



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO FIN DE GRADO

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y DESÓRDENES TIROIDEOS: IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES DISRUPTORES DIETARIOS Y NO DIETARIOS

Vera Müller Ruda

Grado de Biología

Facultad de Ciencias

Año Académico 2019-20

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y DESÓRDENES TIROIDEOS: IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES DISRUPTORES DIETARIOS Y NO DIETARIOS

Vera Müller Ruda

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2019-20

Palabras clave del trabajo:

Disruptor endocrino, glándula tiroides, perclorato, pesticidas, isoflavonas, ácidos grasos poliinsaturados

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Paula Oliver Vara

Nombre Tutor/Tutora (si procede)

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ABSTRACT

In 2012, the *Endocrine Society* defined an endocrine disruptor as "an exogenous chemical, or a mixture of chemicals, that can interfere with any aspect of hormonal action." The thyroid gland, on which this work focuses, is one of the many target organs of endocrine disruptors. Thus, a thyroid disruptor is a synthetic or natural bioactive chemical that interferes at any point along the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: biosynthesis and secretion of thyroid hormones, blood and transmembrane transport, metabolism or local actions of thyroid hormones. A wide variety of chemicals, present ubiquitously, have been found to have disruptive properties of the thyroid and it is impossible to live without exposure to them. In this work, these disruptors have been identified, dividing into two main types, dietary and non-dietary. The mechanisms of action of thyroid disruptors are varied, so the mechanisms of action of the two most studied dietary and non-dietary disruptors will be explained: isoflavones and polyunsaturated fatty acids, in the case of dietary disruptors while explaining perchlorate and pesticides in the case of non-dietary disruptors. Experimental *in vitro* and animal studies indicate possible mechanisms of action for endocrine disruptors, but evidence from mammalian and human studies is often scant. Furthermore, the disruptor mixtures used in laboratory studies are very simple mixtures and therefore unrealistic compared to mixtures present in the real world. In dealing with a very novel and little-studied subject, the net effect of the mixing of hundreds of endocrine disruptors (each with diverse activity) it is still unpredictable on an individual level in humans.

RESUMEN

En 2012 la *Endocrine Society* definió a un disruptor endocrino como "una sustancia química exógena, o una mezcla de sustancias químicas, que puede interferir con cualquier aspecto de la acción hormonal". La glándula tiroidea, en la que se centra este trabajo, es uno de los muchos órganos diana de los disruptores endocrinos. Así pues, se conoce como disruptor tiroideo aquel producto químico bioactivo sintético o natural que interfiere en cualquier punto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea: biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas, transporte sanguíneo y transmembrana, metabolismo o acciones locales de las hormonas tiroideas. Se ha demostrado que gran variedad de productos químicos, presentes de manera ubicua, tienen propiedades disruptivas de la tiroidea y que es imposible vivir sin exposición a ellos. En este trabajo se han identificado dichos disruptores, dividiéndose en dos grandes tipos, dietarios y no dietarios. Los mecanismos de acción de los disruptores de la tiroidea son variados, y por lo tanto se explicarán los mecanismos de acción de los dos disruptores dietarios y no dietarios más estudiados: isoflavonas y ácidos grasos poliinsaturados, en el caso de los disruptores dietarios mientras que se explicarán el perclorato y pesticidas en el caso de los disruptores no dietarios. Los estudios experimentales *in vitro* y en animales indican posibles mecanismos de acción para los disruptores endocrinos, pero la evidencia de los estudios en mamíferos y humanos a menudo es escasa. Además, las mezclas de disruptores utilizadas en estudios de laboratorio son mezclas muy simples y, por lo tanto, poco realistas en comparación con las mezclas presentes en el mundo real. Al tratarse de un tema muy novedoso y poco estudiado, el efecto neto de la mezcla de cientos de disruptores endocrinos (cada uno de ellos con actividad diversa) es aún impredecible a nivel individual en humanos.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Disruptores endocrinos.....	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Breve historia.....	2
1.1.3. Tipos.....	2-3
1.1.4. Efectos en el ser humano.....	3-4
1.2. Glándula tiroides.....	4
1.2.1. Anatomía de la tiroides.....	5
1.2.2. Hormonas metabólicas tiroideas.....	5
1.2.3. Síntesis de las hormonas metabólicas.....	5-6
1.2.4. Secreción hormonas tiroideas.....	6-7
1.2.5. Metabolismo hormonas tiroideas.....	7-8
1.2.6. Regulación de la función tiroidea.....	8
1.2.7. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
3. METODOLOGÍA.....	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
4.1. Disruptores endocrinos no dietarios.....	11-13
4.1.1. Perclorato.....	13-16
4.1.2. Pesticidas.....	16-18
4.2. Disruptores endocrinos dietarios.....	19
4.2.1. Isoflavonas.....	20-23
4.2.2. Ácidos grasos poliinsaturados.....	23-24
5. CONCLUSIONES.....	25
6. BIBLIOGRAFÍA.....	26-28

1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo se ha realizado una búsqueda sistemática con la finalidad de conocer la importancia de los disruptores endocrinos en la aparición de alteraciones metabólicas, tomando como referencia su posible relación con los desórdenes tiroideos. Para ello, a modo de introducción, se presenta en primer lugar el concepto de disruptor endocrino, la historia científica desde sus inicios, los diferentes tipos existentes y los efectos que tienen en el ser humano. A continuación, se exhibe brevemente tanto la anatomía y fisiología como la función de la glándula tiroidea en los seres humanos y a su vez se explica la síntesis, secreción, mecanismo y metabolismo de las hormonas tiroideas, así como es regulada la función tiroidea. Tras definir ambos conceptos, a lo largo del trabajo se llegará a una conclusión de los principales disruptores endocrinos (tanto dietarios como no dietarios) y efectos que causan sobre la glándula tiroidea.

1.1. DISRUPTORES ENDOCRINOS

1.1.1. DEFINICIÓN

En las pasadas décadas, el concepto de productos químicos disruptores endocrinos (EDC, *Endocrine Disrupting Chemicals*) ha pasado de una posición de casi nulo conocimiento a ser un foco de diálogo, debate y preocupación entre científicos, médicos, reguladores y el público **(1)**. En 2012 la *Endocrine Society* definió a un disruptor endocrino como "una sustancia química exógena, o una mezcla de sustancias químicas, que puede interferir con cualquier aspecto de la acción hormonal" **(2)**. Así pues, se conoce como disruptor tiroideo aquel producto químico sintético o natural y bioactivo que interfiere en todo tipo de aspecto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides: biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas, transporte sanguíneo y transmembrana, metabolismo o acciones locales de las hormonas tiroideas **(3)**. En particular, los EDC muestran sus efectos a dosis bajas dentro del rango de exposición ambiental humana que se supone que son seguras según las regulaciones actuales sobre productos químicos. La mayoría de EDC identificados hasta la fecha interactúan con los receptores nucleares de varias hormonas como agonistas o antagonistas. Sin embargo, sus mecanismos de acción son mucho más amplios que los reconocidos originalmente y además de a través de receptores nucleares, los EDC actúan a través de receptores de hormonas esteroides no nucleares, receptores huérfanos, receptores no esteroides y vías enzimáticas involucradas en la biosíntesis y/o el metabolismo de los esteroides. **(4)**

Los productos químicos clasificados como EDC son altamente heterogéneos e incluyen: fungicidas, plásticos, pesticidas, plastificantes, químicos sintéticos utilizados como solventes industriales, agentes farmacéuticos y metales pesados. Aunque la mayoría de los EDC son artificiales, algunos están presentes en la dieta humana de forma natural **(4)**. Dichos productos químicos se pueden unir a receptores endocrinos del cuerpo para activar, bloquear o simplemente alterar el proceso natural de síntesis y degradación de las hormonas por una gran cantidad de mecanismos que producen señales hormonales "falsas" o anormales con capacidad de aumentar o inhibir el funcionamiento endocrino normal **(2)**. Por eso los EDC se relacionan con diversos resultados adversos para la salud humana, incluidas: alteraciones en la calidad y fertilidad de los espermatozoides, anomalías en órganos sexuales, función alterada del sistema nervioso e inmune, cáncer, problemas metabólicos y cardiovasculares, diabetes, obesidad, discapacidades neurológicas y de aprendizaje, crecimiento, etc. **(5)**. Según la base de datos TEDX (*The Endocrine Disruption Exchange*), en 2011 el número de EDC fue de 881, llegando a 1.419 en 2017. Como los EDC no comparten ninguna similitud estructural, es difícil predecir si un compuesto ejercerá alteraciones metabólicas. Los humanos están expuestos continuamente a una gran variedad de EDC a través de alimentos, agua, aire y productos de consumo y dicha exposición comienza muy temprano, ya en el útero durante el desarrollo embrionario. **(4)**

1.1.2. BREVE HISTORIA

La comprensión científica de los EDC ha experimentado una notable evolución. En 1958 Roy Hertz observó que ciertas sustancias químicas que se usaban en los corrales para aumentar el peso del ganado podían llegar a las personas e imitar la actividad de las hormonas endógenas. En 1970 los investigadores y médicos comenzaron a vincular a ciertos componentes químicos con algunos cánceres raros y efectos reproductivos tanto en humanos como en la vida silvestre **(1)**. No fue hasta 1991 cuando el término "disruptor endocrino" se usó por primera vez en la reunión de Wingspread **(4)**. Desafortunadamente, a medida que aumentó el conocimiento de los EDC también lo hizo la ubicuidad de los EDC antropogénicos en nuestro entorno estando presentes en cada individuo y ecosistemas, incluso en los rincones más remotos de la Tierra. **(1)**

Inicialmente, la investigación de los EDC se centró en su propiedad estrogénica y su papel en la disminución de la fertilidad, un descenso en la calidad del semen y un aumento de las anomalías congénitas. Pronto las preocupaciones se expandieron a más disruptores, reconociendo que los químicos ambientales pueden alterar muchas otras vías hormonales, así como las hormonas sexuales y de la tiroides. En particular, hay evidencias de que los químicos ambientales están vinculados a enfermedades metabólicas, incluidas la obesidad y la diabetes a través de diversos mecanismos. Como tal, se acuñó el nuevo término "productos químicos disruptores del metabolismo" (MDC, *Metabolism Disrupting Chemicals*). Sin embargo, los términos EDC y MDC no son suficientes para cubrir las amplias características perturbadoras de estos químicos ambientales en los organismos vivos. **(4)**

1.1.3. TIPOS

Existen distintos tipos de EDC y éstos tienen distintos mecanismos de actuación: algunos actúan como "imitadores de hormonas" engañando al cuerpo humano ya que mimetizan la acción de hormonas endógenas, otros impiden que las hormonas naturales realicen su función, algunos son capaces de disminuir o aumentar los niveles de hormonas en nuestra sangre al afectar su producción, otros EDC pueden cambiar la sensibilidad de nuestros cuerpos a diferentes hormonas, etc. **(5)**

Muchos EDC se han producido y liberado por accidente al medio ambiente, ya que sus desarrolladores y fabricantes no tenían la intención o ni siquiera sabían que estaban produciendo estos productos químicos con propiedades de alteración endocrina (como puede ser el pesticida DDT, diseñado para dañar la vida silvestre y que a su vez contribuye a la aparición de la pubertad y la menopausia de forma temprana en seres humanos, así como diversos efectos adversos en las madres embarazadas y lactantes). Sin embargo, algunos de los químicos se han diseñado con la intención de alterar el sistema endocrino (como puede ser el 17 β -etinilestradiol (EE2), presente en la mayoría de las píldoras anticonceptivas). **(1)**

Las características clave (KC o *key characteristics*) **(Tabla 1)** de los EDC se desarrollaron al ver que existen características comunes de la regulación y acción de las hormonas. Al no existir una lista armonizada mundialmente de EDC, se puede usar la estrategia de identificar puntos en común entre los EDC en términos de sus mecanismos.

Por lo tanto, se toma como referencia el conocimiento del sistema endocrino y los fenómenos de alteración hormonal del mismo para generar los diez KC descritos a continuación:

Tabla 1: Características clave que resumen los tipos de disruptores endocrinos. **Fuente:** (6).

Características clave (KC)	Descripción
KC1: interactúa o activa los receptores hormonales	Las hormonas actúan uniéndose a receptores específicos. Los EDC que se unen y/o activan los receptores hormonales pueden producir efectos biológicos adversos.
KC2: antagoniza los receptores hormonales	Los EDC son capaces de inhibir/bloquear los efectos de las hormonas endógenas actuando como antagonistas de los receptores.
KC3: altera la expresión del receptor hormonal	Los receptores hormonales (RH) median las acciones hormonales y su patrón dicta su respuesta a las señales hormonales. Los EDC pueden modificar la expresión, internalización y degradación del RH.
KC4: altera la transducción de señales en células sensibles a hormonas	La unión hormona-receptor desencadena respuestas intracelulares específicas que dependen del receptor y del tejido de la célula diana. La transducción de señales mediada a través de los receptores de hormonas intracelulares y de membrana está alterada por algunos EDC.
KC5: induce modificaciones epigenéticas en la producción de hormonas o células sensibles a las hormonas	Las hormonas pueden ejercer efectos permanentes al modificar los procesos epigenéticos. Un EDC que interfiere con la acción hormonal puede hacerlo al interferir con la capacidad de una hormona para inducir estos cambios epigenéticos o al inducir estos cambios epigenéticos para interferir con la acción hormonal.
KC6: altera la síntesis hormonal	La síntesis de hormonas está regulada por mecanismos de retroalimentación endocrina.
KC7: altera el transporte de hormonas a través de las membranas celulares	Debido a su lipofilia, las hormonas esteroides pueden atravesar las membranas de forma pasiva. Otras hormonas (como las hormonas tiroideas) deben transportarse selectivamente a través de las membranas. Estos procesos de transporte selectivo y pasivo pueden verse afectados por los EDC.
KC8: altera la distribución hormonal o los niveles circulantes de hormonas	Las hormonas, dependiendo de su química, se transportan libres o unidas proteínas. Los EDC pueden alterar la biodisponibilidad hormonal al interferir con la distribución de las hormonas, lo que puede conducir a un suministro de hormona activa deteriorando a los tejidos objetivo.
KC9: altera el metabolismo hormonal o el aclaramiento	Los diversos tipos de hormonas se desactivan de manera diferente. Los EDC pueden alterar las tasas de inactivación, lo que podría alterar las concentraciones hormonales y, en última instancia, su actividad.
KC10: altera el destino de las células productoras de hormonas o sensibles a las hormonas	Las hormonas afectan la estructura y organización de los tejidos al afectar el destino celular y/o muerte. Los EDC pueden alterar el número total o la posición de las células en los tejidos productores de hormonas o sensibles a las hormonas.

1.1.4. EFFECTOS EN EL SER HUMANO

Las altas exposiciones a EDC tanto durante el desarrollo fetal como en la infancia pueden tener efectos de por vida en la salud ya que son períodos en los que las hormonas regulan la formación y maduración de los órganos pudiendo tener anomalías en el desarrollo, pudiendo aumentar el riesgo de diversas enfermedades en el futuro. Dado que los EDC provienen de muchas fuentes diferentes, las personas están expuestas de diversas maneras, incluidos los alimentos que ingerimos, el aire que respiramos y el agua que bebemos, incluso pudiendo ingresar al cuerpo mediante la piel. Es importante destacar que se ha encontrado que varios EDC pueden atravesar la placenta y concentrarse en la circulación del feto, incluso algunos EDC se pueden transferir desde la madre al hijo mediante la leche materna. **(5)**

Los productos químicos y pesticidas industriales pueden filtrarse al suelo y como consecuencia al agua subterránea, llegando finalmente a la cadena alimentaria (se acumulan en peces y animales en general, además de en las propias personas) **(5)**. A su vez, los productos no orgánicos pueden tener residuos de pesticidas, ocurriendo lo mismo. Algunos ejemplos son los productos a base de soja, que contienen fitoestrógenos (químicos producidos por plantas que imitan el estrógeno), los alimentos procesados, que pueden acumular trazas de EDC que se filtran de los materiales utilizados en la fabricación, procesamiento, transporte y almacenamiento, y un largo etc. No sólo se trata de alimentos en sí, el polvo doméstico puede contener EDC como plomo, retardantes de llama y PCB de materiales de construcción o muebles resistentes a la intemperie. Incluso algunos productos de consumo contienen EDC o se envasan en recipientes que pueden filtrar EDC, como productos químicos domésticos, telas tratadas con retardantes de llama, cosméticos, lociones, productos con fragancia y jabones antibacterianos. **(5)**

Se necesita más investigación, pero se sabe que los EDC afectan diversos procesos **(5)**:

- *Respuesta al estrés psicológico*: producen cambios neurológicos y de comportamiento, reduciendo la capacidad para manejar el estrés.
- *Metabolismo*: algunos EDC se relacionan con la obesidad y la diabetes tipo 2. A su vez, algunos productos químicos industriales y retardantes de llama pueden interferir con la función tiroidea.
- *Reproducción*: algunos tipos de EDC (como pueden ser BPA, DDT, ftalatos, PCB, y otros) pueden afectar la salud reproductiva al imitar o bloquear los efectos de las hormonas sexuales masculinas y femeninas.
- *Crecimiento y desarrollo*: las altas exposiciones a EDC durante la gestación pueden conducir a un bajo peso al nacer, a un desarrollo alterado y a un desarrollo sexual interrumpido, además de un sistema inmunitario debilitado.
- *Cáncer*: La exposición de EDC que simulan a estrógenos o andrógenos puede promover el crecimiento del cáncer de mama y próstata y/o interferir con la terapia hormonal contra el cáncer.

1.2. GLÁNDULA TIROIDES

Entre los diversos trastornos glandulares del sistema endocrino los más comunes son los trastornos de la tiroides **(7)**. A nivel mundial, se estima que aproximadamente dos mil millones de personas (31% de la población) tienen deficiencia de yodo. Dicha deficiencia no está limitada a países en desarrollo, de hecho, la evidencia epidemiológica ha demostrado que el 52% de la población europea es deficiente en yodo **(8)**. La prevalencia de trastornos de la tiroides no es distintiva entre sexo, diferentes grupos de edad y/o áreas y los trastornos tiroideos comunes incluyen hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio y otros trastornos por deficiencia de yodo, tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides. La enfermedad tiroidea no tratada puede producir graves consecuencias, especialmente enfermedades cardiovasculares. **(7)**

En el pasado, el bocio endémico se relacionaba con la deficiencia de yodo, pero a pesar de la yodación su prevalencia no se ha reducido, por lo tanto, la autoinmunidad tiroidea (anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO)) y otros bociógenos parecen tener un importante papel en la causalidad del bocio. La predisposición genética supone aproximadamente el 70-80% de la enfermedad tiroidea autoinmune, y el resto (20-30%) es contribuido a desencadenantes ambientales. Por consiguiente, el conocimiento de los distintos factores ambientales que desencadenan la enfermedad tiroidea puede ayudar a reducir el riesgo. **(7)**

1.2.1. ANATOMÍA DE LA TIROIDES

La tiroides, glándula situada en la zona anterior del cuello, tiene dos lóbulos simétricos a los lados de la tráquea y laringe, los cuales se unen entre sí por el istmo **(9)**. Dicha glándula se caracteriza por tener una rica vascularización gracias a dos arterias tiroideas superiores y dos arterias tiroideas inferiores que provienen de las carótidas externas y de la subclavia, respectivamente. La glándula tiroides está inervada por el sistema colinérgico (con ramas procedentes del nervio vago) y adrenérgico (con ramas procedentes de los ganglios cervicales). Dicha inervación regula el sistema vasomotor y la irrigación de la glándula. A nivel celular está constituida por folículos cerrados con un tamaño variable (15-500 μm de diámetro) **(10)** revestida de células epiteliales cilíndricas que en su mayoría están llenas de sustancia coloide la cual contiene grandes cantidades de tiroglobulina (Tg), una glucoproteína precursora de las hormonas tiroideas. Junto las células foliculares están las células C o parafoliculares que secretan calcitonina. **(9)**

1.2.2. HORMONAS METABÓLICAS TIROIDIAS

La glándula tiroides produce dos tipos de hormonas que son activas biológicamente: la triyodotironina (3,3',5-triyodo-L-tironina, T3) y la tiroxina (T4), hormona secretada en mayor cantidad por la tiroides (93%). Las dos hormonas están constituidas por dos anillos bencénicos unidos entre sí mediante un puente de oxígeno, uno de los cuales con una cadena de alanina y el otro con un grupo fenilo. La diferencia principal que presentan las dos hormonas mencionadas es que la T4 tiene dos átomos de yodo en el anillo del grupo fenilo y la T3 únicamente tiene uno. Hay también otra forma sin actividad biológica, denominada rT3 (3,3',5' triyodotironina inversa). **(10)**

La hormona estimulante de la tiroides (TSH), producida en la glándula pituitaria anterior, controla la producción de dichas hormonas y es el yodo (mineral derivado de productos del mar o consumido en forma de sal yodada) el principal compuesto para la producción de las hormonas T3 y T4 **(7)**. Como actúan mediante receptores nucleares, estas hormonas tienen una función importante en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto. **(9)**

1.2.3. SÍNTESIS DE LAS HORMONAS METABÓLICAS

Metabolismo del yodo:

La correcta formación de tiroxina (T4) precisa unos 150 mg de yoduro/día en individuos adultos. La cantidad necesaria varía: es mayor en embarazadas (220 mg/día) y variable en niños. Un consumo inferior de forma crónica induce a la aparición de bocio (aumento notable del tamaño de la glándula), y ocurre lo mismo al ingerir sustancias que son capaces de interferir en la absorción gastrointestinal del yodo o en su utilización por la glándula (bociógenos). **(10)**

Estos yoduros, ingeridos vía oral, son absorbidos a través del tubo digestivo hasta la sangre y la mayoría es excretado vía renal o, una pequeña cantidad de yodo (unos 10-20 mg), se excreta en las heces. En condiciones normales, una quinta parte la retiran las células tiroideas para la síntesis de hormonas tiroideas. Cuando la ingesta de yodo es inferior a los requerimientos se produce un aumento de la proporción que es captada y utilizada en la tiroides frente a la que se elimina por la orina, mientras que cuando la ingesta es superior a los requerimientos se elimina una proporción mayor por la orina **(10)**. Aunque no proporciona información directa sobre la función tiroidea, la concentración de yodo en la orina es un biomarcador validado que se utiliza para evaluar el riesgo de deficiencia de yodo y posible disfunción tiroidea en una población **(8)**: a menor excreción, mayor déficit. **(10)**

El simportador Na⁺/I⁻

Para la formación de hormonas tiroideas es necesario el transporte del yoduro desde la sangre hacia las células y folículos tiroideos. El transporte de yodo al interior de la célula ocurre por transporte activo secundario, mediante una proteína transmembrana presente en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas, llamada simportador Na⁺/I⁻ (NIS). La energía necesaria la proporciona el transporte de Na⁺ hacia el exterior de la célula mediante la ATPasa de Na⁺ y K⁺ mientras que la regulación de la actividad del NIS la realiza principalmente la hormona estimuladora del tiroides (TSH). **(10)**

Formación y secreción de tiroglobulina (Tg) por las células tiroideas

El retículo endoplasmático y el aparato de Golgi sintetizan, glicosilan y secretan hacia los folículos la tiroglobulina, una glucoproteína de 660 kDa formada por dos subunidades iguales unidas mediante un enlace de tipo no covalente, presente en el lumen de los folículos tiroideos. La TSH controla la síntesis y la exocitosis al lumen. Cada molécula de tiroglobulina tiene unos 110-120 residuos de tirosina, que en combinación con yodo mediante un proceso llamado organificación de la tiroglobulina, forma las hormonas tiroideas. Para que los iones yoduro se unan a la tirosina deben oxidarse, proceso que tiene lugar gracias a la enzima peroxidasa y su peróxido de hidrógeno, que se necesita para la reacción. Este proceso tiene lugar en la membrana apical de la célula tiroidea, donde se encuentra la peroxidasa, proporcionando el yodo oxidado en el momento en el que la tiroglobulina abandona el aparato de Golgi (aproximadamente el 10% de los residuos de tirosina de la Tg sufren un proceso de yodación catalizado por la peroxidasa). **(10)**

El primer producto de la síntesis hormonal es la monoyodotirosina (MIT). Cuando MIT se une con otro yodo en la posición 5 forma diyodotirosina (DIT). Las moléculas de DIT y MIT se pueden unir entre sí mediante una reacción de acoplamiento. Tras la reacción de acoplamiento el producto hormonal principal es la molécula de tiroxina (T4), como unión de 2 moléculas de DIT, la cual todavía forma parte de la molécula de Tg. En otras ocasiones DIT se une a MIT y forma triyodotironina (T3). En condiciones normales una molécula de tiroglobulina contiene unas 6 moléculas de MIT, 4 de DIT, 2 de T4 y 0.2 de T3, existiendo rT3 y otros componentes sólo en trazas. Cuando hay baja concentración de yoduro no se consigue el grado de yodación necesario para que la Tg forme T4, ya que se forman menos residuos de DIT que de MIT. Por tanto, en dichas condiciones la formación de T3 se ve favorecida, molécula más activa biológicamente. Esto es una adaptación a situaciones de ingesta insuficiente de yodo, proceso que se conoce como síntesis preferente de T3. **(10)**

1.2.4. SECRECIÓN HORMONAS TIROIDEAS

La Tg almacena en los folículos tiroideos una cantidad suficiente de hormona tiroidea para cubrir las necesidades normales del organismo durante 2-3 meses. Para que se pueda liberar T3 y T4, la Tg se tiene que reabsorber por la célula tiroidea. Las células tiroideas emiten pseudópodos en la superficie apical rodeando pequeñas porciones de coloide, formando vesículas de pinocitosis. Estas vesículas se unen al lisosoma del citoplasma celular dando lugar a fagolisosomas que contienen unas proteinasas (catepsinas B, L y D) que permiten la proteólisis de la Tg. La digestión de la Tg da T3 y T4 intactas, las cuales pasan directamente al torrente circulatorio (parte de T4 es convertida en T3 mediante una yodotironina desyodasa, que es estimulada por la TSH), por el contrario, DIT y MIT quedan retenidas y se desyodan para ser recicladas dentro de la célula. El proceso de desyodación lo realiza la enzima yodotirosina desyodasa o deshalogenasa, y la enzima que desyoda las yodotironinas T4 y T3 es diferente de las enzimas que desyodan las yodotirosinas DIT y MIT. El yodo liberado en su mayoría es reutilizado por la glándula tiroides para formar nuevas hormonas tiroideas **(Figura 1)**. En condiciones normales, la mayoría de hormona tiroidea liberada por el tiroides corresponde a T4 (93%), mientras que sólo una pequeña porción corresponde a T3 (7%). **(10)**

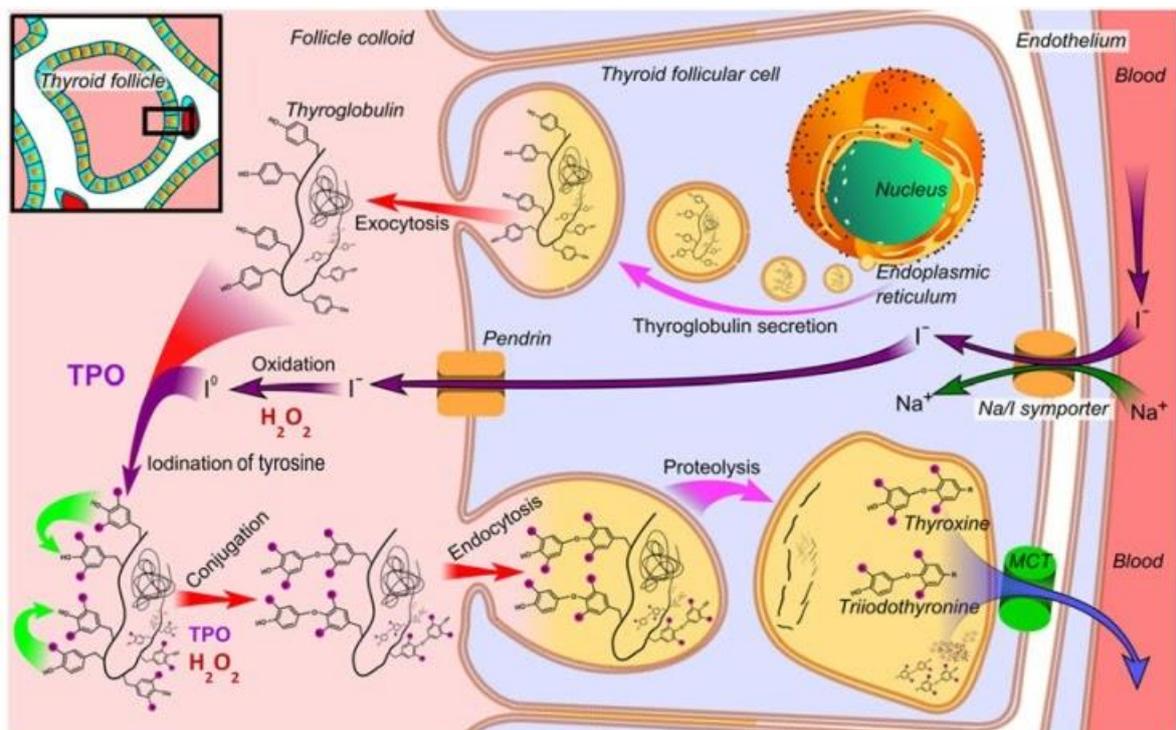


Figura 1. Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas en el folículo tiroideo (modificado de Häggström 2014). Fuente: (11). La Tg es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso (RER) y continúa la vía secretora para ingresar al coloide del folículo tiroideo mediante exocitosis. A su vez, un simportador de yoduro de sodio (Na^+/I^-) bombea yoduro (I^-) activamente a la célula. Este yoduro ingresa a la luz folicular por el transportador pendrina, supuestamente de forma pasiva. En el coloide, el yoduro (I^-) se oxida a yodo (I^0) mediante peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a través de la enzima peroxidasa tiroidea (TPO). El yodo (I^0) yoda la Tg en los residuos de tirosilo (aproximadamente 120 residuos) en su cadena de proteínas. Los residuos de tirosilo adyacentes se combinan (bajo la influencia de TPO y H_2O_2) y el complejo entra en la célula folicular mediante endocitosis. La proteólisis por diversas proteasas libera moléculas de tiroxina y triiodotironina, que ingresan a la sangre a través de un transportador de monocarboxilato (MCT). **Fuente: (12).**

1.2.5. METABOLISMO HORMONAS TIROIDEAS

La vía metabólica más importante de las hormonas tiroideas es la desyodación en cascada ($\text{T}_4\text{-T}_3\text{-rT}_3$), que contribuye a la biodisponibilidad específica de T_3 en cada célula. La desyodación de T_3 y T_4 (en diferentes proporciones según el tejido) se produce en el hígado, riñones, etc. y para mantener el índice T_3/T_4 en los tejidos existen 3 tipos de desyodasas: DI, DII y DIII. Todas presentan selenocisteína (un aminoácido poco frecuente) y necesitan la presencia del selenio, ya que es esencial para su actividad enzimática.

- DI: presente en riñones, hígado, hipófisis y tiroides. Desyoda en el siguiente orden: $\text{rT}_3 > \text{T}_4 > \text{T}_3$.
- DII: presente en músculo, cerebro, piel, grasa parda, hipófisis y placenta. También contribuye en el proceso de formación de T_3 . Desyoda en el siguiente orden: $\text{T}_4 > \text{rT}_3$.
- DIII: presente en piel, cerebro y placenta. Actúa sobre la posición 5 de T_3 y T_4 , y es probablemente la principal fuente de rT_3 de sangre y tejidos.

El 80% de T_3 se produce en tejidos extratiroideos gracias a las desyodasas: un 15% gracias a DI (membrana plasmática) y un 65% gracias a DII (enzimas microsomales). La proporción en la que contribuye DII es mayor en el hipotiroidismo y menor en el hipertiroidismo. **(10)**

Como se observa, la producción de hormonas tiroideas tiene lugar en la glándula tiroidea. En la **Tabla 2** se resume la producción, reserva y degradación de las hormonas tiroideas.

Tabla 2. Producción, reserva y degradación de las diferentes hormonas tiroideas, así como algunos datos de utilidad de la T3 y T4. **Fuente: (10).**

	Tiroxina (T4)	Triyodotironina (T3)	Triyodotironina reversa (rT3)
Producción tiroidea	100-130 nmoles/día	45-60 nmoles /día	45-60 nmoles/día (por desyodación extratiroidea de T4)
Reserva tiroidea	1.000-1.3000 nmoles (la mayoría extracelular)	75 nmoles (la mayoría intracelular)	-
Degradación	10% al día. El 80% por desyodación para formar a partes iguales T3 y rT3, mientras que el 20% restante se elimina por procesos alternativos.	75% al día. La T3 se degrada mayormente por desyodación y a mayor velocidad que T4.	La rT3 se degrada por desyodación a mayor velocidad que T3.
Datos	La pérdida en la posición 5' de un átomo de yodo de T4 da lugar a T3, más activa biológicamente. Si la pérdida de yodo ocurre en la posición 5 se forma rT3 (inactivación de la T4)	Más del 80% de T3 se forma por desyodación extratiroidea de T4 mientras que el 20% directamente por la tiroides	-

1.2.6. REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La secreción tiroidea está controlada por el hipotálamo y la adenohipófisis, que se encargan de regular la formación de la cantidad correcta de hormona tiroidea. La TSH (hormona adenohipofisaria) realiza diferentes acciones, aumentando la secreción de T3 y T4 por la glándula tiroidea. Para ello, la TSH:

1. Aumenta la proteólisis de la Tg, liberando hormonas tiroideas a la sangre.
2. Intensifica la actividad de la bomba de yoduro, aumentando la captación de yoduro por las células glandulares y por ende su concentración en el coloide.
3. Incrementa la yodación de la tirosina para la formación de hormonas tiroideas.
4. Aumenta en tamaño las células tiroideas, así como su actividad secretora.
5. Eleva el número de células tiroideas.

La secreción de TSH por la hipófisis está controlada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH), una hormona hipotalámica transportada hasta la adenohipófisis por la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta del valor normal la secreción de TSH disminuye casi hasta desaparecer debido a la acción directa sobre la propia adenohipófisis. **(10)**

1.2.7. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas realizan su acción tras su entrada en la célula **(10)**. Existen dos conceptos sobre la acción de la hormona tiroidea **(Figura 2)**:

- El *viejo concepto de acción de la hormona tiroidea (A)*: anteriormente se suponía que las hormonas tiroideas podían pasar la membrana plasmática mediante transporte pasivo. Una vez en el citosol, T4 es desyodada a T3, que al unirse al receptor de la hormona tiroidea (TR) ejerce efectos genómicos. Después de la hetero-dimerización con otros receptores nucleares como el receptor X retinoico (RXR), se inicia la regulación transcripcional, lo que resulta en la activación o inactivación de genes diana.
- Por otra parte, según los *nuevos conceptos de acción de la hormona tiroidea (B)*: las hormonas tiroideas entran en la célula a través de transportadores específicos, por ejemplo, T3 usa el transportador de monocarboxilato MCT8, mientras que T4 está mediada por Lat2 u Oatp14. Además, T3 puede interactuar con α -v β 3 integrinas para inducir la señalización ERK1/2. La T3 citosólica ejerce efectos genómicos, pero también es capaz de actuar por vía no genómica tras su unión a TR y la activación de la quinasa PI-3. Del mismo modo, la yodotironina T2 de origen natural estimula las tasas metabólicas a través de las vías mitocondriales, evitando así la regulación genómica. Además de las hormonas tiroideas, derivados como las tironaminas T1AM o T0AM, modulan la acción de T3. Las tironaminas (TAM) se unen y activan los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) de la familia de receptores asociados a la amina traza (TAAR). **(13)**

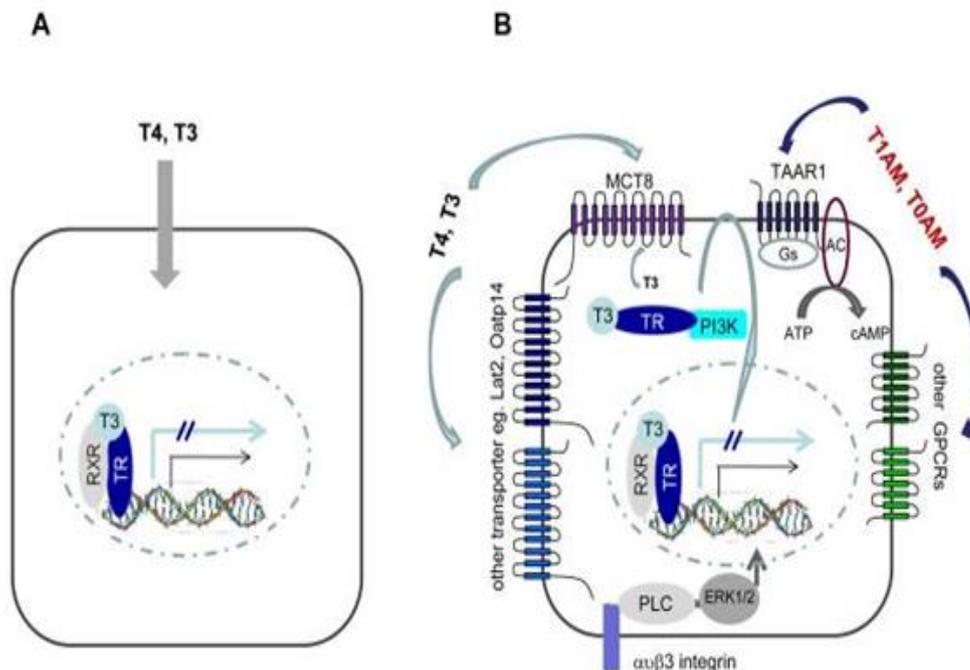


Figura 2. Viejos y nuevos conceptos de la acción de la hormona tiroidea. **Fuente:** (13).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en evaluar la relación que existe entre los distintos disruptores tiroideos (tanto dietarios, abordando los macro y micronutrientes; como no dietarios) y los posibles desórdenes tiroideos como consecuencia de ellos. A su vez, a partir de este objetivo se pueden divisar objetivos más concretos:

- Estudiar la evolución del conocimiento del concepto de disruptor endocrino desde sus inicios hasta la actualidad.
- Identificar los disruptores endocrinos más estudiados en la actualidad.
- Analizar los mecanismos de acción de dichos disruptores endocrinos más estudiados en la actualidad y las alteraciones que provocan en el eje tiroideo.

3. METODOLOGÍA

El procedimiento que se ha seguido para realizar este trabajo ha consistido en una búsqueda bibliográfica de los distintos disruptores endocrinos y su efecto sobre la glándula tiroidea.

1. En primer lugar, se ha hecho una búsqueda genérica para comprender qué son los disruptores endocrinos. Para realizar esta primera búsqueda se ha utilizado la base de datos PubMed. A continuación, y ya teniendo unos conocimientos iniciales de la materia, se ha procedido a ver cómo ha evolucionado el conocimiento científico desde los inicios del término “endocrine disruptor” (disruptor endocrino) hasta la actualidad. Así pues, se ha realizado un recuento de los artículos que se han publicado que aparecen por primera vez estudios relacionados con los disruptores endocrinos (1987) hasta la actualidad (2019).
2. A continuación, se realizó una segunda búsqueda por palabras clave (PubMed), esta vez ya enfocada en los disruptores endocrinos que afectan a la tiroides, separando los resultados (artículos obtenidos) en dos grandes grupos: los disruptores dietarios y los disruptores no dietarios. Para ello, se han realizado las siguientes combinaciones de búsqueda: “endocrine disruptor AND thyroid gland AND: carbohydrates, fats, lipids, proteins, vitamins, minerals...”.
3. Finalmente, se seleccionaron los disruptores endocrinos más relevantes (con mayor número de artículos) tanto dietarios como no dietarios para profundizar en su mecanismo de acción.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras realizar la búsqueda en PubMed (**Figura 3**) se observó que la primera vez que aparece el término “endocrine disruptor” en un artículo fue en 1987. Desde entonces, el interés por su estudio fue creciendo, a la par que la industrialización y la vida moderna. El número de artículos publicados fue creciendo, pasando de apenas un par de cientos de artículos en el 2000 a unos 1.200 en 2019. Aun así, como se puede observar, es un tema de mucha actualidad cuyo estudio sigue creciendo de manera importante.

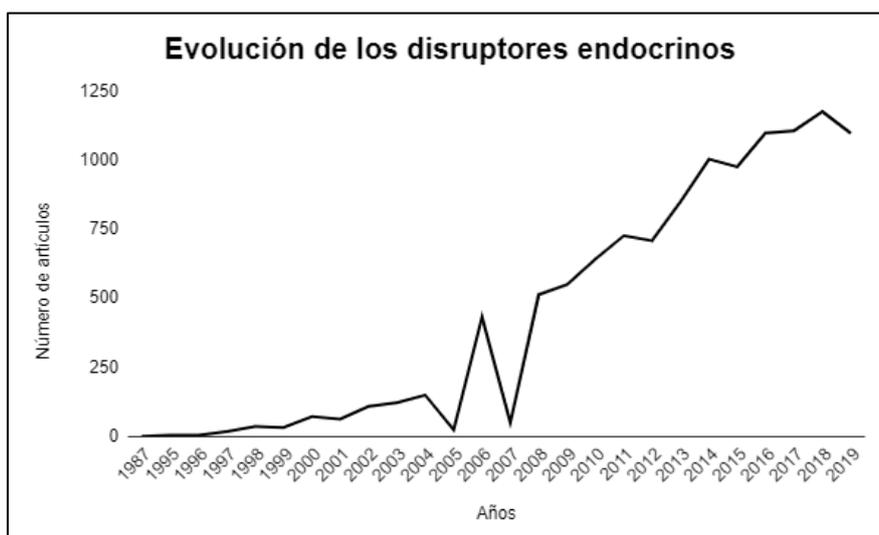


Figura 3. Evolución del estudio de los disruptores endocrinos: representación del número de artículos publicados por años sobre los disruptores endocrinos. Como palabra clave se ha buscado “endocrine disruptor”, y se ha analizado el número de artículos por año (siendo la primera publicación en 1987). **Fuente: PubMed.**

Tras la búsqueda general del término “endocrine disruptor” se procedió a una búsqueda más concreta, dividiendo los resultados en “disruptores endocrinos no dietarios” y “disruptores endocrinos dietarios” de la tiroides.

4.1. DISRUPTORES ENDOCRINOS NO DIETARIOS

Se entiende como disruptor endocrino no dietario de la tiroides a aquella sustancia natural o sintética (aunque algunos es posible encontrarlos en la naturaleza en cantidades pequeñas, suelen ser artificiales) que tiene la capacidad de alterar tanto la función como el metabolismo de las hormonas tiroideas endógenas. **(14)**

Teniendo en cuenta el significado de “disruptor endocrino no dietario” se realizó una búsqueda general para entender el mecanismo de los disruptores endocrinos no dietarios. En esta búsqueda se observó que los mecanismos disruptores de la tiroides eran muy variados, y cada disruptor endocrino tenía un mecanismo particular. En la **Figura 4** se puede observar el mecanismo de acción disruptiva de los principales disruptores endocrinos no dietarios (en rojo se presenta el disruptor endocrino, en negro el mecanismo). En esta búsqueda se observó que los disruptores endocrinos no dietarios presentan gran heterogeneidad por lo que respecta a sus mecanismos de acción y puntos de impacto del eje tiroideo. Por lo tanto, para decidir en qué EDC se centraría el trabajo se utilizó un criterio uniforme basado en el número total de referencias bibliográficas que presenta cada uno.

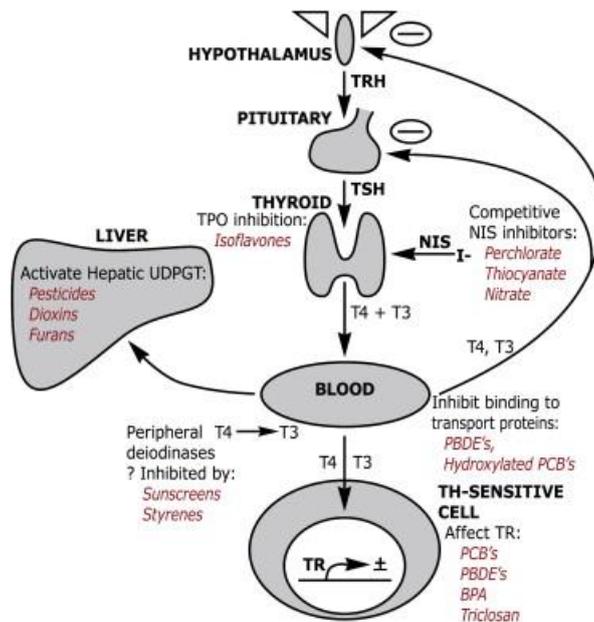


Figura 4. Mecanismos de los principales disruptores tiroideos no dietarios. TRH es la hormona liberadora de tiotropina. TSH es la hormona estimulante de la tiroides. T4 es tiroxina. T3 es triyodotironina. I - es yodo. UDPGT es uridina difosfato glucuroniltransferasa. TR es el receptor de la hormona tiroidea. TH es la hormona tiroidea. NIS es el sincronizador de yoduro de sodio. TPO es la tiroperoxidasa. **Fuente: (14).**

Tras realizar la búsqueda en PubMed (**Figura 5**) se observó que los dos disruptores endocrinos no dietarios de la tiroides más estudiados (y que se explicarán en profundidad a continuación) son el perclorato y los pesticidas, con un total de 1.136 y 1.116 artículos respectivamente. Además, su estudio ha aumentado considerablemente desde 1990 hasta la actualidad (**Figura 6**).

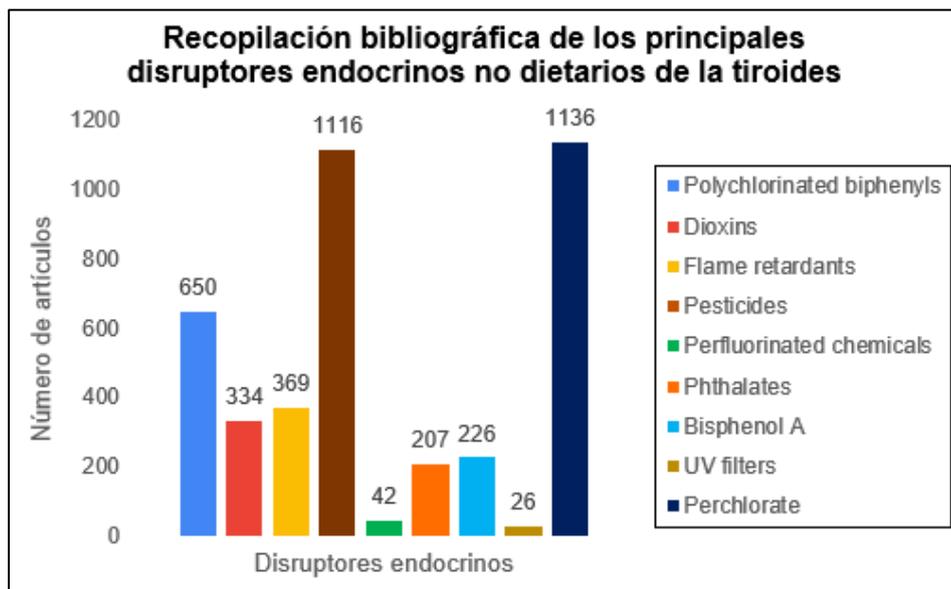


Figura 5. Recopilación bibliográfica de los principales disruptores endocrinos no dietarios de la tiroides. Dicho gráfico representa el número de artículos de cada uno de los principales disruptores endocrinos no dietarios de la tiroides. La búsqueda se realizó utilizando las palabras claves "x" and thyroid, siendo "x" = polychlorinated biphenyls, dioxins, flame retardants, pesticides, perfluorinated chemicals, phthalates, bisphenol A, UV filters y perchlorate. **Fuente: PubMed.**

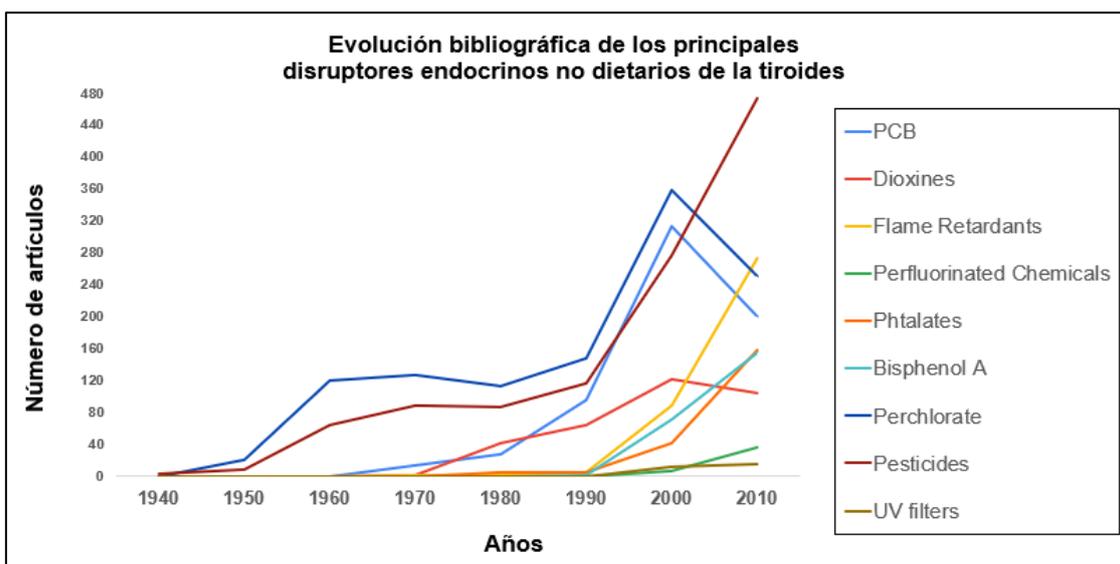


Figura 6. Evolución bibliográfica de los principales disruptores endocrinos no dietarios de la tiroides. Representación temporal del número de artículos existentes de cada uno de los principales disruptores endocrinos no dietarios de la tiroides. **Fuente: PubMed.**

4.1.1 PERCLORATO

- ¿Qué es el perclorato?

El perclorato es un químico ubicuo considerado como uno de los productos químicos con actividad disruptiva de la tiroides mejor investigados (15). Es un anión formado por un átomo de cloro y cuatro de oxígeno, existiendo en el ambiente como sólido o disuelto en agua (16) con capacidad de unirse fácilmente con sodio, amonio y potasio, entre otros cationes, para formar sales. También se usa el término "perclorato" para identificar la sal disociada (17). Es una sustancia natural (se puede encontrar en grandes cantidades en algunas áreas de Chile y en menores cantidades en el suroeste de Estados Unidos), aunque también existe de forma artificial. El perclorato, que tiene una vida media de 6 a 8 horas, no tiene color ni olor, persiste en el medio ambiente durante muchos años y se disuelve rápidamente en agua y solventes orgánicos (16). No se metaboliza, no se bioacumula, no es un mutágeno o carcinógeno, ni inmunotóxico (17). Dicha sustancia se utiliza para la fabricación, entre otros, de: bolsas de aire, fuegos artificiales y explosivos, combustible para cohetes y los fertilizantes, además de estar aprobado para estar en contacto con alimentos (envases), pudiendo migrar al agua, alimentos y leche (18) ingresando por tanto a nuestro cuerpo a través de la comida y el agua potable. El perclorato se ha introducido en las vidas (y organismo) de la población de manera constante y sigilosa (16). La glándula tiroides es su principal órgano diana, donde inhibe la absorción de yodo. Como consecuencia, la cantidad de absorción de yodo (o disponible para la tiroides) y el nivel de T4 disminuyen, lo que hace que se libere la hormona estimulante de la tiroides (TSH) mediante la glándula pituitaria para que la producción de T4 aumente. (16)

Las personas más vulnerables a la exposición al perclorato son: las mujeres embarazadas, los bebés lactantes y los niños que tienen una ingesta inadecuada de yodo, básicamente por la fuerte competencia por el NIS por parte del perclorato y por la importancia del yodo para el desarrollo neurológico en la vida temprana. El perclorato es un inhibidor de la absorción de yodo tan fuerte que su presencia, en cualquier cantidad, en poblaciones susceptibles con niveles bajos de yodo aumentaría el riesgo de neurodesarrollo deteriorado (16). Aunque se pueden usar dosis farmacológicas en el tratamiento del hipertiroidismo (ya que disminuye la producción de hormona tiroidea al inhibir la absorción de yodo tiroideo), recientemente se han detectado niveles de perclorato en el medio ambiente, los alimentos, el agua subterránea y sus posibles efectos adversos sobre la función tiroidea humana. (19)

- Fuentes de contaminación por perclorato

Existen diversas fuentes de contaminación por perclorato. Se conocen cinco fuentes ambientales: (a) uso como oxidante en la industria aeroespacial y militar, (b) fertilizante de nitrato contaminado utilizado principalmente en Chile, (c) producción natural, (d) degradación del blanqueador de hipoclorito y (e) uso como agente antiestático para envases de plástico para alimentos secos. Todos ellos son capaces de contaminar el suministro de alimentos y agua potable, pero sus contribuciones individuales varían. **(16)**

Según la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR), los niveles más altos de perclorato en el agua se encontraron generalmente en o cerca de las instalaciones militares u otras agencias federales donde se fabricó o procesó como propulsor. Sin embargo, considerando sus amplios usos, el blanqueador y el envasado pueden ser las fuentes de contaminación de los alimentos principales. La Agencia de Protección Ambiental (EPA) considera que los alimentos y el agua potable son las principales fuentes de perclorato en la dieta y su contribución relativa varía con las etapas de la vida. Además, informes recientes incluyen el polvo del interior de recintos (como puede ser de las casas) como una fuente potencial de exposición a través de la ingestión. **(16)**

- Mecanismo de acción perclorato

El yodo presente en la sangre es transportado activamente dentro de la glándula tiroides por un simportador de yoduro de sodio (NIS), una proteína de membrana plasmática de las células foliculares de la tiroides y las células de la glándula mamaria entre otros **(18)**, y cuya función es mediar la absorción de yoduro en las células, la cual es crucial en la producción normal de T4. El perclorato, el tiocianato y los nitratos, son productos químicos que actúan como un inhibidor reversible del simportador ya que compiten con el yodo en la unión al NIS, lo que reduce su absorción y disponibilidad, traduciéndose en una baja producción de T4 **(Figura 7)**.

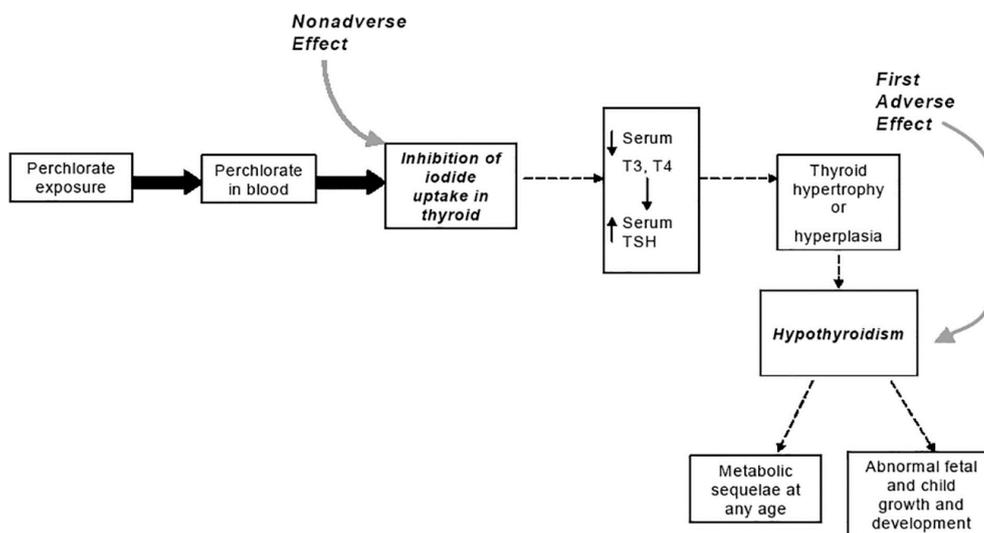


Figura 7. Mecanismo de acción para el perclorato en humanos según el informe del Consejo Nacional de Investigación (NRC o National Research Council, 2005) (20). El yoduro es transportado activamente por el NIS y almacenado en la célula folicular de la tiroides. El perclorato también es transportado por el NIS; de ahí que los dos iones, yoduro y perclorato, compitan por el mismo sitio de unión. La competencia debe ocurrir con suficiente inhibición para disminuir la secreción de hormona tiroidea. Las flechas continuas representan los resultados que se han observado en humanos con dosis de perclorato > 0.007 mg/kg-d. Las flechas punteadas representan resultados que no se han demostrado claramente en humanos expuestos al perclorato, pero que son biológicamente posibles en ausencia de una compensación adecuada. La respuesta tiroidea al aumento de TSH en suero y un aumento independiente en la absorción de yoduro tiroideo elevaría la producción de T3 y T4 a la normalidad y, por lo tanto, generalmente evitaría que ocurrieran los pasos posteriores. **Fuente: (17).**

De estos tres productos químicos, el perclorato es el que tiene mayor afinidad por el NIS (30 veces mayor que el yodo) lo que hace que la exposición a niveles incluso bajos de perclorato sea muy peligrosa. La exposición al tiocianato y al nitrato en los lactantes es mayor que la del perclorato, sin embargo, su riesgo potencial para la salud puede ser menor debido a su menor afinidad con el NIS (240 y 15 veces, respectivamente, comparándolo con el perclorato). **(16)**

La dosis de referencia actual (RfD, es decir la dosis de perclorato que probablemente no causará efectos adversos en la vida) se estableció en 2005, y fue determinada por el "Comité para evaluar las implicaciones para la salud de la ingestión de perclorato en el Consejo Nacional de Investigación de la Academia Nacional de Ciencias". La RfD es 0,7 µg de perclorato/kg/día. Este dato se obtuvo de un estudio en humanos (mujeres y hombres adultos sanos) que recibían cantidades crecientes de perclorato a diario durante 14 días, y a su vez yodo radiomarcado para medir que cantidad de perclorato era necesaria para inhibir la absorción de yodo por la glándula tiroides. Tras el estudio, descubrieron que, a la dosis más baja, el 98% del yodo era absorbido por la glándula y que la inhibición del 2% no era significativamente diferente que antes de la dosificación con perclorato. Por lo tanto, el comité de NRC concluyó que 7 µg/kg/día era el "nivel sin efecto de observación" y aplicaron un factor de incertidumbre de 10 para proteger a la población más sensible (fetos de mujeres embarazadas con hipotiroidismo o deficiencia de yodo). **(16)**

Existe evidencia de que los niveles normales de yodo parecen mejorar el efecto inhibitor de NIS. El riesgo de exposición al perclorato es particularmente significativo para las mujeres con insuficiencia de yodo, ya que la deficiencia de T4 a largo plazo, ya sea materna o después del nacimiento, causa daño neurológico. Después del nacimiento, los bebés también necesitan yodo para producir su propia T4. La leche materna, de vaca y de fórmula a base de soja que contienen yodo son las fuentes principales. Lamentablemente, todos ellos también contienen perclorato **(16)**. Hasta que se tenga un mayor conocimiento sobre los efectos de la exposición ambiental al perclorato sobre la nutrición del yodo y la función tiroidea, se debe optimizar la nutrición adecuada del yodo sobre todo en la población de riesgo (mujeres embarazadas y lactantes). Como consecuencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aconsejado que, en áreas con distribución desigual o escasa de sal yodada, las mujeres en edad fértil deben recibir 150 µg de yodo/día y 250 µg de ingesta total de yodo/día durante el embarazo y la lactancia **(19)**. Además del perclorato, hay muchas otras sustancias químicas que pueden afectar la tiroides a través de mecanismos similares o diferentes, y se desconoce el impacto acumulativo de estas sustancias químicas en la función normal de la glándula tiroides. **(16)**

- **Mitigación**

Las distintas fuentes de contaminación por perclorato requieren una estrategia distinta de mitigación. Para saber cómo actuar en cada uno de los casos, se seguirá la misma estructura que en el apartado de las fuentes de contaminación:

- a) La prevención de la contaminación de operaciones industriales como fuegos artificiales o producción/uso de combustible para cohetes es un problema específico del lugar en el que ocurre, y se deben tomar las medidas pertinentes en cada uno de ellos.
- b) Evitar el uso de fertilizantes chilenos es una opción sencilla y, debido a la gran reducción de las importaciones, es posible que ya se haya logrado
- c) Mitigar la forma natural del perclorato es prácticamente imposible.
- d) La reducción del perclorato de la degradación del blanqueador de hipoclorito implica el control de cuatro factores: su concentración, el tiempo, la temperatura y el pH. Si bien la dilución puede no ser una solución a la contaminación, es importante para minimizar el perclorato. Se estima que reducir la concentración de hipoclorito del 13% (medido por el cloro libre disponible) a la mitad reduce la tasa de perclorato. El blanqueador doméstico es típicamente hipoclorito de sodio del 4 al 6%.

- e) Para eliminar el perclorato del agua se puede tratar, siendo el intercambio aniónico (se utiliza una resina cargada negativamente, como tributilamina o trimetilamina, para unirse al ion perclorato. Cuando la resina se carga con perclorato, se puede eliminar o regenerar) y la ósmosis inversa (una membrana para filtrar el perclorato) los métodos más comunes. También se puede simplemente destilar el agua. Mitigar los niveles de perclorato en los alimentos es más difícil. No se conoce ninguna tecnología de tratamiento para eliminar el perclorato una vez que está en los alimentos y, por lo tanto, el único método sería evitar que el perclorato entre en los alimentos.

Se necesitan más estudios epidemiológicos para confirmar los datos iniciales que indican habilidades neuronales deterioradas en niños nacidos de madres con función tiroidea alterada y expuestos al perclorato. También se necesitan métodos de evaluación de riesgos para valorar de forma acumulativa los efectos adversos para la salud del perclorato con otros disruptores tiroideos igualmente extendidos, como los nitratos y el tiocianato y otros químicos ambientales que también se sabe que afectan el desarrollo neurológico. Las estrategias de mitigación dependen de la fuente de contaminación, pero un buen punto de partida sería cambiar los procedimientos de manejo del blanqueador de hipoclorito para el agua potable y en contacto con los alimentos y evitar el uso de perclorato en los envases de alimentos. **(16)**

4.1.2. PESTICIDAS

- ¿Qué es un pesticida?

Según la definición de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (ONUAA) un pesticida es una sustancia que tiene la función prevenir, destruir, repeler o combatir cualquier plaga (tanto especies indeseadas de animales como plantas) durante la producción, almacenamiento, transporte, distribución y elaboración de alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales, o como sustancia que pueda administrarse a los animales para combatir ectoparásitos. La exposición a pesticidas se ha asociado con diversos efectos adversos para la salud: entre ellos, estudios toxicológicos han demostrado que tienen el potencial de causar alteraciones en el sistema endocrino **(21)**. Actualmente más de 100 pesticidas se clasifican como EDC confirmados o posibles. Tanto los pesticidas organoclorados persistentes (como el diclorodifeniltricloroetano (DDT, junto con su metabolito principal diclorodifenildicloroetileno (p, p-DDE)), el hexaclorobenceno (HCB) y el nonilfenol (NP)) como los pesticidas no persistentes (organofosforados (OP), carbamatos y piretroides) pueden actuar como disruptores de la tiroides, afectando al eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo (HPT) **(22)**. Desde hace unos años, los estudios en humanos sobre los efectos tiroideos de los pesticidas se centraron en el organoclorados persistentes. **(23)**

Los pesticidas organoclorados (OC) son disruptores endocrinos que alteran el sistema hormonal tiroideo. Son compuestos muy lipofílicos con actividad disruptiva endocrina **(24)** que se introdujeron en 1940 por su efectividad contra una variedad de insectos. Sin embargo, fueron prohibidos en los países desarrollados durante los años setenta y ochenta **(25)**. Dada la similitud estructural con las hormonas tiroideas (T4 y T3), los pesticidas OC pueden imitar la acción de varias hormonas, incluida la función tiroidea, e incluso modular los mecanismos e interferir con su unión a los receptores hormonales, lo que puede conducir a una disfunción tiroidea **(24)**. De estos, los productos químicos persistentes DDT, HCB y NP son los más estudiados en cuanto a los efectos de la disrupción tiroidea. Aunque el uso de estos productos químicos ha estado prohibido durante mucho tiempo en muchos países, todavía están presentes en el medio ambiente debido a su prolongada vida ambiental y su uso continuo **(26)**. El DDT disminuye la actividad de las hormonas tiroideas, mientras que el HCB se metaboliza dando compuestos altamente tóxicos, dirigidos a las hormonas tiroideas. **(25)**

Casi todos los pesticidas utilizados hoy en día no son persistentes, aunque muchos de ellos permanecen durante años después de una aplicación en ambientes interiores. Los pesticidas no persistentes se usaron ampliamente después de que se prohibió la fabricación y el uso de pesticidas OC. Tienen vidas medias biológicas cortas y son compuestos menos tóxicos. Los pesticidas OP se introdujeron en 1960 y actualmente son el grupo de insecticidas más utilizado en el mundo. Son compuestos lipofílicos y se encuentran entre los pesticidas más tóxicos tanto para las plagas de insectos como para los animales vertebrados y los humanos. **(23)**

Si bien la deficiencia de yodo sigue siendo la causa más común de hipotiroidismo, los productos químicos que alteran la homeostasis de la tiroides son una causa cada vez mayor de preocupación. La mayoría de los estudios en humanos publicados hasta ahora han reportado una disminución en los niveles de hormona tiroidea (T3 y T4) y un aumento en los niveles de TSH en el suero de los trabajadores expuestos ocupacionalmente a pesticidas, apoyando la hipótesis de que los pesticidas pueden causar hipotiroidismo en los trabajadores agrícolas. Sin embargo, los datos son escasos para otras enfermedades de la tiroides, como la tirotoxicosis, la tiroiditis y el bocio, que son alteraciones menos frecuentes que el hipotiroidismo **(27)**. Es un desafío establecer datos humanos válidos para cualquier sustancia en particular dada la amplia gama de pesticidas modernos además de los pesticidas persistentes utilizados históricamente. **(22)**

- Fuentes de contaminación

Debido al uso extensivo de los pesticidas, los químicos artificiales son liberados al medio ambiente y como consecuencia son detectados en muchos alimentos. Las exposiciones a pesticidas son ubicuas **(23)** y, en consecuencia, los humanos están expuestos a pesticidas a través de una variedad de formas: a través de la absorción dérmica y pulmonar (sería la exposición ambiental, incluyendo: aire, agua y suelo) **(21)** o gastrointestinal, siendo la dieta la ruta principal de exposición para la población general. Los trabajadores agrícolas y sus familiares, los residentes de las zonas rurales y los agentes de control de vectores son los grupos de mayor riesgo de exposición a pesticidas **(23)**. Durante las últimas décadas, el uso de pesticidas persistentes ha sido ampliamente prohibido y reemplazado por pesticidas que no persisten en el medio ambiente. Sin embargo, los residuos de los pesticidas no persistentes y sus metabolitos se han encontrado en humanos. **(21)**

- Mecanismo de acción

La asociación entre la disfunción tiroidea y los pesticidas, insecticidas, fungicidas y fumigantes ha sido ampliamente analizada. En general, la evidencia disponible sugiere que la exposición a pesticidas presenta un efecto perjudicial sobre la función tiroidea al interferir en varias vías. Los mecanismos involucrados son diversos e incluyen:

1. Inhibición de la tiroperoxidasa (TPO), enzima presente en las células foliculares implicada en la incorporación de yoduro en la tiroglobulina, disminuyendo por lo tanto la producción de hormona tiroidea (T3 y T4). **(27)**
2. Interferencia con las proteínas de unión de las hormonas tiroideas (globulina de unión a tiroxina y transtiretina). **(27)**
3. Unión al receptor de hormona tiroidea que como consecuencia resulta en una transcripción genética alterada. Los restos fenólicos sustituidos con halógeno en pesticidas y otros productos químicos pueden imitar las hormonas tiroideas naturales y, por lo tanto, pueden interactuar con múltiples objetivos, por ejemplo, enzimas, receptores, etc. **(27)**. Los pesticidas organoclorados (OC) tienen una estructura similar a T3 y T4; por lo tanto, podrían imitar la actividad de las hormonas tiroideas al unirse a su receptor, lo que lleva a la alteración y disfunción tiroidea. **(18)**

4. Activación del receptor constitutivo de androstano (CAR) / receptor X de pregnano (PXR) en el hígado, que induce enzimas hepáticas de fase II (glucuronosiltransferasa y sulfotransferasa) responsables de la metabolización hepática y la excreción biliar de hormonas tiroideas **(27)**. Se sabe que varios pesticidas y otros productos químicos industriales disminuyen la vida media de T4 en suero al inducir la actividad de las uridinadifosfato glucuroniltransferasas hepáticas (UDPGT) que glucuronidan el T4. La tiroides tiene que aumentar la producción de hormona tiroidea para compensar este aumento del metabolismo de T4, lo que podría provocar bocio eutiroideo (aumento de volumen de la glándula tiroides, no asociado a hiper o hipotiroidismo) o hipotiroidismo en personas que no pueden mantener un mayor nivel de producción de T4. **(14)**
5. Los químicos ambientales pueden desencadenar la enfermedad autoinmune de la tiroides en individuos genéticamente susceptibles a través de la activación de la respuesta inmune innata o al alterar la estructura de la tiroglobulina mediante modificaciones postraduccionales, lo que aumenta su inmunogenicidad e induce la síntesis de autoanticuerpos. **(27)**

Los estudios experimentales indican que el hipotiroidismo es el efecto general en la población como respuesta a la exposición a pesticidas, especialmente si el yodo es insuficiente. Se debe prestar especial atención a los pesticidas domésticos comunes, como la permetrina y deltametrina y residuos de pesticidas en los alimentos, que conducen a una exposición entre la población general. **(23)**

- **Mitigación**

La exposición a muchos de los pesticidas no persistentes (o sus metabolitos) utilizados hoy en día son capaces de alterar el eje HPT, pero sus efectos sobre la función tiroidea en los niveles de exposición actuales son en gran medida desconocidos. La mayoría de los trabajos publicados han mostrado asociaciones con cambios en los niveles circulantes de TH y/o TSH, y los resultados son que la exposición a pesticidas modernos causa una disminución de T4 y/o T3, a menudo acompañada de un aumento de TSH.

La investigación de estudios futuros debería evaluar los efectos a largo plazo prestando especial atención a la exposición durante los momentos críticos del desarrollo del cerebro y la exposición en la población agrícola **(23)**. En conclusión, la exposición ambiental a los pesticidas puede ser un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de trastornos de la tiroides, sobre todo para un mayor riesgo de hipotiroidismo y tirotoxicosis (niveles elevados de hormonas tiroideas circulantes en sangre debido al aumento de la secreción interna de la hormona tirotrópica de la hipófisis, que estimula la generación de hormona en la glándula tiroides), aunque también en menor medida para el bocio. **(27)**

4.2. DISRUPTORES ENDOCRINOS DIETARIOS

Se entiende como disruptor endocrino dietario a aquella sustancia natural presente en los alimentos que ingerimos a través de la dieta, los cuales pueden alterar el funcionamiento del eje hipófisis-hipotálamo-tiroides. Con los disruptores endocrinos dietarios se siguió el mismo procedimiento que con los no dietarios. En primer lugar, se analizó qué componentes de los alimentos con capacidad de disruptor endocrino eran los más estudiados, resultando ser los ácidos grasos poliinsaturados y las isoflavonas, con un total de 882 y 193 artículos respectivamente (**Figura 8**). El estudio de estos dos disruptores, que se explicarán en profundidad a continuación, ha ido incrementando con el paso de los años (**Figura 9**).

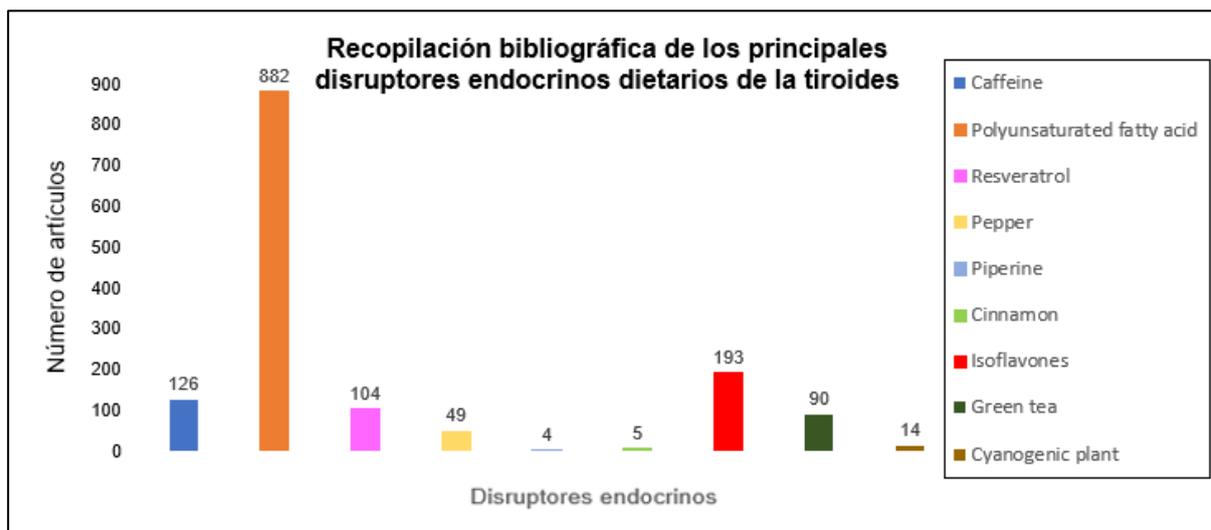


Figura 8. Recopilación bibliográfica de los principales disruptores endocrinos dietarios de la tiroides. Dicho gráfico representa el número de artículos de cada uno de los principales disruptores endocrinos no dietarios de la tiroides. La búsqueda se realizó utilizando las palabras claves “x” and thyroid, siendo “x” = caffeine, polyunsaturated fatty acid, resveratrol, pepper, piperine, cinnamon, isoflavone, green tea y cyanogenic plant. **Fuente: PubMed.**

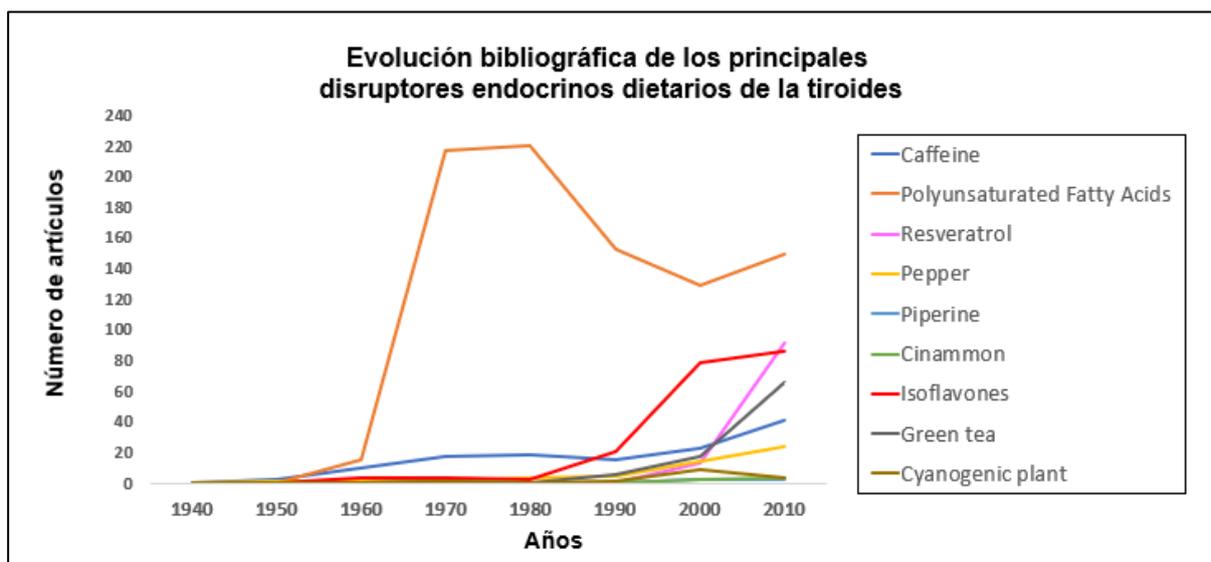


Figura 9. Evolución bibliográfica de los principales disruptores endocrinos dietarios de la tiroides. Representación temporal del número de artículos existentes de cada uno de los principales disruptores endocrinos dietarios de la tiroides. **Fuente: PubMed.**

4.2.1. ISOFLAVONAS

- ¿Qué es una isoflavona?

Las isoflavonas son moléculas difenólicas que se clasifican como fitoestrógenos ya que tienen la capacidad de ejercer efectos similares al estrógeno endógeno de animales (son capaces de interactuar como agonistas o antagonistas con los receptores de estrógenos (ER) debido a su similitud estructural con el 17β -estradiol). Sin embargo, las isoflavonas tienen una baja potencia estrogénica en comparación con el estradiol **(28)**. La soja y los complementos alimenticios a base de soja contienen las isoflavonas genisteína, daidzeína y gliciteína (aglicones), que están presentes principalmente como glucósidos (genistina, daidzina y glicitina) o glucósidos esterificados y solo en pequeñas cantidades en su forma libre como aglicones **(29)**. La genisteína, la daidzeína y la gliciteína y sus respectivos glucósidos representan el 50, 40 y 10% respectivamente, del contenido total de isoflavonas de soja (presentando mayor afinidad por el ER la genisteína que la daidzeína). Las isoflavonas son sintetizadas por las plantas mediante diversos estímulos de estrés ambiental. **(30)**

A pesar de los atributos beneficiosos de la proteína de soja y las isoflavonas (se han propuesto alimentos de soja para aliviar los síntomas de la menopausia, promover la salud ósea, proteger contra el cáncer y reducir el riesgo cardiovascular), ingerir grandes cantidades de soja (entre los alimentos de consumo común, las isoflavonas se encuentran en cantidades excepcionalmente ricas en la soja) **(30)** no está exento de controversia **(28)** y se sabe que las isoflavonas pueden influir en el riesgo de enfermedad a través de efectos hormonales y también no hormonales. Las isoflavonas pueden afectar negativamente la función tiroidea, especialmente en individuos susceptibles como aquellos cuya función tiroidea está comprometida. **(30)**

Los alimentos elaborados con soja se han consumido por las poblaciones asiáticas durante siglos, pero en los últimos 20 años su popularidad ha aumentado en países no asiáticos debido a varios factores: principalmente debido a la conciencia del consumidor de sus posibles beneficios para la salud, además de para reducir la carga ambiental de comer carne y otros productos animales. El extenso trabajo clínico muestra que, en los individuos eutiroideos (normalidad de la hormona tiroidea), la función tiroidea no se ve afectada por la ingesta de isoflavona y es poco probable que lo sea incluso cuando la ingesta de yodo es inadecuada **(30)**. Sin embargo, las isoflavonas, en particular la genisteína y la daidzeína, inhiben la yodación y el acoplamiento catalizados por la tiroperoxidasa (TPO), inhibiendo así la formación de la hormona tiroidea **(14)**. Lo más probable es que se espere un efecto de las isoflavonas en el sistema de la hormona tiroidea en ciertos grupos de riesgo, que incluyen personas con: deficiencia de yodo, hipotiroidismo congénito (subclínico) y mujeres embarazadas. Las mujeres posmenopáusicas y ovariectomizadas también se consideran grupos de riesgo potencial, especialmente si su suministro de yodo no es adecuado. **(29)**

- Fuentes

Las isoflavonas son componentes vegetales secundarios que se producen principalmente en la soja y el trébol rojo. La soja, el germen de soja y los extractos de trébol rojo se comercializan como complementos alimenticios, como “alimentos dietéticos para fines médicos especiales” y otros productos, y están disponibles sin receta **(29)**. Las principales fuentes dietéticas de isoflavonas son los productos de soja, frijoles, nueces, guisantes, productos de granos, café y té **(14)**. Los niveles más altos de isoflavonas se encuentran en la soja y los alimentos a base de soja, pero también se encontraron cantidades más bajas en otros alimentos de origen vegetal y animal (EFSA, 2015) **(31)**. En particular, los productos a base de soja, como la leche de soja, el tofu o el yogur de soja, pueden contener altos niveles de isoflavonas (aproximadamente 10–84 mg de isoflavonas/100 g). Sin embargo, el contenido de isoflavonas varía dentro del mismo grupo de alimentos.

Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2015) **(31)** y el Instituto Federal de Evaluación de Riesgos (BfR, 2015), se sugirió que las dosis de isoflavonas de soja de hasta 100 mg/día durante un período de hasta 10 meses eran aceptables en productos destinados a mujeres posmenopáusicas sanas. Basado en el hecho de que algunas isoflavonas pueden exhibir una actividad estrogénica, estos productos a menudo se anunciaron como "compuestos naturales capaces de mitigar los síntomas de la menopausia". Sin embargo, la EFSA concluyó que la evidencia científica era insuficiente para corroborar este efecto alegado (EFSA 2011a, 2012) **(32, 33)**. Se supone que, en las zonas orientales, el consumo de alimentos de soja normalmente comienza temprano en la vida y los consumidores están expuestos a las isoflavonas durante toda su vida. Por el contrario, los productos de soja no son alimentos que tradicionalmente se consumen en los países occidentales, por lo que la ingesta diaria promedio se estima en menos de 1 a 2 mg de isoflavonas/día (EFSA 2015, SKLM 2009) **(31, 34)**. Los vegetarianos y los consumidores que prefieren una dieta rica en soja dentro de las poblaciones occidentales en promedio tienen estimaciones de ingesta más altas de hasta 20 mg/día (EFSA 2015) **(31)**. Dado que los alimentos que contienen isoflavonas no son parte de la dieta occidental tradicional, se puede suponer que el consumo generalmente comienza más tarde en la vida y a menudo se limita a ocasiones especiales o por períodos de tiempo bastante cortos. La dosis diaria de isoflavonas de los complementos alimenticios, según lo recomendado por los fabricantes, varía de 20 a 150 mg/día para los suplementos a base de soja. **(29)**

- **Mecanismo de acción**

A pesar de los posibles beneficios para la salud, el consumo de soja y alimentos enriquecidos con isoflavonas (IF) puede no ser seguro para todos. Se informó que suplementar la dieta con IF triplicó el riesgo de hipotiroidismo manifiesto en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Las isoflavonas pueden interactuar con varios objetivos moleculares del sistema de la hormona tiroidea **(35)**:

- Tanto la genisteína como la daidzeína pueden actuar como sustratos competitivos para la peroxidasa tiroidea (TPO).
- La genisteína, y daidzeína en menor medida, inhiben la unión de la transtiretina (TTR, hormona transportadora) a la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3).
- La genisteína actúa como un inhibidor de la deiodinasa tipo 1 (D1) *in vitro*.

Sin embargo, el potencial bociogénico de las IF *in vivo* depende de numerosos factores, incluido el yodo insuficiente en la dieta o la co-exposición con otros bociógenos. Los análisis exhaustivos del eje hipofisario-tiroideo y del tejido periférico (hígado) en un modelo de rata orquidectomizada de mediana edad después de los tratamientos con genisteína y daidzeína revelaron una disminución de las concentraciones de TH intratiroideo y sérico, acompañados de TSH más altos (índices de hipotiroidismo sistémico). Sin embargo, en el hígado, la expresión de los genes regulados por T3 (D1 y Thrsp) estaba regulada, mientras que la actividad de la enzima D1 aumentó, lo que indica un aumento hepático local de T3. Los cambios hepáticos obtenidos fueron compatibles con el desplazamiento de TH de TTR, la principal proteína transportadora en la sangre de roedores, lo que resultó en una mayor absorción hepática de TH. **(35)**

Las inquietudes sobre los efectos antitiroideos de la soja se basan principalmente en la investigación y estudios *in vitro* en roedores administrados con isoflavonas aisladas. El primer informe de que la soja cruda produjo bocio en animales de laboratorio se publicó en 1933 y diversos estudios en animales publicados entre 1930 y 1940 produjeron resultados similares **(36)**. Aunque diversos casos de bocio reportados en esta época se atribuyeron al uso de fórmula infantil de soja, este problema se eliminó a mediados de la década de 1960 con el advenimiento de la fortificación con yodo de la fórmula **(37)**.

No se han identificado las sustancias bociogénicas en la soja, pero se ha visto que en roedores:

- ***In vitro*** una variedad de flavonoides, incluidas las isoflavonas, inhiben la peroxidasa tiroidea (TPO), que cataliza la yodación de T4 y T3 en la biosíntesis de la hormona tiroidea. Las isoflavonas inhiben la actividad enzimática a concentraciones relativamente bajas (1–10 M) las cuales se pueden lograr en suero en respuesta al consumo de 2-3 porciones de alimentos de soja por día, aunque en la circulación las isoflavonas están casi completamente presentes en forma glucuronidada, que se cree que es biológicamente inactiva. *In vitro*, la genisteína y la daidzeína bloquean la yodación de tirosina catalizada por TPO al actuar como sustratos alternativos para la yodación. La incubación de genisteína o daidzeína con TPO en presencia de peróxido de hidrógeno provoca la inactivación irreversible de TPO, pero la adición de yoduro a los medios elimina por completo esta inactivación. Por lo tanto, estos datos *in vitro* muestran que la soja aumenta el requerimiento de yoduro necesario para evitar la hiperplasia tiroidea.
- ***In vivo*** también sugiere que las isoflavonas pueden inhibir la actividad de TPO (la TPO estaba parcialmente (aproximadamente 50%) inactivada en ratas alimentadas con dietas libres de soja fortificadas con genisteína aglicona. Sin embargo, no hubo efectos sobre el suero T3, T4, TSH, el peso de la tiroides y la histopatología de la tiroides. Por lo tanto, incluso la alimentación de genisteína a las ratas, que son muy sensibles a los bociógenos, no interrumpe el funcionamiento normal de la tiroides.

Sin embargo, existen numerosas diferencias entre los roedores y los humanos con respecto al funcionamiento de la glándula tiroides que claramente requieren precaución al extrapolar los hallazgos de una especie a la otra. La evidencia clínica de que el consumo de soja en sujetos con ingestas marginales de yodo o aquellos con una función tiroidea comprometida aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo es deficiente, aunque existe cierta preocupación teórica. Afortunadamente, mediante el uso de sal yodada, la ingesta de yodo es más que adecuada, aunque el problema puede ser más significativo en países donde la sal de mesa no está fortificada con yodo **(36)**. Como las estructuras químicas de la genisteína y la daidzeína son cercanas a las de las hormonas tiroideas, deben esperarse interacciones de isoflavonas de soja con la función tiroidea. **(38)**

- **Mitigación**

Los alimentos de soja (con alto contenido de isoflavonas) se han vuelto cada vez más populares en países no asiáticos. Su versatilidad les permite incorporarse fácilmente en las dietas occidentales y, por lo tanto, proporciona una forma conveniente de explotar las ventajas nutricionales de las legumbres. Además, el reemplazo de las fuentes comúnmente consumidas de proteínas en las dietas occidentales por alimentos de soja también puede conducir a un cambio favorable en el contenido de ácidos grasos de la dieta. **(37)**

La investigación clínica y epidemiológica no respalda las preocupaciones de que las propiedades similares a los estrógenos de las isoflavonas produzcan efectos adversos en algunas subpoblaciones como las mujeres posmenopáusicas, e indica que los alimentos de soja pueden ser consumidos de manera segura por todos los individuos. Sin embargo, los estudios clínicos y de población con adultos sugieren que los beneficios están asociados con aproximadamente dos a cuatro porciones por día. Idealmente, los alimentos de soja se incorporan a la dieta al desplazar los alimentos menos saludables y como parte de una dieta saludable general diseñada para reducir el riesgo de enfermedades crónicas. **(37)**

Se considera que los posibles efectos antitiroideos de las isoflavonas dependen del estado de yodo de los participantes del estudio. En la actualidad, todavía faltan estudios que analicen sistemáticamente el efecto de las isoflavonas separándolo del estado del yodo en el sistema hipotalámico-hipofisario-hormonal tiroideo. Solo hay un número limitado de estudios disponibles en humanos y muchos de los estudios muestran un diseño deficiente del estudio (por ejemplo, falta de controles de placebo, un pequeño número de participantes en el estudio o falta de control para el estado de yodo). Algunos estudios carecen de información sobre si los participantes sufrieron alguna disfunción tiroidea (como hipotiroidismo subclínico) al comienzo del ensayo, lo que podría haber influido en el resultado de los estudios. Los estudios en humanos disponibles no indican que una exposición a isoflavona (aproximadamente 100 mg/día) influya negativamente en el riesgo de cáncer de mama o el sistema de la hormona tiroidea en mujeres sanas, sin embargo, se debe prestar especial atención a los grupos de riesgo susceptibles. Como medida de precaución, se recomienda que dichos grupos de riesgo se abstengan de la ingesta de suplementos que contengan isoflavonas y también que la ingesta dietética de isoflavonas a través del consumo de alimentos de soja (que no excedan la ingesta media en los países asiáticos de alrededor de 50 mg/día, considerados seguros). (29)

4.2.2. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

- ¿Qué es un ácido graso poliinsaturado?

Los lípidos, cuyos componentes esenciales son los ácidos grasos, son moléculas hidrófobas que desempeñan una multitud de funciones importantes: son constituyentes de las membranas biológicas, son una reserva energética, potencialmente regulan la expresión génica y participan en la señalización celular (39). Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI o PUFA en inglés), que son los principales componentes estructurales de las membranas celulares, son ácidos grasos que en su estructura tienen más de dos enlaces dobles, y son un grupo de nutrientes críticos que modulan el desarrollo y la cognición del cerebro, así como muchas enfermedades (enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer). Los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6 son los principales PUFA, los cuales se nombran en función de la posición del primer doble enlace contando desde el extremo metilo de la cadena del ácido graso. Aunque nutritivamente se consideran más recomendables que las grasas saturadas, tienen un potencial efecto disruptivo de la tiroides. Como se observa en la **Figura 10**, los ácidos grasos Omega-3 con el primer doble enlace en el tercer carbono incluyen ALA, EPA y DHA. Los ácidos grasos Omega-6 con el primer doble enlace en el sexto carbono incluyen LA, GLA, DGLA y AA. (40)

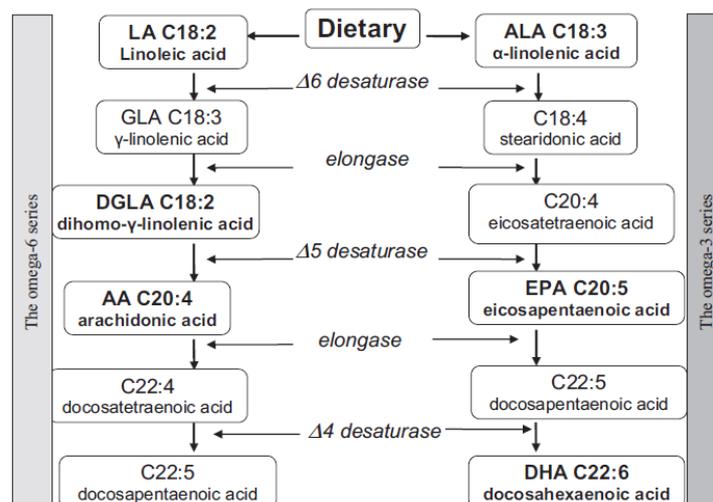


Figura 10. Vías de biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados series omega-6 y -3. Fuente: (41).

Los PUFA son precursores de eicosanoides que regulan las respuestas inflamatorias e inmunes a través de actividades pro y antiinflamatorias (como es el caso de los n-3). En humanos, los PUFA se sintetizan mediante las desaturasas de ácidos grasos, que están codificadas por tres genes en el cromosoma humano 11 y están regulados por el consumo de PUFA después de la ingestión de ácido linoleico y ácido α -linolénico. **(40)**

La hipotiroxinemia es una baja concentración sérica total de T4 y como consecuencia el aumento de la concentración de tirotrópina (TSH) debido a la retroalimentación negativa (característica típica del hipotiroidismo). La ingesta excesiva de grasas poliinsaturadas en la dieta y la disfunción del metabolismo de los lípidos podrían hacer una posible contribución a la patogénesis del hipotiroidismo. La ingesta de un alto contenido de grasa en ratas induce una disminución de la concentración sérica y libre de T4 en paralelo con una concentración elevada de TSH en suero, así como la disminución de la absorción de yodo en la tiroides y la disminución de la acción de la hormona tiroidea en el hígado. **(39)**

- Fuentes de consumo

Los n-3 abundan en: pescados grasos y aceites de pescado y semillas grasas, mientras que los n-6 abundan en: aceites vegetales (girasol) frutos secos y yema de huevo. Tanto el ácido linoleico (LA) como α -linolénico (ALA) son ácidos grasos esenciales en la dieta porque los humanos no son capaces de sintetizarlos. Sin embargo, los humanos son capaces de convertir una pequeña porción de ácidos grasos en PUFA: (del 5% al 10% de ALA a EPA y de ALA a DHA menos del 1%). **(40)**

- Mecanismo de acción

Estudios realizados en ratas macho (Wistar), verifican que la composición de la grasa en la dieta influye en:

1. La secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH)
2. La actividad de la peroxidasa tiroidea
3. Las actividades hepáticas de deiodinasa y;
4. La unión de T3 a los receptores nucleares.

Las ratas, alimentadas con dietas que variaban en la composición de grasas, presentaron:

1. Las ratas macho suplementadas con DHA durante las seis primeras semanas de vida exhibieron niveles séricos más altos de TSH, sin cambios en otras hormonas hipofisarias, lo que sugiere que el DHA interfiere en el eje HPT. **(9)**
2. Los niveles de T3 y peroxidasa tiroidea (TPO) disminuyeron en ratas alimentadas con grasas poliinsaturadas y aumentaron en ratas alimentadas con grasas monoinsaturadas. La actividad de TPO puede ser estimulada por el consumo de n-3 PUFA y n-9 MUFA, mientras que se reduce por los n-6 ácidos grasos saturados y poliinsaturados. **(7)**
3. La actividad hepática de deiodinasa disminuyó sin importar la composición de grasa. **(7)**
4. Los efectos biológicos de las hormonas tiroideas dependen de los niveles intracelulares de T3, que se une a los receptores nucleares con mayor afinidad. La conversión enzimática de T4 a T3 es catalizada por la yodotironina 5'-desyodinasas tipo 1 y 2 (D1 y D2, respectivamente). Como la actividad de la enzima D1 en el tejido adiposo blanco en condiciones de cambio de adiposidad muestra pronunciados cambios, se puede anticipar la reducción de T3 circulante y por ende una mayor dificultad a la hora de unirse a los receptores nucleares. **(42)**

- Mitigación

El consumo excesivo de grasa en la dieta induce alteraciones del perfil de lípidos tiroideos e hipotiroxinemia. Se requieren más estudios para explorar los efectos subyacentes de la alteración de un metabolito lipídico particular en la función tiroidea en humanos. **(39)**

5. CONCLUSIONES

1. Gran variedad de productos químicos presentes de manera ubicua tienen propiedades disruptivas de la tiroides. Vivir sin exposición a los productos químicos disruptores endocrinos (EDC, *Endocrine Disrupting Chemicals*) es imposible y aunque ciertas opciones de estilo de vida (como puede ser vivir sin plástico) pueden disminuir la exposición a varios EDC, estas fuentes representan solo una pequeña proporción de la posible exposición a EDC y estas regulaciones tienen un valor limitado ya que muchos ya han contaminado el medio ambiente y nuestros cuerpos.
2. Existen disruptores endocrinos de la tiroides dietarios y no dietarios. Los EDC no dietarios más estudiados son el perclorato y los pesticidas, mientras que los disruptores dietarios más estudiados son los ácidos grasos poliinsaturados y las isoflavonas. Aunque los estudios sobre EDC han incrementado en cantidad durante los últimos años, los disruptores no dietarios han sido mucho más estudiados que los dietarios.
3. Los estudios experimentales *in vitro* y en animales indican posibles mecanismos de acción para los EDC, pero los estudios en mamíferos y humanos a menudo son escasos.
4. El perclorato bloquea la producción de hormonas tiroideas. Los diferentes pesticidas pueden alterar la síntesis de hormonas tiroideas, afectando a los niveles circulantes de las mismas, la transducción de señales, el metabolismo hormonal o incluso desencadenar enfermedad autoinmune de la tiroides.
5. Los estudios *in vitro* de las isoflavonas demuestran que tanto la genisteína como la daidzeína pueden bloquear la síntesis de hormonas tiroideas y afectar a los niveles circulantes de hormona; además la genisteína altera el metabolismo hormonal. *In vivo* las isoflavonas pueden bloquear la síntesis de hormonas tiroideas, sin embargo, los niveles séricos de T3, T4 o TSH no se ven afectados. Un consumo elevado de ácidos grasos poliinsaturados altera la síntesis, el metabolismo y la transducción de señales de las hormonas tiroideas.
6. Una correcta ingesta de yodo a través de la dieta puede ayudar a reducir la potencia bociogénica de algunos disruptores endocrinos de la tiroides (como el caso del perclorato).
7. Durante las primeras etapas de crecimiento (incluyendo el embarazo) se observan altos niveles de sensibilidad a los efectos que producen los EDC en el desarrollo neurológico. La exposición temprana tiene efecto tanto en los individuos expuestos como su descendencia (epigenética), incluso sin exposición posterior.
8. Las mezclas de EDC utilizadas en estudios de laboratorio son mezclas muy simples y poco realistas en comparación con las mezclas del mundo real. El efecto neto de la mezcla de cientos de EDC, cada uno con actividad diversa, es aún impredecible a nivel individual.
9. Identificar la dosis en la que un EDC es dañino en humanos es difícil ya que no existen grupos sin exposición y el rango de exposición es limitado. Dependiendo del rango de exposición de la población, son posibles asociaciones positivas, nulas e incluso inversas.
10. La grasa en los alimentos de origen animal como la carne, la leche y el pescado está ampliamente contaminada con variedad de EDC (principalmente pesticidas). Por lo tanto, evitar la grasa animal sería una buena opción para evitar los diversos EDC individuales que se encuentran en esos productos de consumo.
11. Debido a la heterogeneidad poblacional (tiempo y niveles de exposición, estilo de vida, edad y sexo, etc.) pocos experimentos sobre EDC permiten conclusiones relevantes sobre sus efectos en la salud humana. Son necesarios más estudios.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Schug, T. T., Johnson, A. F., Birnbaum, L. S., Colborn, T., Guillette, L. J., Crews, D. P., et al. (2016). Minireview: Endocrine disruptors: Past lessons and future directions. *Molecular Endocrinology*. 30(8), 833-847.
2. Thomas Zoeller, R., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., et al. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*. 153(9), 4097-4110.
3. Oliveira, K. J., Chiamolera, M. I., Giannocco, G., Pazos-Moura, C. C., & Ortiga-Carvalho, T. M. (2019). Thyroid function disruptors: From nature to chemicals. *Journal of Molecular Endocrinology*. 62(1), R1-R19.
4. Lee, D. (2018). Review Article Evidence of the Possible Harm of Endocrine-Disrupting Chemicals in Humans: Ongoing Debates and Key Issues. 44-52.
5. Hormone Health Network. (2020). "Endocrine-Disrupting Chemicals EDCs | Endocrine Society". *Hormone.org*, Endocrine Society.
6. Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., et al. (2020). Statement. *Nature Reviews Endocrinology*.
7. Article, R., Bajaj, J. K., & Salwan, P. (2016). Various Possible Toxicants Involved in Thyroid Dysfunction, 34-36.
8. Kane, S. M. O., Mulhern, M. S., Pourshahidi, L. K., Strain, J. J., & Yeates, A. J. (2018). Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. 76(6), 418-431.
9. Nacional, U., Nora, C., Cristina, I., & Alejandra, C. (2007). *Hormonas tiroideas*.
10. Las, F. D. E., Tiroides, G., Fernanda, M., Stegmann, H., Villa, M. R., & Marrero, M. M. (s. f.). *Fisiología de las glándulas tiroideas y paratiroides*, 1-18.
11. Häggström, M. (2014). Synthesis of the thyroid hormones in the thyroid follicle, Medical gallery of Mikael Häggström. *Wiki Journal of Medicine*1.
12. Rayman, M. P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the nutrition society. Proceedings of The Nutrition Society*.
13. Brix, K., Führer, D., & Biebermann, H. (2011). Molecules important for thyroid hormone synthesis and action - known facts and future perspectives. 4(Suppl 1), 2-7.
14. Pearce, E. N., & Braverman, L. E. (2009). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Environmental pollutants and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 23(6), 801-813.
15. Patrick, L. (2009). Thyroid Disruption: Mechanisms and Clinical Implications in Human Health. 14(4).
16. Maffini, M. V, Trasande, L., & Neltner, T. G. (2016). Perchlorate and Diet: Human Exposures, Risks, and Mitigation Strategies, 107-117.

17. C., & Corey, L. M. (2018). Environmental exposure to perchlorate: A review of toxicology and human health. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 358(June), 102-109.
18. Calsolaro, V., Pasqualetti, G., Niccolai, F., Caraccio, N., & Monzani, F. (2017). Thyroid Disrupting Chemicals, 1-17.
19. Leung, A. M., Medicine, I., Pearce, E. N., Medicine, A., & Braverman, L. E. (2010). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 24(1), 133-141.
20. NRC (National Research Council of the National Academies). (2005). Health Implications of Perchlorate Ingestion. Committee to Assess the Health Implications of Perchlorate Ingestion, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies. The National Academies Press, Washington, DC.
21. Xiang, D., Han, J., Yao, T., Wang, Q., Zhou, B., Mohamed, A. D., & Zhu, G. (2017). Structure-Based Investigation on the Binding and Activation of Typical Pesticides With Thyroid Receptor. 160(2), 205-216.
22. Boas, M., Feldt-rasmussen, U., & Main, K. M. (2012). Molecular and Cellular Endocrinology Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 355(2), 240-248.
23. Campos, É., & Freire, C. (2016). International Journal of Hygiene and Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 219(6), 481-497.
24. Freire, C., Jorge, R., Novaes, P., Cristina, A., Rosa, S., Clapauch, R., & Koifman, S. (2013). Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environmental Research*. 127, 7-15.
25. Fiore, M., Oliveri Conti, G., Caltabiano, R., Buffone, A., Zuccarello, P., Cormaci, L., Cannizzaro, M. A., & Ferrante, M. (2019). Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *International journal of environmental research and public health*. 16(7), 1185.
26. Boas, M., Main, K. M., & Feldt-rasmussen, U. (2009). Environmental chemicals and thyroid function: an update.
27. Requena, M., López-villén, A., Hernández, A. F., Parrón, T., Navarro, Á., & Alarcón, R. (2019). Environmental exposure to pesticides and risk of thyroid diseases. *Toxicology Letters*. 315(August), 55-63.
28. Rizzo, G. (2018). Soy, Soy Foods and Their Role in Vegetarian Diets.
29. Guth, S. H. S., Soukup, H. G. J. S. T., Kreienbrock, J. K. L., & Lachenmeier, P. D. D. W. (2018). Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. *En Archives of Toxicology (Vol. 92)*.
30. Tonstad, S., Jaceldo-siegl, K., Messina, M., Haddad, E., & Fraser, G. E. (2015). The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone concentrations in the Adventist Health Study-2. 19(8), 1464-1470.

- 31.** EFSA (2015) European Food Safety Authority; Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific opinion on the risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. EFSA J 13(10):342
- 32.** European Food Safety Authority; Panel on Dietetic Products (2011a) Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1286, 4245), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1135, 1704a, 3093a), reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 3093b, 3154, 3590), maintenance of normal skin tonicity (ID 1704a), contribution to normal hair growth (ID 1704a, 4254), “cardiovascular health” (ID 3587), treatment of prostate cancer (ID 3588), and “upper respiratory tract” (ID 3589) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J 9(7):44
- 33.** EFSA (2012) European Food Safety Authority; Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and maintenance of bone mineral density (ID 1655) and reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704, 2140, 3093, 3154, 3590) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J 10(8):36
- 34.** SKLM (2009) Isoflavones as phytoestrogens in food supplements and dietary foods for special medical purposes.
- 35.** Š, B., Lütjohann, D., Renko, K., Filipovi, B., Radulovi, N., Ajd, V., et al. (2019). Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology The isoflavones genistein and daidzein increase hepatic concentration of thyroid hormones and affect cholesterol metabolism in middle-aged male rats. 190(March), 1-10.
- 36.** Messina, M., & Redmond, G. (2006). Effects of Soy Protein and Soybean Isoflavones on Thyroid Function in Healthy Adults and Hypothyroid Patients. 16(3).
- 37.** Messina, M. (2016). Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature.
- 38.** Bennetau-pelissero, C. (2016). Risks and benefits of phytoestrogens: where are we now? 477-483.
- 39.** Zhang, X., Chen, W., Shao, S., Xu, G., Song, Y., & Xu, C. (2018). A High-Fat Diet Rich in Saturated and Mono-Unsaturated Fatty Acids Induces Disturbance of Thyroid Lipid Profile and Hypothyroxinemia in Male Rats. 1700599, 1-9.
- 40.** Lee, J. M., Lee, H., Kang, S., & Park, W. J. (2016). Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. (October 2015), 1-13.
- 41.** Wiktorowska-owczarek, A., & Nowak, J. Z. (2015). PUFAs: Structures, Metabolism and Functions*. 931-941.
- 42.** Soukup, T., & Republic, C. (2014). Effects of Long-Term Thyroid Hormone Level Alterations, n-3 Poly-unsaturated Fatty Acid Supplementation and Statin Administration in Rats. 63.