hormone status of 220 apparently healthy pregnant women and infant neurodevelopment in iodine sufficient areas. They showed that low free T4 during early gestation implicated a significant risk of impaired neurodevelopment of the infant at 10 months of age. Subsequently, a study of 65 cases (healthy pregnant women with free T4 below the 10th percentile at 12 weeks of gestation) matched with 57 controls, also demonstrated a cognitive and neuromotor delay at both 1 and 2 years in children of women with the lowest free T4 levels¹⁰. These studies^{9,10} differs from the present study in the fact that they only assessed the association between free T4 and neurodevelopment, whereas in the present study we investigated the effects of free T4, total T3, and TSH, and we observed that only TSH levels were related with the outcome. In contrast to the present study, Kooistra et al. observed that first-trimester maternal free T4 but not maternal TSH was a significant predictor of some mental scores at 3 weeks of age¹¹. However, our results are in accordance with findings by Haddow et al.⁸ who observed that children of women without diagnosed hypothyroidism but with high TSH levels (above the 98th percentile) performed less well on neuropsychological tests. Nevertheless, in

our study a motor delay was already observed at TSH levels below the 50th percentile of the population. Conversely, in a recent study in 500 healthy pregnant women living in an iodine sufficient area, no association was observed between maternal thyroid function (total T4 and TSH) and child cognitive test scores at ages 6 months and 3 years²².

Newborn screening for congenital hypothyroidism has become routine in essentially all developed countries of the world, as a result normal development can generally be achieved by prompt treatment with T4 in newborns²³. Nevertheless, maternal thyroid dysfunction is likely to be more frequent than congenital hypothyroidism²⁴, and during the first trimester the fetus is totally dependent on maternal thyroid hormones¹. Iodine deficiency has been the most common cause of maternal hypothyroxinemia, and the use of iodine supplements during pregnancy is increasingly being promoted²⁵. However early identification and treatment of all kind of thyroid disorders, both clinical and subclinical, might prevent neurodevelopment impairment in more infants. Currently, the case-finding in pregnant women is only recommended in women at high risk for thyroid dysfunction¹². Nevertheless, Vaidya et al.²⁶, observed in a prospective study in 1560 pregnant women that screening only women considered “high risk” on the basis of a personal or family history of thyroid disease, or a history of other autoimmune disease, would have missed 30% of women with overt or subclinical hypothyroidism. Therefore, an universal systematic screening for thyroid dysfunction at the first prenatal visit would permit an early identification of all thyroid disorders. Nevertheless, to implement mass screening more adequate and larger studies would be needed to define the normal trimester-specific ranges of maternal serum thyroid hormones and TSH levels, and optimal management of thyroid dysfunction in pregnant women.

The available studies on the effects of thyroid hormones and TSH in healthy population on neurodevelopment show heterogeneous results, and it is not clear which is the better predictor during pregnancy of the neurobehavioural outcome^{8-11,22}. In the present study we have observed an association between TSH and motor score, while thyroid hormones (free T4 and total T3) were not significantly associated with any of the outcomes. Thyroid function can be determined either directly, by measuring the primary thyroid gland product, T4 (preferably as free T4) or indirectly, by assessing the TSH concentration, which inversely reflects the thyroid hormone concentration sensed by the pituitary. In fact, it is recognized that the indirect approach (serum TSH measurement) offers better sensitivity for detecting thyroid dysfunction than does free T4 testing, since serum TSH and free T4 concentrations exhibit an inverse log-linear relationship such that small alterations in free T4 will produce a much larger response in serum TSH²⁷. Nevertheless, despite the association between free T4 and mental score was not statistically significant, we can observe a positive tendency in the GAM models (the opposite to TSH) pointing towards a better cognitive function in children of mothers with higher free T4.

The major disadvantage of the present study was the missing information on the prevalence of positive autoantibodies to thyroid peroxidase (TPOAb) in the present population. Thyroid autoimmunity, which is the most common cause of subclinical hypothyroidism in iodine-sufficient areas, influences TSH levels and also plays a critical role in pregnancy outcome²⁸. Nonetheless, the objective of the present study was to assess the relationship between thyroid hormones and TSH and neurodevelopment scores, independently of the cause of the thyroid alteration. Moreover, the ranges of TSH and thyroid hormones are modified during pregnancy under the influence of a rapid increase in beta human chorionic gonadotropin hormone (β HCG) and T4-binding

globulin (TBG) levels³⁰, for that reason multivariate models were adjusted for gestational age at sampling to reduce the possible bias due to variations during gestation. Furthermore, women from the present study were thought to live in an apparently iodine sufficient area, however median UIC in this population was under recommendations for pregnant women¹⁵. Nevertheless, median UIC from the general population should also be measured to define the iodine status of this region. Advantages are that is a large study and that we measured some possible confounders of the association between thyroid function and neurodevelopment that no other studies had taken into account before, such as the maternal iodine status, the mother's intelligence coefficient and mental health, and the mother-to-child attachment. However, none of the relationships were modified by the inclusion of any of these variables.

In conclusion, we have observed an association between thyroid function in apparently healthy pregnant women with no previous thyroid dysfunction diagnosed and neurodevelopment of their children. This study support the introduction of systematic screening for hypothyroidism in pregnancy, and suggest that this routine screening should consist of measurement of TSH performed before pregnancy when possible, or at the first prenatal visit, and in case the TSH level is abnormal, then appropriate additional thyroid tests should be done. However, further research is required to determine the reference ranges of TSH and thyroid hormones in each stage of pregnancy, with regard to adverse outcomes for both the mother and the offspring.

Table 1. Characteristics of the study population

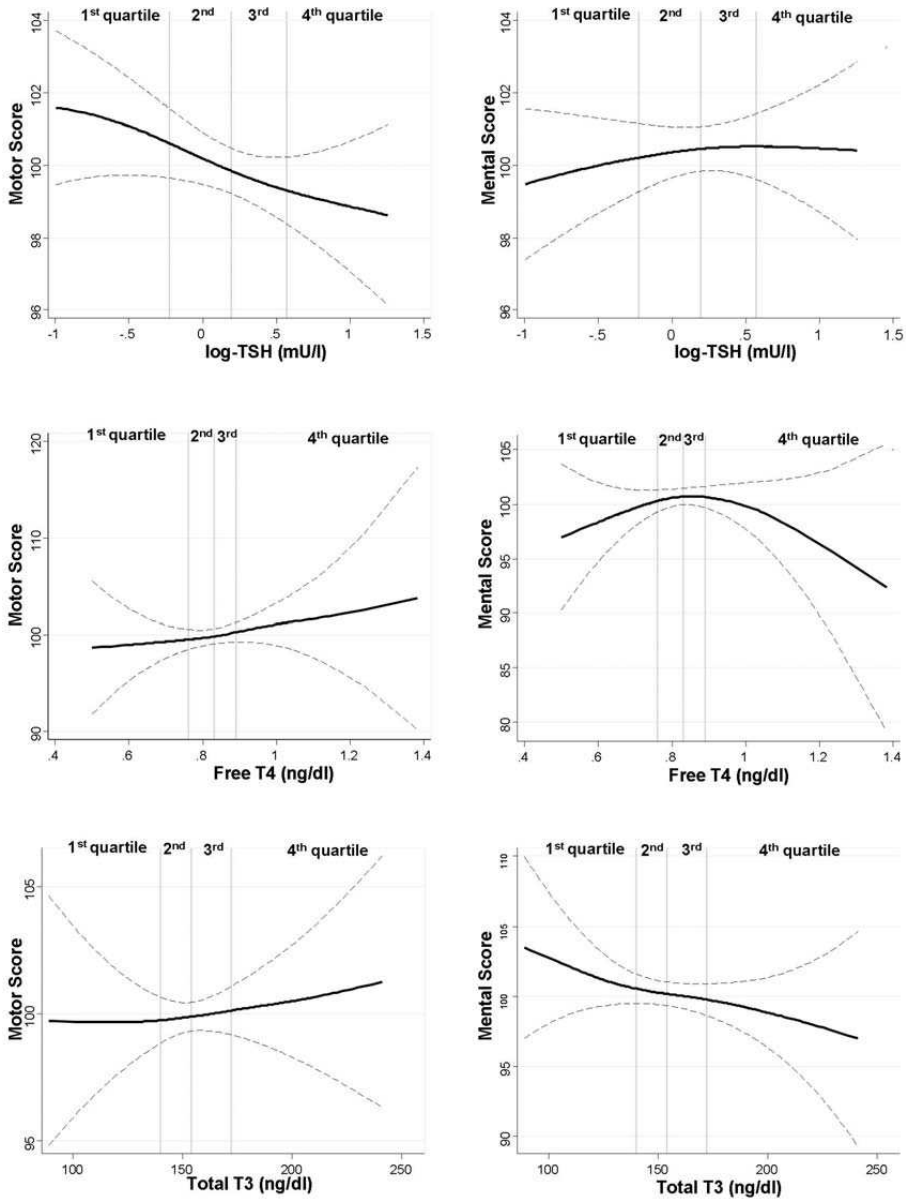
	Included women (n=517)	excluded women because of thyroid pathology (n=31)	excluded women because of missing information (n=108)
MATERNAL VARIABLES			
Age ¹ (years)	32 (4)	32 (5)	30 (5)
Social class (%)			
professional, manager, technician	23%	23%	17%
skilled manual & non-manual	48%	55%	38%
partial skilled & unskilled	18%	10%	21%
unclassified	11%	3%	24%
Studies (% primary or less than primary)	26%	32%	43%
Smoking during pregnancy (%)	19%	10%	16%
Nationality (%Spanish)	88%	97%	81%
Prarity (%nullipar)	57%	55%	52%
Gestational age at sampling ¹ (weeks)	13 (1.8)	14 (1.8)	14 (1.5)
CHILD VARIABLES			
Age ¹ (months)	14 (0.7)	14 (0.7)	-
Sex (%males)	52%	52%	-
Preterm (%)	3%	0%	-
Bayley's Score			
Mental	100 (15)	100 (14)	-
Motor	100 (15)	98 (14)	-

¹ mean (estándar deviation)

Table 2. Thyroid hormone (free T4 and total T3) and thyrotropin (TSH) concentrations in pregnant women (n=517).

	Geometric mean (95%CI)	Percentiles		
		25th	50th	75th
TSH (mU/l)	1.10 (1.03-1.17)	0.8	1.19	1.77
free T4 (ng/dl)	0.82 (0.81-0.83)	0.76	0.83	0.89
T3 (ng/dl)	155 (153-157)	140	154	172

Figure 1. Adjusted[†] association between TSH (log-transformed) and thyroid hormones, and continuous mental and motor scores (Generalized Additive Models).



[†]Adjusted for psychologist, age and sex of the child, mother's age, social class and education, parity, prematurity and gestational age at sampling.

Table 3. Adjusted[†] association between thyroid hormones, thyrotropin, and neurodevelopmental outcomes.

	Low Mental score^a (odds ratio (95%CI))	Low Motor score^a (odds ratio (95%CI))
TSH quartiles^b		
2 nd (mU/l)	1.14 (0.53-2.47)	2.26 (0.97-5.28)
3 rd (mU/l)	1.05 (0.48-2.30)	2.57 (1-10-6.00)*
4 th (mU/l)	1.43 (0.67-3.06)	2.43 (1.03-5.72)*
Free T4 quartiles^b		
2 nd (ng/dl)	0.82 (0.39-1.74)	0.79 (0.36-1.73)
3 rd (ng/dl)	0.75 (0.34-1.65)	1.14 (0.53-2.45)
4 th (ng/dl)	1.27 (0.59-2.75)	0.88 (0.38-2.02)
Total T3 quartiles^b		
2 nd (ng/dl)	1.23 (0.59-2.55)	0.59 (0.28-1.25)
3 rd (ng/dl)	0.87 (0.39-1.90)	0.66 (0.31-1.40)
4 th (ng/dl)	1.16 (0.53-2.53)	0.72 (0.33-1.19)

* p-value<0.05

[†]Adjusted for psychologist, age and sex of the child, mother's age, social class and education, parity, prematurity and gestational age at sampling.

^aThe reference category is the group of children with the score above 1SD of the mean, >85)

^bThe reference category is the first quartile

Bibliography

1. Glinoer, D. (2004) The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, **18**, 133-152.
2. Porterfield, S.P. & Hendrich, C.E. (1993) The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development – current perspectives. *Endocrine Reviews*, **14**, 94–106.
3. de Escobar, G.M., Ares, S., Berbel, P., *et al.* (2008) The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Seminars in Perinatology*, **32**, 380-386.
4. Pharoah, P.O., Buttfield, I.H. & Hetzel, B.S. (1971) Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet*, **1**, 308–310.
5. Delange, F. (2001) Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgraduate Medical Journal* , **77**, 217–220.
6. WHO. Andersson, M., de Benoist, B., Darnton-Hill, I., *et al.* (2007) Iodine deficiency in Europe. A continuing public health problem. Geneva: World Health Organization, 2007.
7. Zimmermann, M.B. (2007) The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Public Health Nutrition*, **10**, 1584-1595.
8. Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., *et al.* (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, **341**, 549–555.

9. Pop, V.J., Kuijpers, J.L., van Baar, A.L., *et al.* (1999) Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clinical Endocrinology*, **50**, 149–155.
10. Pop, V.J., Brouwers, E.P., Vader, H.L., *et al.* (2003) Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*, **59**, 282-288.
11. Kooistra, L., Crawford, S., van Baar, A.L., *et al.* (2006) Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*, **117**, 161-167.
12. Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L.A., *et al.* (2007) Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **92**, S1-47,
13. Vila, L., Castell, C., Wengrowicz, S., *et al.* (2006) Urinary iodide assessment of the adult population in Catalonia. *Medicina Clinica (Barc)*, **127**, 730–733. (in Spanish).
14. Ribas-Fitó, N., Ramón, R., Ballester, F., *et al.* (2006) Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, **20**, 403-410.
15. Andersson, M., de Benoist, B., Delange, F., *et al.* (2007) WHO Secretariat on behalf of the participants to the consultation. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*, **10**, 1606–1611.
16. WHO, UNICEF, and ICCIDD (2001) Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. (WHO/NHD/01.1). 2 edn. Geneva: World Health Organization, 2001.
17. Bayley, N. (1977) Escalas Bayley de Desarrollo Infantil. TEA Ediciones

18. Feinstein, A.R. (1981) Clinical biostatistics. LVI. The t test and the basic ethos of parametric statistical inference (conclusion). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **30**, 133-146.
19. Cattell, R.B. & Cattell, A.K.S. (1977) Manual de Factor “g”. Escalas 2 y 3. Ediciones TEA
20. Martin, C.R. & Jomeen, J. (2003) Is the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) confounded by scoring method during pregnancy and following birth? *J Reprod Infant Psycho*, **21**, 267-278.
21. Condon, J.T. & Corkindale, C.J. (1998) The assessment of parent-to-infant attachment: development of a self-report questionnaire instrument. *Journal of Reproductive Infant Psychology*, **16**, 57-76.
22. Oken, E., Braverman, L.E., Platek, D., *et al.* (2009) Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **94**, 497-503.
23. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley, T., Kaplowitz, P.B., Kaye, C.I., *et al.* (2006) Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, **117**, 2290-2303.
24. de Escobar, G.M., Obregon, M.J. & del Rey, F.E. (2004) Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **18**, 225-248.
25. Berbel, P., Obregón, M.J., Bernal, J., *et al.* (2007) Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **18**, 338-343.

26. Vaidya, B., Anthony, S., Bilous, M., *et al.* (2007) Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **92**, 203–207.
27. Andersen, S., Pedersen, K.M., Bruun, N.H., *et al.* (2002) Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **87**, 1068–1072.
28. Wier, F.A. & Farley, C.L. (2006) Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *Journal of Midwifery and Women's Health*, **51**, 152–158.
29. Glinoe, D. (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews*, **18**, 404–433.

5. DISCUSIÓN

5.1 Compuestos organoclorados y hormonas tiroideas

a) Niveles de organoclorados en las poblaciones de estudio

La producción de la mayoría de compuestos organoclorados está actualmente prohibida en muchos países debido a su toxicidad en animales y humanos. De todas maneras, persisten en el medio ambiente y se acumulan en la cadena alimentaria y en tejidos humanos. Además, a pesar de que se haya prohibido su uso en algunos países industrializados, algunos de estos tóxicos aún se utilizan en algunos lugares o se producen, de forma no intencionada, en emisiones residuales de procesos de combustión o de fabricación de productos químicos que contienen cloro.

En España, la prohibición del uso de los compuestos organoclorados entró en vigor durante el bienio 1975-77 (Porta et al., 2009). Lo que no ha evitado el que en los tres estudios transversales realizados en las cohortes de Sabadell, Gipuzkoa y Menorca, se hayan presentado concentraciones detectables de compuestos organoclorados, así: en el embarazo (Sabadell y Gipuzkoa); en el momento de nacer (Menorca); y a los 4 años (Menorca). Los niveles varían en función de la cohorte y de la edad. Por ejemplo, el estudio en embarazadas efectuado en Sabadell y

Gipuzkoa (artículo 5) muestra una diferencia entre las dos cohortes. Mientras que en Gipuzkoa se presentan niveles ligeramente más elevados de PCBs (propios de zonas industrializadas), en Sabadell se observan niveles más elevados de HCB, p,p'-DDE y β -HCH (pesticidas). Dejamos apuntado que en este análisis se excluyeron las mujeres extranjeras, al tener concentraciones muy diferentes en todos los compuestos organoclorados (concentraciones muy elevadas de pesticidas y niveles muy bajos de PCBs), concentraciones que implicaban una interacción en los modelos de regresión al incluirlas en los análisis. En este punto, al no ser suficientes para hacer un análisis estratificado (71 mujeres en Sabadell y 26 en Gipuzkoa) se decidió excluirlas, a fin de tener una muestra más homogénea. En cuanto a la cohorte de Menorca, los niveles en sangre de cordón y a los 4 años de algunos compuestos organoclorados también difieren entre sí (artículos 2 y 3). Lo más destacable es la disminución de los niveles de HCB y el aumento en las concentraciones de PCBs a los 4 años.

b) Niveles de organoclorados en otras poblaciones

La mayoría de niños y madres de las cohortes INMA han estado expuestos crónicamente a concentraciones relativamente bajas de los diferentes organoclorados. En lo que hace a los organoclorados de procedencia industrial (PCBs), los niveles serían del mismo orden que aquellos encontrados en otras poblaciones occidentales de características similares (Greizerstein et al., 1999; Huisman et al., 1995; Koppen et al., 2009; Lackmann et al., 1996; Osius et al., 1999; Patandin et al., 1999; Rhainds et al., 1999; Sauer et al., 1994;

Schell et al., 2008; Takser et al., 2005). En lo relativo a los organoclorados de tipo plaguicida (p,p'-DDE, p,p'-DDT, HCB y β -HCH), los niveles son más bajos que en otras zonas probablemente más rurales (Asawasinsopon et al., 2006; Chevrier et al., 2008; Mazhitova et al., 1998; Steuerwald et al., 2000).

c) Relación entre los organoclorados y las hormonas tiroideas en las poblaciones de estudio

En la tabla 4 se resumen los resultados de los 3 artículos publicados acerca de la relación entre hormonas tiroideas y compuestos organoclorados (artículos 2, 3 y 5). En los dos estudios en los que se disponía de la T4 libre, la T3 total y la TSH (artículos 3 y 5) los resultados han sido muy similares. Se ha observado una relación negativa entre la mayoría de compuestos organoclorados y la T3 total. En concreto, los PCBs 138 y 153 y el β -HCH se han asociado con la T3 en los dos estudios, mientras que no se ha observado relación con el p,p'-DDE. Aunque en el estudio de Menorca el p,p'-DDT y el PCB-118 también se asociaron negativamente con la T3. Esta asociación no se pudo observar en el estudio de embarazadas, al no detectarse semejantes compuestos en la mayoría de mujeres. Conviene tener en cuenta que los métodos de análisis de los compuestos organoclorados que se utilizaron en ambos estudios fueron distintos, como distintos fueron sus límites de detección (límite de detección en Menorca: 0.02 ng/ml; límite de detección en Sabadell/Gipuzkoa: 0.072 ng/ml). Y la relación negativa entre p,p'-DDT y el PCB-118, y la T3 total de los niños de Menorca, se observó por debajo del nivel de detección del estudio de

embarazadas. Por otro lado, en ambos estudios prácticamente no se observó asociación con la T4 libre (sí se observó cierta relación positiva en el estudio de embarazadas, pero únicamente en la cohorte de Gipuzkoa) ni con la TSH. En el estudio en recién nacidos de Menorca, en el que únicamente se disponía de la TSH (cuantificada en 27 sujetos), se observó una relación positiva entre la hormona y el β -HCH. Este resultado fue consistente con el hallado anteriormente en los recién nacidos de la cohorte de Ribera d'Ebre (anexo 3), en el que únicamente el β -HCH se asoció (positivamente) con las concentraciones de TSH en sangre de cordón.

	HCB		β -HCH		p,p'DDE		p,p'DDT		PCB-118		PCB-138		PCB-153		PCB-180	
TSH	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	ns	ns	ns	ns	ns
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
T4 libre	/	ns	/	ns	/	ns	/	ns	/	-	/	ns	/	ns	/	ns
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	nd	nd	nd	nd	ns	ns	ns	+	ns	+
T3 total	/	ns	/	-	/	ns	/	-	/	-	/	-	/	-	/	ns
	ns	ns	-	ns	ns	ns	nd	nd	ns	ns	-	-	-	-	-	-

1	2	Cohortes: 1-Menorca nacimiento (n=27) 2-Menorca 4 años (n=259) 3-Sabadell embarazo (n=520) 4-Gipuzkoa embarazo (n=570)	/	Hormona no analizada	+	Asociación positiva
3	4					
			nd	OC no detectado	-	Asociación negativa
					ns	As. no significativa

Tabla 6. Resumen de las relaciones observadas entre las hormonas tiroideas y los compuestos organoclorados (OC). Los resultados se han presentado en los artículos 2, 3 y 5.

d) Relación entre los organoclorados y las hormonas tiroideas en otras poblaciones

Los estudios epidemiológicos que evalúan la asociación entre la exposición a compuestos organoclorados y sus efectos en el sistema tiroideo de los seres humanos presentan diversas diferencias, ya sea en el diseño, las poblaciones estudiadas, las hormonas analizadas, las covariables consideradas o los niveles y clase de los compuestos. Por eso, aunque existen bastantes estudios los resultados muestran cierta controversia (ver tablas 1 y 2 de la introducción). La asociación negativa entre algunos compuestos organoclorados y la T3 total, observada en las embarazadas de Gipuzkoa y Sabadell (artículo 5) y en los niños de 4 años (artículo 3), también se ha observado en 2 de los 5 estudios existentes en embarazadas (Koopman-Essembom Takser et al., 2005), así como en otros estudios en adultos (Hagmar et al., 2001; Meeker et al., 2007). En un estudio en niños se observó relación con la T3 libre (Osius et al., 1999). Respecto a la relación con T4 existe más controversia, pero a diferencia del estudio de embarazadas de Sabadell y Gipuzkoa, donde hemos observado cierta asociación positiva, en la mayoría de estudios la asociación resulta negativa (Chevrier et al., 2008; Hagmar, 2003; Lopez-Espinosa et al., 2009; Marvoet et al. 2008; Schell et al., 2008) o nula (Hagmar et al., 2001; Koopmann-Esseboom et al., 1994; Meeker et al., 2007; Takser et al., 2005; Wang et al., 2005). Cabe destacar la concordancia con el estudio de recién nacidos realizado en Menorca (artículo 2) y Ribera d'Ebre (anexo 3), a la que se suma cierta relación positiva observada en

otros estudios en recién nacidos (Chevrier et al., 2007; Koopmann-
Esseboom et al., 1994; Nagayama et al., 1997; Pluim et al., 1993).

En un tratamiento general, comparando los estudios presentados en esta tesis con los estudios ya existentes, destacarían los resultados observados en el estudio de embarazadas (artículo 5) por las siguientes razones:

- resultados muy similares en las dos cohortes
- tamaño muestral muy superior
- se han tenido en cuenta muchas variables potencialmente confusoras (algunas han sido incluidas en los modelos)
- se ha tenido en cuenta el papel del yodo en la asociación

e) Mecanismos de acción de los organoclorados en la disrupción tiroidea

A partir de estudios en animales e in vitro se han sugerido diferentes mecanismos de acción por los cuales los compuestos organoclorados podrían estar interfiriendo en el sistema tiroideo (Cheek et al., 1999; Hood et al., 2003; Khan and Hansen, 2003; Purkey et al., 2004; Santini et al., 2003; Schuur et al., 1998). Los estudios epidemiológicos no pueden explorar los mecanismos con precisión, lo que no impide proponer algunas hipótesis. Basándonos en los estudios presentados en esta tesis diremos que, una inhibición de la monodeiodinasa tipo I, la cual convierte la T4 periférica en T3 activa, o una activación de la monodeiodinasa III, la cual cataliza la deiodonización de la T4 a la T3 reversa o de la T3 a la T2, podrían explicar la disminución de T3 observada. Además, la asociación

positiva con T4 (observada en Gipuzkoa) sería consistente con la inhibición de la monodeiodinasa I. Algunos estudios en animales han mostrado efectos en la actividad de las deiodinasas después de la exposición a compuestos organoclorados, aunque no queda claro si sería un efecto directo o un mecanismo compensador secundario a los cambios en los niveles de las hormonas tiroideas (Gould et al., 1999; Hood and Klassen, 2000).

f) Implicaciones de la disrupción tiroidea

Pese a haber observado que la T3 total es la hormona más afectada por la exposición a compuestos organoclorados (también la TSH en neonatos), desconocemos los efectos de dicha disrupción en la salud de los niños, de la madre embarazada y, especialmente, en el neurodesarrollo. Con todo, muchos investigadores exponen que es la T4 y no la T3 la que tiene una verdadera influencia en el neurodesarrollo, al ser la que llega al cerebro y, posteriormente, se convierte en T3 a nivel celular (Builee and Hatherill, 2004; Calvo et al., 1990). No obstante, hemos observado una disrupción tiroidea en el embarazo, en el nacimiento y a los 4 años, sin descartar que ésta pueda tener alguna consecuencia. Para afirmarlo se deberían hacer estudios a más largo plazo dedicados a evaluar los posibles efectos.

g) El papel del yodo en la relación entre los compuestos organoclorados y el sistema tiroideo

Parte de la exposición crónica a dosis relativamente bajas de los compuestos organoclorados se debe a la dieta. Normalmente a la ingesta de alimentos con gran contenido en grasas como el pescado

o los lácteos. Estos alimentos, por el contrario, también aportan alimentos ricos en nutrientes necesarios para un correcto desarrollo fetal e infantil, como son los omega 3, los nutrientes antioxidantes o el yodo, entre otros.

En el estudio de mujeres embarazadas (artículo 5) se tuvo en cuenta el posible efecto confusor del yodo. El yodo, proveniente de la dieta, es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas. Se ha hipotetizado que un aporte adecuado de yodo durante el embarazo podría prevenir de la disrupción tiroidea causada por los compuestos organoclorados (Dallaire et al., 2008), a pesar de que ningún estudio había evaluado antes el papel del yodo en esta asociación. En el presente estudio disponíamos de información de la ingesta de yodo y concentraciones de yodo en orina, pero no se ha podido observar ninguna interacción ni ningún efecto confusor. De hecho, en lo tocante al consumo de yodo durante el embarazo, las dos cohortes presentaban diferencias considerables. Siguiendo los criterios de la OMS, las embarazadas de Sabadell se podían considerar yodo deficientes, mientras que las embarazadas de Gipuzkoa cumplían los criterios descritos. Esta diferencia es debida, principalmente, al porcentaje de mujeres suplementadas durante el embarazo, que en el caso de Gipuzkoa fue de un 94%, mientras en Sabadell fue únicamente del 6% (primer trimestre). En cualquier caso, la asociación entre los compuestos organoclorados y las hormonas tiroideas es prácticamente igual en las dos cohortes, sobretodo entre los PCBs y la T3 total. Indicando todo ello que el

yodo no influye en la capacidad de los compuestos organoclorados para alterar las concentraciones de las hormonas tiroideas.

5.2 Hormonas tiroideas y desarrollo

a) Función tiroidea durante el embarazo y neurodesarrollo a los 14 meses

A continuación, nos centramos en un estudio (artículo 7) en el que se puso en cuestión lo siguiente: si la función tiroidea en mujeres embarazadas sanas y sin patología tiroidea diagnosticada garantizaba un estatus tiroideo adecuado para el feto, y por tanto un buen desarrollo del sistema nervioso. Destacar que se observó una relación entre los niveles de TSH de la madre durante el primer trimestre y la función motora del niño. Por otra parte, no se observó ninguna relación con la escala mental.

Comparación de los resultados con otros estudios

Existen algunos estudios similares, pero son estudios más pequeños con cierta controversia en sus resultados. Pop et al. (Pop et al., 1999) fueron los primeros en investigar la relación entre hormonas tiroideas en el embarazo y el neurodesarrollo en los hijos (en 220 embarazadas aparentemente sanas que vivían en un área de Holanda con suficiencia de yodo). Seguidamente, un estudio de 65 casos (mujeres embarazadas en el primer trimestre con los niveles de T4 libre por debajo del percentil 10) y 57 controles, mostraron un

retraso cognitivo y neuromotor en sus hijos, con edades comprendidas entre los 12 y 24 meses (Pop et al., 2003). Estos estudios (Pop et al., 1999 Pop et al., 2003), que únicamente evaluaban la asociación con T4 libre, difieren del estudio de Sabadell en que éste evaluó también la relación con T3 total y TSH, siendo únicamente los niveles de TSH los que se asociaron significativamente con el neurodesarrollo. Por el contrario, Kooistra et al. (Kooistra et al., 2006) sí analizaron la T4 libre y la TSH durante el primer trimestre, con la precisión de que era la T4 libre y no la TSH la que ejercía de predictor significativo de alguna de las puntuaciones mentales a las 3 semanas de vida. Hay que tener en cuenta que los resultados observados en Sabadell están en concordancia con el estudio de Haddow et al. (Haddow et al., 1999), quienes observaron que los niños de madres sin hipotiroidismo diagnosticado pero con valores altos de TSH (por encima del percentil 98), obtuvieron peores puntuaciones en los tests neuropsicológicos. No se puede pasar por alto que en Sabadell ya encontramos cierto retraso cognitivo en niños cuyas madres tenían los niveles de TSH por debajo del percentil 50. Contrariamente a todos estos estudios, en un estudio reciente en 500 mujeres embarazadas sanas que residían en una área con suficiencia de yodo, no se encontró ninguna asociación entre la función tiroidea materna y la función cognitiva de los niños a los 6 meses y 3 años de edad (Oken et al., 2009).

Respecto al hecho de que únicamente se ha encontrado un efecto en el desarrollo motor, pero no en el mental, el resultado es similar a lo

observado en el estudio holandés. En aquel también se presentaban peores puntuaciones en la escala motora del test de Bayleys, no así en la mental a los 10 meses de edad (Pop et al., 1999). Por otro lado, se ha observado que los neonatos prematuros presentan un retraso psicomotor asociado con una disfunción tiroidea (Den Ouden et al., 1996; Reus et al., 1996; Vulsma and Kok, 1996). A lo que hemos de añadir que los individuos con cretinismo endémico suelen tener problemas en la coordinación motora, tanto fina como gruesa. La mayoría de estos problemas motores podrían sugerir un daño a nivel cortical, implicando los tractos corticoespinal y rubroespinal (Porterfiel, 1994).

b) Función tiroidea y neurodesarrollo a los 4 años

En este estudio hemos observado que concentraciones altas de TSH (dentro del rango de la normalidad) a los 4 años de edad se asocian negativamente con las escalas verbal, cuantitativa y de la memoria. Haciéndose evidente que los niños con los niveles de T4 libre más alto tienen menos riesgo de padecer síntomas de déficit de atención.

Comparación de los resultados con otros estudios

Que conozcamos, no existe ningún otro estudio que evalúe la relación entre hormonas tiroideas y la función cognitiva en niños preescolares sanos. Sí que existen numerosos estudios caso-control que comparan el neurodesarrollo entre niños con hipotiroidismo congénito y niños sin patología tiroidea (Glorieux et al., 1983; Glorieux et al., 1985; Kooistra et al., 1994; Murphy et al., 1990; New England Congenital Hypothyroidism Collaborative, 1981;

Rovet et al., 1992; Rovet and Ehrlich 1995; Rovet, 1999; Tillotson et al., 1994; Weber et al., 2000). La mayoría de ellos encuentran un retraso mental y/o motor en aquellos niños con hipotiroidismo congénito respecto los controles, siendo más grave cuanto más se haya retrasado el inicio del tratamiento.

Áreas del cerebro afectadas

Nos parece interesante considerar que se podría intentar relacionar las funciones alteradas con la anatomía del cerebro para, a continuación, deducir qué áreas cerebrales son las más afectadas. A pesar de que hay más de una estructura anatómica implicada en una función psicológica específica, los resultados observados permiten sugerir que la corteza prefrontal y el hipocampo son las zonas más afectadas en estos niños, quienes presentan los valores más altos de TSH y los más bajos de T4 libre (aún considerando que están dentro de la normalidad). En lo concerniente a las áreas cerebrales, mencionar que el hipocampo juega un rol importante en la memoria (especialmente en la memoria corta), mientras que la corteza prefrontal es una estructura cerebral que está implicada principalmente en la función ejecutiva, relacionada por tanto con la atención, la memoria de trabajo y las aptitudes verbales.

Conocemos la evidencia de que las hormonas tiroideas tienen un rol importante en las funciones del cerebro, ya que se han encontrado cantidades significativas de T4 y T3 en el cerebro (Oppenheimer and Schwartz, 1997), junto con receptores nucleares de T3 en algunos tejidos (Ruel et al., 1999), particularmente en la amígdala,

el hipocampo y el córtex (Bradley et al., 1989; Rovet, 1999; Ruel et al., 1999). Asimismo se ha detectado actividad de las enzimas deiodinasas en el cerebro y la glándula pituitaria (Whybrow and Bauer, 2005; Yen, 2001), existiendo muchos genes en el cerebro que responden a las hormonas tiroideas (Anderson, 2001; Bauer and Whybrow, 2001; Henley and Koehnle, 1997; Yen, 2001), al tiempo que se ha observado una liberación de T3 desde los sinaptosomas vía despolarización Ca^{2+} -dependiente (Mason et al., 1993). Ciertamente, el conocimiento acerca de los mecanismos de acción es bastante escaso. Parece ser que las hormonas tiroideas interfieren con el sistema catecolaminérgico y serotoninérgico (Bauer et al., 2002; Tejani-Butt et al., 1993; Tejani-Butt et al., 1994; Whybrow and Bauer, 2005). Tejani-Butt investigó los efectos de la tiroidectomía, con y sin reemplazo de tiroxina, en los receptores serotoninérgicos, en los lugares de recaptación de serotonina y en la función noradrenérgica en el cerebro de rata, para lo que utilizó análisis auto radiográficos (Tejani-Butt et al., 1993; Tejani-Butt et al., 1994). Las investigaciones le permitieron observar, de una parte, que la tiroidectomía causaba un efecto regulador en el sistema de receptores 5-HT1a de las regiones límbicas, córtex e hipocampo (Tejani-Butt et al., 1993); de otra parte, una disminución de los lugares de unión a los adrenoreceptores beta y alfa2 en las mismas regiones límbicas (córtex, hipocampo y amígdala) (Tejani-Butt et al., 1994). Como las hormonas tiroideas también modulan el transporte de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica (Bauer et al., 2002), con la particularidad de que en pacientes con hipotiroidismo severo se reduce el metabolismo del cerebro, nos

interesa advertir que semejante proceso podría causar alteraciones en las funciones cognitivas y en el comportamiento (Constant et al., 2001). Otro mecanismo de acción importante en la función del cerebro es la regulación de algunos genes como el de la proteína básica de mielina (Anderson, 2001; Yen, 2001). La mielinización facilita la conductancia electrocortical y, en alguna de las regiones del cerebro como los lóbulos frontales o la formación reticular, no se completa hasta la segunda o tercera década de vida, (Rovet, 1999).

Los resultados que hemos observado, en los niños de 4 años de las cohortes de Menorca y Ribera d'Ebre, serían coherentes con los mecanismos de acción mencionados. Es decir, tras constatar que las catecolaminas son importantes para la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Arsten and Li, 2005; Baldini et al., 1997; Rovet and Ehrlich, 1995), sumado a que con la patología tiroidea el sistema catecolaminérgico está alterado (Tejani-Butt et al., 1994), no sorprende que estas funciones (memoria, atención) se asocien con los niveles de hormonas tiroideas o TSH en los niños. En este sentido, teniendo en cuenta que el hipocampo es morfológicamente sensible a las hormonas tiroideas (Anderson 2001; Gould et al., 1990; Maderia et al., 1992; Rami et al., 1986), resulta razonable expresar que los niveles de las hormonas tiroideas puedan estar relacionados con funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje, al depender estas funciones de la integridad estructural del hipocampo. (Madeira et al., 1992).

d) Otros efectos perinatales asociados con el sistema tiroideo

Debido a que las hormonas tiroideas tienen un papel esencial en el desarrollo del cerebro, existen muchos estudios sobre los efectos de la patología tiroidea en el neurodesarrollo. A tal efecto, algunos estudios han observado que la patología tiroidea o el déficit de yodo durante el embarazo podría estar relacionado con otras anomalías en el embarazo, bien se trate de la preclampsia o de el desprendimiento de placenta, o bien de anomalías en el desarrollo del niño como la prematuridad, la muerte fetal o el bajo peso al nacer (Abalovich et al., 2002; Allan et al., 2000; Casey et al., 2005; Das et al., 2006; Leung et al., 1993).

De manera similar a lo que ocurre con los estudios sobre el neurodesarrollo, la mayoría de estos estudios comparan madres hipotiroideas *versus* madres eutiroideas (Abalovich et al., 2002; Blazer et al., 2003; Casey et al., 2005; Clear-Goldman et al., 2008; Leung et al., 1993; Matalon et al., 2006); madres que viven en áreas con insuficiencia de yodo *versus* madres que viven en áreas con suficiencia de yodo (Das et al., 2006;); o madres suplementadas con yodo durante el embarazo *versus* madres que no fueron suplementadas (Chaouki and Benmiloud, 1994; Mason et al., 2002). De todos modos, una de las finalidades de este proyecto contempla el evaluar siempre qué ocurre en la población general de mujeres embarazadas y niños aparentemente sanos (por tanto se excluyen las mujeres con patología tiroidea). Más concretamente, el objetivo fue evaluar si las mujeres embarazadas de la cohorte de Sabadell con la

TSH y la T4 libre en el límite superior e inferior de la normalidad, respectivamente, tenían más riesgo de dar a luz a un bebé con bajo peso al nacer, finalidad reforzada por el estudio de la relación con las concentraciones de yodo medidas en orina del primer y tercer trimestre.

Prestamos atención a que ni la TSH ni la T4 libre se asociaban con el peso al nacer, pero, sí se asociaba la concentración de yodo en orina al tercer trimestre. Tanto es así que, aquellas mujeres con la concentración por debajo de 50 µg/l tenían más riesgo de tener un niño con bajo peso al nacer que las mujeres cuya concentración estuvo entre 100-149 µg/l. En lo tocante al yodo en orina del primer trimestre se siguió un patrón similar, no estadísticamente significativo, posiblemente porque la muestra se redujo a la mitad, pues sólo se disponía de la yoduria del primer trimestre en 251 de las mujeres evaluadas.

Comparación con otros estudios en niños, animales e in vitro

En estudios de niños que viven en áreas con deficiencia de yodo se ha localizado un retraso en el crecimiento relacionado con las hormonas tiroideas o el consumo de yodo (Koutras et al., 1973; Mason et al., 2002). Las hormonas tiroideas también tienen un papel importante en el crecimiento y en el desarrollo de los huesos, ya sea indirectamente, aumentando la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento de insulina tipo I (IGF-I), como directamente, influenciando en la transcripción de algunos genes implicados en el crecimiento (Abu et al., 1997;

Rivkees et al., 1988). En el mismo sentido, sabemos que la disrupción del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo durante el crecimiento puede alterar el desarrollo del esqueleto (Basset and Williams, 2008). Otramente, en cultivos in vitro de células del tejido óseo se ha detectado la expresión de receptores de hormonas tiroideas, demostrando con ello que las hormonas tiroideas tienen un efecto en el tejido óseo (Abu et al., 1997; Basset and Williams, 2008; Capelo et al., 2008). El asunto exige cautela, pues la importancia de las hormonas tiroideas durante el desarrollo prenatal es incierta, como escasos los estudios en los que se ha evaluado el rol del yodo en el crecimiento prenatal (Chaouki and Benmiloud, 1994; Mason et al., 2002). Un estudio reciente en ratones demostró que el hipotiroidismo durante el embarazo alteraba el desarrollo del hueso del feto, eso sí, únicamente en la etapa final del desarrollo fetal (Capelo et al., 2008). En el estudio presentado en esta tesis los niveles de yodo en orina durante el tercer trimestre se han relacionado con el peso al nacer, relación que no ha sido estadísticamente significativa en el primer trimestre. Suponemos que responde a las diferencias del tamaño muestral entre los dos trimestres.

e) El yodo

Utilización de la yoduria para la evaluación de la ingesta de yodo

El yodo en orina (yoduria) es el principal biomarcador que se utiliza para evaluar la nutrición de yodo en una población. No es útil utilizar este marcador individualmente porque refleja un consumo de yodo inmediato. Según los criterios de la OMS, una población

general adulta se consideraría yodosuficiente si la mediana de la yoduria es mayor de 100 $\mu\text{g/l}$ (WHO, 2001). En mujeres embarazadas se cree que los requerimientos de yodo son superiores, al haber un incremento de la síntesis de hormonas tiroideas y un aumento en la pérdida de yodo por orina. Por eso la OMS, cuando se refiere a población de mujeres embarazadas, recomienda que la mediana de yodo en orina debería situarse entre 150 y 249 $\mu\text{g/l}$ (Andersson et al., 2007).

En el estudio de mujeres de Sabadell el objetivo era evaluar la relación del yodo y de las hormonas tiroideas con el peso al nacer, en una población sana y aparentemente yodosuficiente. Resultó que nos encontramos con que la yoduria estaba por debajo de los límites recomendados por la OMS para mujeres embarazadas. Queremos apuntar que para definir si una población es yodo suficiente o no, deberíamos basarnos en la yoduria de la población general. En el caso de Sabadell no se había hecho ningún estudio previo para evaluar el estatus tiroideo de la población. Tuvimos conocimiento de otros estudios recientes en áreas muy cercanas a Sabadell, estos sí que presentaron una suficiencia de yodo en la población general (Vila et al., 2006).

Discusión de los resultados respecto a las recomendaciones actuales

Para poder evaluar la asociación entre la yoduria y el peso al nacer, en el estudio de embarazadas de Sabadell (artículo 4) se categorizó la variable yoduria para disminuir la mala clasificación (si se

hubiera utilizado como continua se estaría utilizando como marcador individual). Con ello, se compararon diferentes grupos de mujeres con medianas de yoduria distintas. Para realizar esta categorización nos basamos en los criterios de la OMS para adultos y embarazadas (WHO, 2001; Andersson et al., 2007). Finalmente se formaron los siguientes grupos: i) $<50 \mu\text{g/l}$ (yodo deficiencia), ii) $50\text{--}100 \mu\text{g/l}$, iii) $100\text{--}150 \mu\text{g/l}$, iv) $150\text{--}249 \mu\text{g/l}$ (rango recomendado para embarazadas), y v) $>250 \mu\text{g/l}$. Con estos grupos el objetivo era observar si, en el caso de que hubiera una relación con el peso al nacer ésta sería lineal; o si el grupo de mujeres dentro del rango recomendado era el que presentaba un menor riesgo de bajo peso. Los resultados obtenidos indicaron que el grupo de menos riesgo, comparado con el grupo definido como yodo deficiente, era el de mujeres con yodurias entre $100\text{--}150 \mu\text{g/l}$, de ningún modo el de mujeres con yodurias dentro del rango recomendado. Tampoco se observó ningún patrón lineal.

Las recomendaciones de ingesta de yodo en embarazadas han sido extrapoladas de las recomendaciones para la población general y, por tanto, basadas en consideraciones teóricas (Andersson et al., 2007; Delange, 2007). Sería necesario traspasar el alcance teórico de las recomendaciones, efectuando validaciones empíricas de las mismas en relación a las consecuencias a largo plazo en el desarrollo del niño y la salud de la madre. Atendiendo a las validaciones, sería importante establecer si se requiere realmente un incremento del consumo de yodo durante el embarazo, justo cuando la mujer ya tenía una ingesta de yodo adecuada antes de quedarse

embarazada, conociendo que tiene lugar una adaptación fisiológica en el metabolismo del yodo durante el embarazo (Glinoe, 2007). En cambio, para que una mujer embarazada alcance las recomendaciones actuales de la ingesta de yodo, precisa incrementar su ingesta de alimentos ricos de yodo o tomar suplementación.

La suplementación de yodo durante la gestación es cada vez más frecuente en España. De hecho, en la cohorte de Gipuzkoa pudimos constatar que prácticamente toda la población de embarazadas estuvo suplementada, mientras que en Sabadell únicamente el 6% en el primer trimestre y el 8 % en el tercero. Téngase en cuenta que el reclutamiento de mujeres en Gipuzkoa se realizó más tarde que en Sabadell y, precisamente, la mayoría de mujeres de Sabadell suplementadas con yodo resultaron ser de las últimas reclutadas. Queda registrado que al acabar el reclutamiento se empezó a recomendar la suplementación inmediata para todas las mujeres de Sabadell, lo cuál se pudo confirmar con algunos ginecólogos de la zona. En consecuencia, si realizáramos hoy el estudio en la misma zona probablemente los resultados serían distintos, pues tendríamos las dos cohortes suplementadas.

En el estudio INMA se ha publicado recientemente un artículo (ver anexo 2) en el que se compara los niveles de hormonas tiroideas y la ingesta de yodo durante el embarazo, comparación realizada entre las tres cohortes de INMA de las que se dispone de esta información (Gipuzkoa, Sabadell, Valencia). Como se ha mencionado

anteriormente, la mayoría de mujeres de Gipuzkoa fueron suplementadas con yodo, mientras que un porcentaje muy pequeño de mujeres de Sabadell tomaron el suplemento. En el caso de Valencia, aproximadamente la mitad fueron suplementadas. Así, se compararon tres poblaciones muy diferentes en cuanto a la suplementación de yodo y, por tanto, en cuanto a los niveles de yodo en orina durante el embarazo. Sorprendentemente, se constató en primer termino, que la población más suplementada presentaba los niveles de tiroxina más bajos, y en segundo termino, que las mujeres que tomaron al menos 200µg de yodo diarios tenían más riesgo de presentar niveles de TSH por encima de 3µU/ml.

Yodo y dieta

En la cohorte de Sabadell también se intentó determinar qué alimentos aportaban más yodo durante el embarazo, viendo que el consumo de leche y derivados lácteos estaban más relacionados con las yodurias. En cambio, no se encontró relación con el pescado, aún y ser el alimento conocido como principal fuente de yodo. Advirtamos que este estudio se realizó a partir del cuestionario de frecuencia de alimentos, lo cual puede conducir a muchos errores, sobretodo al ser el embarazo un periodo en el que los hábitos alimentarios suelen padecer cambios. Además, en el caso de alimentos como la leche o el pescado, el contenido de yodo depende mucho de la procedencia del alimento. No se disponía de esa información ni tampoco se determinó el contenido de yodo de algunos alimentos (marcas) más consumidos por la población en estudio. No obstante, la relación encontrada entre el consumo de

leche y yoduria es muy significativa aún después de ajustarla por posibles factores confusores.

5.3 La disrupción tiroidea como vía de neurotoxicidad de los organoclorados

Algunos estudios en animales y humanos han demostrado que la exposición prenatal y postnatal a compuestos organoclorados puede tener un impacto neurológico (Ribas-Fitó et al., 2001). De manera complementaria, en este trabajo se ha expuesto que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo del cerebro y que los organoclorados pueden alterar las concentraciones de las hormonas tiroideas. Según otros estudios, los efectos en el cerebro de la exposición a organoclorados y del hipotiroidismo durante el embarazo muestran ciertas similitudes (Porterfield 1994). Por estas razones, la disrupción tiroidea se ha propuesto en varios estudios como un posible mecanismo de la neurotoxicidad de algunos compuestos organoclorados (Brower et al., 1998; Porterfield et al., 2000; Zoeller, 2005) (figura 13). Aunque es posible que existan otras vías de neurotoxicidad de estos compuestos.

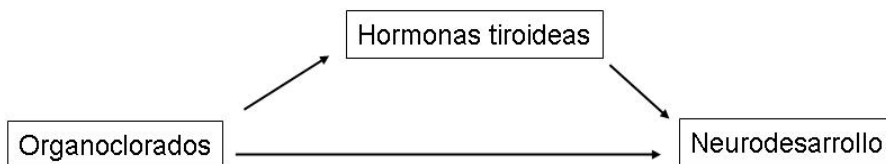


Figura 13. Hipótesis de los mecanismos de neurotoxicidad de los compuestos organoclorados. Se ha sugerido que podrían actuar directamente o a través de la disrupción tiroidea.

En la figura 14 se resumen los resultados de las relaciones estudiadas entre hormonas tiroideas, organoclorados y neurodesarrollo en 4 de las cohortes INMA. Algunas de las relaciones se han estudiado longitudinalmente, pero la mayoría son transversales, con lo cual se hace más difícil definir el sentido de la causalidad. La asociación entre compuestos organoclorados y hormonas tiroideas se ha estudiado en Sabadell y Gipuzkoa (embarazo); en Menorca (nacimiento y 4 años); y en Ribera d'Ebre (nacimiento) (artículos 2,3 y 5, y anexo 3). La asociación entre hormonas tiroideas y neurodesarrollo se ha estudiado en Sabadell, en Menorca y en Ribera d'Ebre (artículo 1 y 7). Por último, la relación entre compuestos organoclorados y neurodesarrollo se ha estudiado en Menorca y Ribera d'Ebre (Ribas-Fitó et al., 2006).

Los resultados obtenidos no sugieren que la disrupción tiroidea sea la vía de neurotoxicidad de estos compuestos, ya que los organoclorados y las hormonas implicadas en cada una de las vías

del triángulo son diferentes. Observamos que los organoclorados se asocian principalmente con la T3, mientras que es la TSH la que muestra asociación con el neurodesarrollo. Nótese que la mayoría de estudios, tanto en humanos como en animales, correlacionan la T4 o la TSH materna con los daños neurológicos, y no la T3, que generalmente se encuentra en el rango de la normalidad (Porterfield, 1994). Por otra parte, los compuestos organoclorados que se asocian significativamente con las hormonas tiroideas no son los mismos que los que se asocian con el neurodesarrollo. Creemos que en un futuro próximo se podría estudiar más profundamente esta vía mecanística con modelos estadísticos más complejos. Pongamos por caso, Sabadell y Gipuzkoa, al ser dos cohortes más recientes aún no han realizado el estudio de la relación entre la exposición prenatal a organoclorados y neurodesarrollo

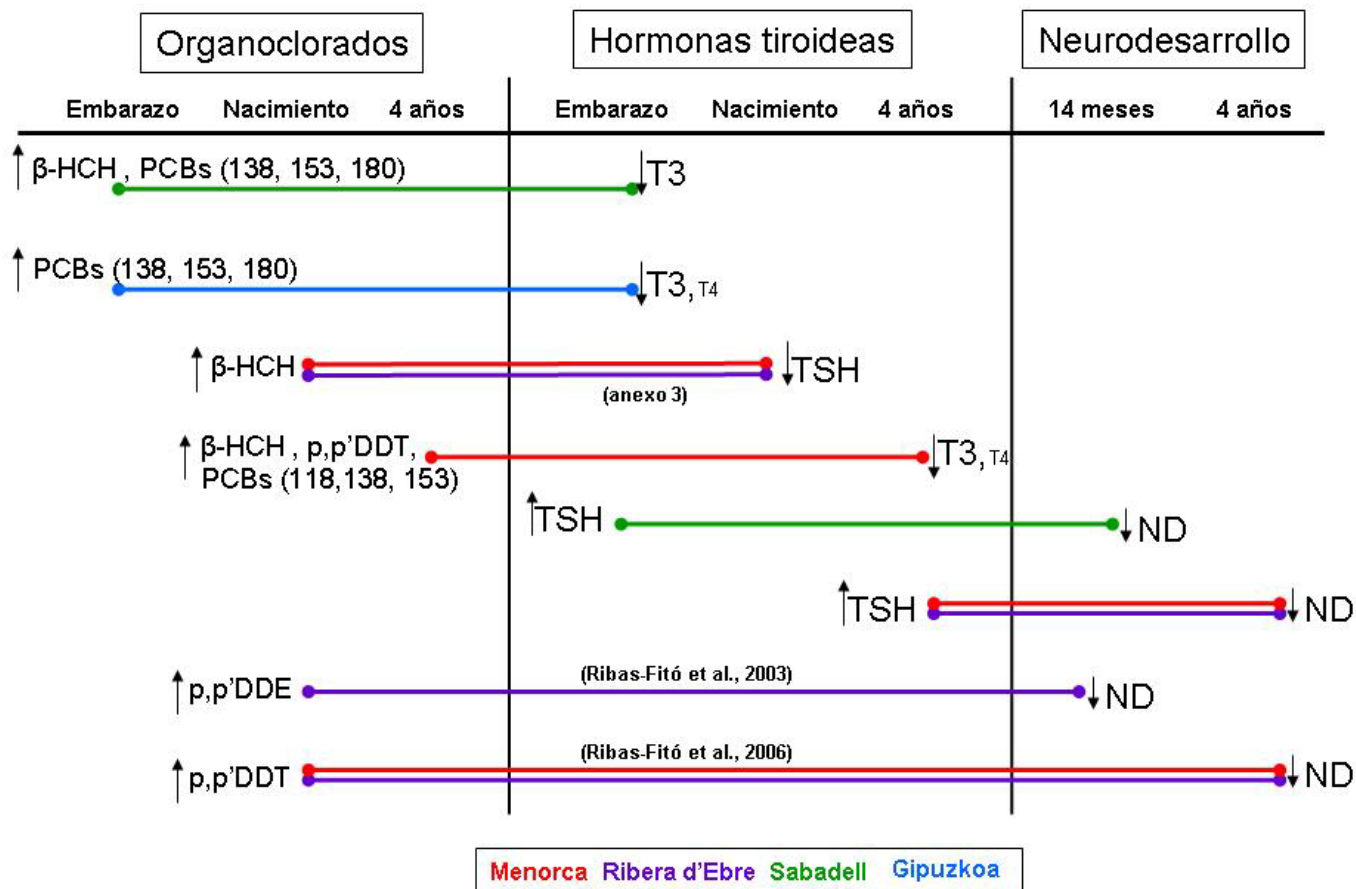


Figura 14. Resumen de los resultados observados en los artículos 1, 2, 3, 5 y 7, anexo 3, Ribas-Fitó et al., 2003 y Ribas-Fitó et al., 2006.

Contemplemos ahora algunos estudios en animales e in vitro centrados en el estudio de la disrupción tiroidea como posible vía indirecta de la neurotoxicidad de los compuestos organoclorados. La hipótesis previa de estos estudios era que, los efectos en el cerebro de algunos compuestos organoclorados debían ser atribuibles, al menos en parte, a su capacidad de reducir las hormonas tiroideas en sangre. Algunos de los resultados apoyaron esta hipótesis (Goldey and Krofton 1998; Juárez de Ku et al., 1994), los de otros, Zoeller et al., dieron pie a la formulación de la siguiente conclusión: que los efectos en el cerebro de la exposición a OCs no eran del todo consistentes con los efectos del hipotiroidismo, incluso algunos de los efectos eran comparables con los del hipertiroidismo. A continuación, especularon que como algunos compuestos, en especial algunos PCBs, tienen una estructura tan similar a las HT, estos podrían interaccionar con los receptores de las HT y actuar también como agonistas a este nivel. Por tanto, los PCBs podrían afectar al cerebro en desarrollo no sólo causando un estado de hipotiroxinemia. Para evaluar esta hipótesis, examinaron si la exposición materna a PCBs tenía un efecto directo en la expresión de unos genes específicos regulados por las HT. Los resultados del experimento confirmaron que los PCB reducen realmente los niveles de HT tiroideas en sangre, pero también demostraron que aumentaban la expresión de estos genes en el cerebro en desarrollo. Desde ahí, nos permitimos considerar en qué medida los efectos neurotóxicos de los PCBs podrían ser debidos a dos efectos distintos: 1) al estado hipotiroideo producido por la reducción de HT en sangre, y 2) al efecto agonista a nivel de

expresión de genes regulados por las HT en el cerebro (Zoeller et al., 2000). En un estudio más reciente Fritsche et al. también examinaron esta hipótesis en cultivos celulares, obteniendo unos resultados que les sugirieron que el PCB-118 imitaba la acción de la T3 a nivel de las células del cerebro en desarrollo. (Fritsche et al., 2005).

5.4 Limitaciones del estudio

Los diferentes estudios de esta tesis presentan varias limitaciones. La primera de ellas está relacionada con las mediciones de hormonas tiroideas al nacer. Los niveles de TSH se obtienen del cribaje del hipotiroidismo congénito, pero desafortunadamente no se miden los niveles de T4 o T3, siendo un porcentaje muy pequeño de los niños de Menorca y Ribera d'Ebre los que tienen niveles de TSH cuantificados. En cuanto a Sabadell, por el momento no se dispone de esta información, y aunque se dispusiera, se repetiría el mismo problema respecto a la cuantificación. Ello no quita el que la importancia de las hormonas tiroideas al nacer es elevada, tanto en relación al neurodesarrollo como a la exposición prenatal de compuestos organoclorados.

Una segunda limitación consiste en que la medición de yoduria únicamente se realizó en el embarazo (cohortes de Sabadell y Gipuzkoa). Consideramos que sería interesante estudiar el estatus de yodo de los niños en relación al neurodesarrollo, además de la importancia de definir si el aporte de yodo es adecuado en las

diferentes poblaciones estudiadas. Otra consideración relevante es la ausencia de medición de la yoduria en el primer trimestre del embarazo en todas las mujeres de Sabadell, lo cual hubiera permitido ver si la relación observada en el tercer trimestre del embarazo, entre la yoduria y el peso al nacer, también se confirmaba en el primer trimestre (se observa una tendencia, pero no es estadísticamente significativa). Tal y como se ha expuesto anteriormente, la determinación de yodo en orina puede tener grandes variaciones a nivel individual, ya que depende de la ingesta de yodo en los días anteriores.

Una tercera limitación es el elevado límite de cuantificación para la medición de los compuestos organoclorados en las mujeres embarazadas de Sabadell y Gipuzkoa, lo cual no permitió cuantificar los niveles de p,p'DDT en la mayoría de mujeres. A pesar de que el p,p'DDT quizá sea el compuesto más interesante de ser estudiado, atendiendo a que, en Menorca, se ha relacionado tanto con el sistema tiroideo como con el neurodesarrollo.

En lo relativo a los efectos perinatales o complicaciones en el embarazo, el tamaño muestral no ha permitido analizar la asociación entre las hormonas tiroideas y yodurias con otros efectos perinatales, tales como prematuridad, malformaciones congénitas, abortos o muertes fetales. Otras complicaciones en el embarazo como la preclampsia o la diabetes gestacional, tampoco fueron estudiadas debido a la poca información de que se disponía.

Por último, algunos de los estudios de esta tesis presentan el problema de los estudios con diseño transversal, y es que no podemos definir la causalidad en las asociaciones observadas, dado que las medidas tuvieron lugar en el mismo momento.

5.5 Nuevas líneas de investigación

El estudio INMA pretende seguir de manera prospectiva a los niños de todas las cohortes hasta la adolescencia. Esto permitirá valorar los efectos a largo plazo de las diferentes exposiciones analizadas en el estudio. En los trabajos presentados en esta tesis se han utilizado datos de los niños de Ribera d'Ebre al nacer, de los niños de Menorca hasta los 4 años, y de los niños de Sabadell hasta los 14 meses de edad. En Gipuzkoa únicamente se han utilizado datos del embarazo.

Actualmente, en Menorca y Ribera d'Ebre se está llevando a cabo una visita de los niños del estudio a los 9-12 años de edad, obteniendo nueva información sobre la exposición a diferentes contaminantes, el desarrollo neuronal o la dieta. En esas mismas zonas se están recogiendo muestras biológicas para realizar más mediciones. En Sabadell y Gipuzkoa se está haciendo una visita a los 2,5 años y a los 4 años de edad. A los 4 años también se toman muestras biológicas (sangre, orina, pelo, saliva), lo que permitirá realizar más mediciones de exposición y biomarcadores, junto con acciones en las que se realizan tests neurológicos. Toda esta información estará disponible en un futuro próximo, abriendo

puertas al estudio de los efectos a largo plazo de la disfunción tiroidea y de la exposición a organoclorados.

Concretamente y siguiendo con la línea de estudio de esta tesis, se pretende evaluar lo siguiente en cuanto los datos estén disponibles:

- La relación entre las hormonas tiroideas en el embarazo y el neurodesarrollo a los 4 años en la cohorte de Sabadell. Verificar si los efectos encontrados a los 14 meses permanecen, desaparecen o se hallan nuevos efectos.
- La relación entre las hormonas tiroideas a los 4 años y el neurodesarrollo a los 9-10 años de edad en los niños de Menorca.
- Definir si el aporte de yodo es adecuado en los niños de las diferentes cohortes y evaluar la relación entre el yodo en orina y el desarrollo de los niños.

Como, llegado el caso, se dispondrá de información de otras cohortes de INMA, estaremos en disposición de repetir los análisis desarrollados en la presente tesis y observar si vuelven a darse los resultados.

Finalmente, utilizando la nueva información y haciendo estudios multicéntricos de todas las cohortes INMA, se estará en disposición de estudiar más extensamente la relación causal que puede existir entre la exposición a compuestos organoclorados, la disfunción tiroidea y el neurodesarrollo.

5.6 Implicaciones en salud pública

Los diferentes estudios presentados en esta tesis se han basado en poblaciones generales de mujeres y niños aparentemente sanas y sin ninguna patología tiroidea ni neuronal. Se trata de poblaciones expuestas a dosis relativamente bajas de los diferentes compuestos organoclorados. Por estos motivos, estudiar efectos y elaborar conclusiones es más limitado estadísticamente, con el agravante de que los efectos observados no pueden considerarse clínicamente relevantes a nivel individual. En general, los efectos que se encuentran en las poblaciones sanas son desviaciones leves de la normalidad y tienen un pequeño impacto individual, pero bien podrían tener una repercusión significativa a nivel poblacional a causa de la desviación de la curva de distribución. Lo que daría lugar, por ejemplo, a una mayor proporción de niños con bajo peso o puntuaciones por debajo de los límites que pueden comprometer el completo desarrollo.

Ahora tomemos, por caso, el artículo 7. En éste la relevancia de los resultados es prácticamente imperceptible a la edad de 14 meses, lo que no implicaría que las consecuencias fueran importantes si persistieran con los años. Aunque la diferencia en esta escala no es clínicamente patológica, sí podemos afirmar que estamos observando una diferencia estadísticamente significativa entre niños sanos de madres teóricamente sanas, digamos que podría haber diferencias o alteraciones en otras funciones no analizadas en el presente estudio o, de confirmarse la tendencia, se podrían presentar

diferencias más importantes a largo plazo. La cuestión a atender es si éste retraso se podría prevenir. Por tanto, se debería determinar si estas concentraciones de TSH durante el primer trimestre del embarazo se deberían aceptar como “normales” en relación al desarrollo del niño.

Este mismo estudio plantea el debate de si el cribaje sistemático para la detección de patologías tiroideas se debería establecer o no en la primera visita prenatal. El cribaje para el hipotiroidismo congénito en el recién nacido se ha establecido en prácticamente todos los países desarrollados para poder detectar y tratar lo antes posible a los bebés afectados. Conviene matizar al respecto que la hipotiroxinemia materna es más frecuente que el hipotiroidismo congénito (de Escobar et al., 2004), contando que durante el primer trimestre del embarazo el feto depende totalmente de la tiroxina de la madre. El cribaje en todas las mujeres embarazadas ya ha sido propuesto en varias ocasiones por diferentes investigadores con una gran experiencia en este campo (Glinoe 2005; Pop, 1999). Pero para implementar este cribaje a nivel masivo se deberían hacer más estudios a largo plazo, para con ellos definir los rangos de normalidad de las hormonas tiroideas y TSH para cada trimestre del embarazo, decidiendo posteriormente cual de las hormonas (o anticuerpos) es la más adecuada para la detección de enfermedades tiroideas durante la gestación. En estas acciones debería haber suficiente evidencia de que el cribaje de mujeres embarazadas, seguido de un correcto tratamiento en caso necesario, garantiza un

beneficio en el desarrollo del niño. Quizás la detección en la primera visita prenatal sería demasiado tardía.

Referente los niveles de yodo en orina, los resultados muestran que los niveles de la población de embarazadas de Sabadell están por debajo de las recomendaciones actuales de la OMS (Andersson et al., 2007), al menos en el periodo en el que se realizó el reclutamiento. Si hoy repitiéramos las yodurias en las mujeres embarazadas de Sabadell, probablemente la mediana estaría dentro del rango recomendado, por haberse extendido el uso de suplementos de yodo durante el embarazo en esta población. Ahora bien, este estudio también plantea otra cuestión: ¿es realmente necesario suplementar a embarazadas que viven en poblaciones *yodo suficientes*? La respuesta debe tener en cuenta que se está sistematizando cada vez más la suplementación de yodo en el embarazo, y por tanto se están suplementando mujeres que ya tenían un adecuado aporte de yodo en el embarazo. Ni podemos pasar por alto el creer que en mujeres que tuvieron una ingesta adecuada antes del embarazo se producen adaptaciones fisiológicas que permiten alcanzar un equilibrio y mantenerlo hasta el final del embarazo (Glinioer, 2007). Existen muchos estudios sobre los efectos del déficit de yodo durante el embarazo y la infancia, pero hay poca investigación sobre los efectos de un exceso de yodo. Tal y como se ha comentado anteriormente, en el análisis multicéntrico dedicado a comparar las concentraciones de hormonas tiroideas y TSH en tres de las cohortes del estudio INMA, se ha logrado observar que el uso de suplementos en la primera mitad del embarazo podía comportar

una alteración tiroidea en poblaciones con suficiencia o deficiencia leve de yodo (ver anexo 2).

Prestando atención a los trabajos sobre los efectos de la exposición a organoclorados, nos encontramos con que los resultados indican que a pesar de presentar niveles relativamente bajos, dicha exposición tiene consecuencias en las poblaciones más vulnerables (embarazadas, bebés y niños). De manera explícita, nos reiteramos en que la mayor parte de los efectos de esta exposición provienen a través de la dieta, por tanto, sería recomendable tomar más medidas para disminuir toda esta contaminación y buscar la manera de hacer más estudios para evaluar el riesgo originado por semejante compuestos.

6. CONCLUSIONES

- a) La exposición a algunos compuestos organoclorados altera el sistema tiroideo, particularmente los niveles de T3 total, en mujeres embarazadas de dos cohortes distintas.
- b) La exposición prenatal a β -HCH y PCB-153 se asocia con los niveles de TSH al nacer.
- c) La exposición a algunos compuestos organoclorados altera el sistema tiroideo, particularmente los niveles de T3 total, en niños de 4 años de edad.
- d) Los niños cuyas madres tuvieron las concentraciones más elevadas de TSH durante el primer trimestre del embarazo (y sin patología tiroidea) puntuaron más bajo en la escala motora a los 14 meses de edad.
- e) En niños de 4 años de dos cohortes distintas, las concentraciones más elevadas de TSH y las más bajas de T4, aún estando ambas dentro del rango de la normalidad, se asocian con una peor función cognitiva.
- f) Los niveles de yodo durante el embarazo están relacionados con el crecimiento prenatal. Concretamente, las mujeres con unas concentraciones de yodo en orina, entre 100 y 149 $\mu\text{g/l}$, tuvieron menor riesgo de tener niños con bajo peso al nacer que las

mujeres con las yodurias más bajas (por debajo de 50 $\mu\text{g/l}$). Este efecto beneficioso no se observó en mujeres con yodurias por encima de 150 $\mu\text{g/l}$.

- g) Las mujeres embarazadas de la cohorte de Sabadell presentaron yodurias por debajo de las recomendaciones actuales de la OMS. La leche y los derivados lácteos fueron las principales fuentes de yodo en la dieta de estas mujeres.

Bibliografia

- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-68.
- Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VK, Compston JE. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21: 137-142.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE *et al.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J.Med.Screen.* 2000; 7: 127-130.
- Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Front Neuroendocrinol.* 2001; 22: 1-17.
- Anderson GW, Mariash CN, Oppenheimer JH. Molecular actions of thyroid hormone. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 105-120.
- Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1606-1611.
- Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol.Psychiatry* 2005; 57: 1377-1384.
- Asawasinsophon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Vaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock B. The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: a study from northern Thailand. *Environ.Int.* 2006; 32: 554-559.
- Baldini IM, Vita A, Mauri MC *et al.* Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* 1997; 21: 925-935.

- Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone* 2008; 43: 418-426.
- Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol.Psychiatry* 2002; 7: 140-156.
- Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J.Biol.Psychiatry* 2001; 2: 59-69.
- Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984; 114: 677-679.
- Birnbaum LS. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, dioxins, and other xenobiotics: implications for policy and future research. *Environ.Health Perspect.* 1994; 102: 676-679.
- Bjorling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ.Health* 2008; 7: 50.
- Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet.Gynecol.* 2003; 102: 232-241.
- Bradley DJ, Young WS, III, Weinberger C. Differential expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes in rat brain and pituitary. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1989; 86: 7250-7254.
- Brouwer A, Morse DC, Lans MC *et al.* Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol.Ind.Health* 1998; 14: 59-84.
- Builee TL, Hatherill JR. The role of polyhalogenated aromatic hydrocarbons on thyroid hormone disruption and cognitive function: a review. *Drug Chem.Toxicol.* 2004; 27: 405-424.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N.Engl.J.Med.* 1994; 331: 1072-1078.

- Calvo R, Obregon MJ, Ruiz dO, Escobar dR, Morreale dE. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J.Clin.Invest* 1990; 86: 889-899.
- Capelo LP, Beber EH, Huang SA, Zorn TM, Bianco AC, Gouveia CH. Deiodinase-mediated thyroid hormone inactivation minimizes thyroid hormone signaling in the early development of fetal skeleton. *Bone* 2008; 43: 921-930.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE *et al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet.Gynecol.* 2005; 105: 239-245.
- Carrasco N. Thyroid hormone synthesis. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 52-60.
- Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J.Endocrinol.* 2000; 165: 1-8.
- Chanoine JP, Alex S, Fang SL *et al.* Role of transthyretin in the transport of thyroxine from the blood to the choroid plexus, the cerebrospinal fluid, and the brain. *Endocrinology* 1992; 130: 933-938.
- Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur.J.Endocrinol.* 1994; 130: 547-551.
- Chauhan KR, Kodavanti PR, McKinney JD. Assessing the role of ortho-substitution on polychlorinated biphenyl binding to transthyretin, a thyroxine transport protein. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2000; 162: 10-21.
- 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: 273-278.
- Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, Barr DB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine

- pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am.J.Epidemiol.* 2008; 168: 298-310.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G *et al.* Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet.Gynecol.* 2008; 112: 85-92.
- Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ.Health Perspect.* 2004; 112: 944-949.
- Coleman M, Casimiro S, Hemingway J, Sharp B. Operational impact of DDT reintroduction for malaria control on *Anopheles arabiensis* in Mozambique. *J.Med.Entomol.* 2008; 45: 885-890.
- Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A *et al.* Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001; 86: 3864-3870.
- Dallaire R, Dewailly E, Ayotte P, Muckle G, Laliberte C, Bruneau S. Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns from two remote coastal regions in Quebec, Canada. *Environ.Res.* 2008; 108: 387-392.
- Das SC, Mohammed AZ, Al Hassan S, Otokwula AA, Isichei UP. Effect of environmental iodine deficiency (EID) on foetal growth in Nigeria. *Indian J.Med.Res.* 2006; 124: 535-544.
- de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregon MJ, del Rey FE. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin.Perinatol.* 2008; 32: 380-386.
- de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab* 2004; 18: 225-248.
- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad.Med.J.* 2001; 77: 217-220.
- Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1571-1580.

- Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr.Res.* 1996; 39: 142-145.
- Dorn LD, Dahl RE, Birmaher B *et al.* Baseline thyroid hormones in depressed and non-depressed pre- and early-pubertal boys and girls. *J.Psychiatr.Res.* 1997; 31: 555-567.
- Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch.Intern.Med.* 1998; 158: 1413-1418.
- Faroon O, Jones D, de Rosa C. Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicol.Ind.Health* 2001; 16: 305-333.
- Fisher DA and Brown RS. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 959-972.
- Fritsche E, Cline JE, Nguyen NH, Scanlan TS, Abel J. Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environ.Health Perspect.* 2005; 113: 871-876.
- Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol.Psychiatry* 1996; 40: 714-725.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr.Rev.* 1997; 18: 404-433.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab* 2004; 18: 133-152.
- Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1013-1027.

- Glinoyer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1542-1546.
- Glinoyer D, de Nayer P, Bourdoux P *et al.* Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1990; 71: 276-287.
- Glorieux J, Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Morissette J. Preliminary results on the mental development of hypothyroid infants detected by the Quebec Screening Program. *J.Pediatr.* 1983; 102: 19-22.
- Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J.Pediatr.* 1985; 107: 913-915.
- Goldey ES, Crofton KM. Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss, and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats. *Toxicol.Sci.* 1998; 45: 94-105.
- Gould E, Allan MD, McEwen BS. Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormone. *Brain Res.* 1990; 525: 327-329.
- Gould JC, Cooper KR, Scanes CG. Effects of polychlorinated biphenyls on thyroid hormones and liver type I monodeiodinase in the chick embryo. *Ecotoxicol.Environ.Saf* 1999; 43: 195-203.
- Guyton CG and Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica.* 9ª Ed. McGraw Hill eds. 1996.
- Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006; 368: 2167-2178.
- Greizerstein HB, Stinson C, Mendola P, Buck GM, Kostyniak PJ, Vena JE. Comparison of PCB congeners and pesticide levels between serum and milk from lactating women. *Environ.Res.* 1999; 80: 280-286.

- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N.Engl.J.Med.* 1999; 341: 549-555.
- Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 2003; 13: 1021-1028.
- Hagmar L, Rylander L, Dyremark E, Klasson-Wehler E, Erfurth EM. Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid hormone levels in women. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 2001; 74: 184-188.
- Henley WN, Koehnle TJ. Thyroid hormones and the treatment of depression: an examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. *Synapse* 1997; 27: 36-44.
- Hood A, Allen ML, Liu Y, Liu J, Klaassen CD. Induction of T(4) UDP-GT activity, serum thyroid stimulating hormone, and thyroid follicular cell proliferation in mice treated with microsomal enzyme inducers. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2003; 188: 6-13.
- Hood A, Klaassen CD. Effects of microsomal enzyme inducers on outer-ring deiodinase activity toward thyroid hormones in various rat tissues. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2000; 163: 240-248.
- Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003; 88: 1384-1388.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V *et al.* Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum.Dev.* 1995; 41: 111-127.
- Ilsen A, Briet JM, Koppe JG, Pluim HJ, Oosting J. Signs of enhanced neuromotor maturation in children due to perinatal load with background levels of dioxins. Follow-up until age 2 years and 7 months. *Chemosphere* 1996; 33: 1317-1326.

- Jacobson JL, Fein GG, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. The transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs) across the human placenta and into maternal milk. *Am.J.Public Health* 1984; 74: 378-379.
- Juarez de Ku LM, Sharma-Stokkermans M, Meserve LA. Thyroxine normalizes polychlorinated biphenyl (PCB) dose-related depression of choline acetyltransferase (ChAT) activity in hippocampus and basal forebrain of 15-day-old rats. *Toxicology* 1994; 94: 19-30.
- Karmaus W, DeKoning EP, Kruse H, Witten J, Osius N. Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children. *Pediatr.Res.* 2001; 50: 331-336.
- Khan MA, Hansen LG. Ortho-substituted polychlorinated biphenyl (PCB) congeners (95 or 101) decrease pituitary response to thyrotropin releasing hormone. *Toxicol.Lett.* 2003; 144: 173-182.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161-167.
- Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JM, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J.Pediatr.* 1994; 124: 903-909.
- Koopman-Esseboom C, Huisman M, Weisglas-Kuperus N *et al.* Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in The Netherlands. *Chemosphere* 1994a; 29: 2327-2338.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N *et al.* Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr.Res.* 1994b; 36: 468-473.
- Koppen G, Den Hond E, Nelen V *et al.* Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and

- Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ.Int.* 2009; 35: 1015-1022.
- Koutras DA, Christakis G, Trichopoulos D *et al.* Endemic goiter in Greece: nutritional status, growth, and skeletal development of goitrous and non goitrous populations. *Am.J.Clin.Nutr.* 1973; 26: 1360-1368.
- Lackmann GM, Goen T, Tolliner U, Schaller KH, Angerer J. PCBs and HCB in serum of full-term German neonates. *Lancet* 1996; 348: 1035.
- Landers KA, McKinnon BD, Li H, Subramaniam VN, Mortimer RH, Richard K. Carrier-mediated thyroid hormone transport into placenta by placental transthyretin. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2009; 94: 2610-2616.
- Leonard JL and Koehrle J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 105
- Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet.Gynecol.* 1993; 81: 349-353.
- Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M *et al.* Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ.Res.* 2009; 109: 479-485.
- Madeira MD, Sousa N, Lima-Andrade MT, Calheiros F, Cadete-Leite A, Paula-Barbosa MM. Selective vulnerability of the hippocampal pyramidal neurons to hypothyroidism in male and female rats. *J.Comp Neurol.* 1992; 322: 501-518.
- Maervoet J, Vermeir G, Covaci A *et al.* Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ.Health Perspect.* 2007; 115: 1780-1786.

- Mason GA, Walker CH, Prange AJ, Jr. L-triiodothyronine: is this peripheral hormone a central neurotransmitter? *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 253-258.
- Mason JB, Deitchler M, Gilman A *et al.* Iodine fortification is related to increased weight-for-age and birthweight in children in Asia. *Food Nutr.Bull.* 2002; 23: 292-308.
- Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J.Reprod.Med.* 2006; 51: 59-63.
- Mazhitova Z, Jensen S, Ritzen M, Zetterstrom R. Chlorinated contaminants, growth and thyroid function in schoolchildren from the Aral Sea region in Kazakhstan. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 991-995.
- Meeker JD, Altshul L, Hauser R. Serum PCBs, p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environ.Res.* 2007; 104: 296-304.
- Murphy GH, Hulse JA, Smith I, Grant DB. Congenital hypothyroidism: physiological and psychological factors in early development. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1990; 31: 711-725.
- New England congenital hypothyroidism collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981; 2: 1095-1098.
- Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2009; 94: 497-503.
- Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N.Engl.J.Med.* 1968; 278: 1153-1162.
- Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr.Rev.* 1997; 18: 462-475.

- Osius N, Karmaus W, Kruse H, Witten J. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ.Health Perspect.* 1999; 107: 843-849.
- Palha JA, Nissanov J, Fernandes R *et al.* Thyroid hormone distribution in the mouse brain: the role of transthyretin. *Neuroscience* 2002; 113: 837-847.
- Patandin S, Dagnelie PC, Mulder PG *et al.* Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure. *Environ.Health Perspect.* 1999; 107: 45-51.
- Pharoah PO, Buttfeld IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 1: 308-310.
- Pluim HJ, de Vijlder JJ, Olie K *et al.* Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ.Health Perspect.* 1993; 101: 504-508.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2003; 59: 282-288.
- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL *et al.* Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1999a; 50: 149-155.
- Pop VJ, van Baar AL, Vulsma T. Should all pregnant women be screened for hypothyroidism? *Lancet* 1999b; 354: 1224-1225.
- Porta M, Puigdomènech E, Ballester F. Nuestra contaminación interna. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población Española. Catarata eds. 2009
- Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ.Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 125-130.

- Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environ.Health Perspect.* 2000; 108 Suppl 3: 433-438.
- Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr.Rev.* 1993; 14: 94-106.
- Purkey HE, Palaninathan SK, Kent KC *et al.* Hydroxylated polychlorinated biphenyls selectively bind transthyretin in blood and inhibit amyloidogenesis: rationalizing rodent PCB toxicity. *Chem.Biol.* 2004; 11: 1719-1728.
- Rami A, Patel AJ, Rabie A. Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: morphological alterations in granule and pyramidal cells. *Neuroscience* 1986; 19: 1217-1226.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334: 821-827.
- Rhainds M, Levallois P, Dewailly E, Ayotte P. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch.Environ.Health* 1999; 54: 40-47.
- Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M *et al.* Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics* 2003; 111: e580-e585.
- Ribas-Fito N, Julvez J, Torrent M, Grimalt JO, Sunyer J. Beneficial effects of breastfeeding on cognition regardless of DDT concentrations at birth. *Am.J.Epidemiol.* 2007; 166: 1198-1202.
- Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J.Epidemiol.Community Health* 2001; 55: 537-546.
- Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D *et al.* In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am.J.Epidemiol.* 2006; 164: 955-962.

- Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N.Engl.J.Med.* 1988; 318: 599-602.
- Robbins J. Thyroxine transport and the free hormone hypothesis. *Endocrinology* 1992; 131: 546-547.
- Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 105-120
- Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid* 1999; 9: 741-748.
- Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J.Pediatr.* 1995; 126: 380-386.
- Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J.Pediatr.Psychol.* 1992; 17: 187-213.
- Ruel J, Faure R, Dussault JH. Regional distribution of nuclear T3 receptors in rat brain and evidence for preferential localization in neurons. *J.Endocrinol.Invest* 1985; 8: 343-348.
- Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup.Enviro.Med.* 2001; 58: 172-177.
- Santini F, Vitti P, Ceccarini G *et al.* In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J.Endocrinol.Invest* 2003; 26: 950-955.
- Sauer PJ, Huisman M, Koopman-Esseboom C *et al.* Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins on growth and development. *Hum.Exp.Toxicol.* 1994; 13: 900-906.

- Schell LM, Gallo MV, Denham M, Ravenscroft J, DeCaprio AP, Carpenter DO. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'- DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ.Health Perspect.* 2008; 116: 806-813.
- Schreiber G, Aldred AR, Jaworowski A, Nilsson C, Achen MG, Segal MB. Thyroxine transport from blood to brain via transthyretin synthesis in choroid plexus. *Am.J.Physiol* 1990; 258: R338-R345.
- Schuur AG, Brouwer A, Bergman A, Coughtrie MW, Visser TJ. Inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. *Chem.Biol.Interact.* 1998; 109: 293-297.
- Southwell BR, Duan W, Alcorn D *et al.* Thyroxine transport to the brain: role of protein synthesis by the choroid plexus. *Endocrinology* 1993; 133: 2116-2126.
- Stein MA, Weiss RE. Thyroid function tests and neurocognitive functioning in children referred for attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 304-316.
- Stein MA, Weiss RE, Refetoff S. Neurocognitive characteristics of individuals with resistance to thyroid hormone: comparisons with individuals with attention-deficit hyperactivity disorder. *J.Dev.Behav.Pediatr.* 1995; 16: 406-411.
- Steuerwald U, Weihe P, Jorgensen PJ *et al.* Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J.Pediatr.* 2000; 136: 599-605.
- Suzuki G, Nakano M, Nakano S. Distribution of PCDDs/PCDFs and Co-PCBs in human maternal blood, cord blood, placenta, milk, and adipose tissue: dioxins showing high toxic equivalency factor accumulate in the placenta. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* 2005; 69: 1836-1847.
- Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to

- environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ.Health Perspect.* 2005; 113: 1039-1045.
- Tejani-Butt SM, Yang J. A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 235-244.
- Tejani-Butt SM, Yang J, Kaviani A. Time course of altered thyroid states on 5-HT_{1A} receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: an autoradiographic analysis. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 1011-1018.
- Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-445.
- Vermiglio F, Lo P, V, Moleti M *et al.* Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2004; 89: 6054-6060.
- Vila L, Castell C, Wengrowicz S, de Lara N, Casamitjana R. [Urinary iodide assessment of the adult population in Catalonia]. *Med.Clin.(Barc.)* 2006; 127: 730-733.
- Vulsma T, Kok JH. Prematurity-associated neurologic and developmental abnormalities and neonatal thyroid function. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334: 857-858.
- Wang SL, Su PH, Jong SB, Guo YL, Chou WL, Papke O. In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ.Health Perspect.* 2005; 113: 1645-1650.
- Weber G, Mora S, Prina Cerai LM *et al.* Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. *Neurol.Sci.* 2000; 21: 307-314.

- Weiss RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J.Pediatr.* 1993; 123: 539-545.
- WHO, UNICEF, and ICCIDD. (2001) Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. A Guide for Programme Managers. (WHO/NHD/01.1) 2nd edn. World Health Organization, Geneva.
- Whybrow PC and Bauer M. Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 837-842.
- Whybrow PC and Bauer M. Behavioral and psychiatric aspects of thyrotoxicosis. In: Braverman, L.E., Utiger, R.D. eds. *The Thyroid*, 9th edn. 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 673-679.
- Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ.Health Perspect.* 2010; 118: 60-66.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001; 81: 1097-1142.
- Zoeller RT. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: new studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals? *Mol.Cell Endocrinol.* 2005; 242: 10-15.
- Zoeller RT, Dowling AL, Vas AA. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology* 2000; 141: 181-189.

ANEXO 1: Protocolo general del estudio INMA

Ribas-Fitó N, Ramón R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, Posada M, Rebagliato M, Tardón A, Torrent M, Sunyer J. **Child health and the environment: the INMA Spanish Study.** *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 ;20(5):403-410

Ribas-Fitó N, Ramón R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, et al. [Child health and the environment: the INMA Spanish Study](#). Paediatr Perinat Epidemiol. 2006; 20(5): 403-10.

ANEXO 2: Yodo y función tiroidea durante el embarazo
(cohortes INMA)

Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, Basterrechea M, Blarduni E, Ramón R, Guxens M, Foradada CM, Ballester F, Ibarluzea J, Sunyer J. **Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy.** *Epidemiology.* 2010; 21(1):62-69.

Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. [Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy](#). *Epidemiology*. 2010; 21(1): 62-9.

ANEXO 3: Compuestos organoclorados y TSH en recién nacidos de la cohorte de Ribera d'Ebre

Ribas-Fitó N, Sala M, Cardo E, Mazón C, De Muga ME, Verdú A, Marco E, Grimalt JO, Sunyer J. **Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns.** *Occup Environ Med.* 2003;60(4):301-303.

Ribas-Fitó N, Sala M, Cardo E, Mazón C, de Muga ME, Verdú A, et al. [Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns](#). Occup Environ Med. 2003; 60(4): 301-3.