

Instituto Nacional de Salud Pública de México



CINVESTAV

EXPOSICIÓN A DDT DURANTE LA PRIMERA MITAD DEL EMBARAZO Y PERFIL TIROIDEO MATERNO

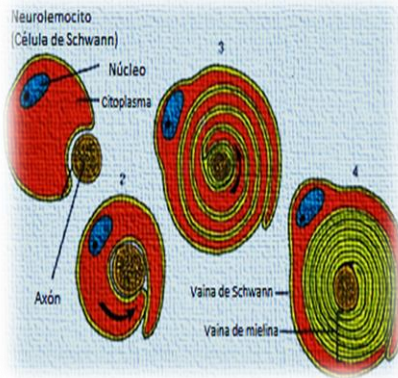
M en C. Ángel Hernández Mariano (Instituto Nacional de Salud Pública)
Dra. Luisa Torres Sánchez (Instituto Nacional de Salud Pública)
Dra. Susana Bassol Mayagoitia (Universidad Autónoma de Coahuila)
M en C. Martha Patricia Nava Hernández (Universidad Autónoma de Coahuila)
M en C. María Consuelo Escamilla Núñez (Instituto Nacional de Salud Pública)
M en C. Érika Adriana Villeda Gutiérrez (Universidad Tecnológica de Tecámac)
Dr. Mariano Enrique Cebrian García (CINVESTAV)
M en C. Julia Blanco Muñoz (Instituto Nacional de Salud Pública)



Proyecto financiado por el Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social/ Conacyt N° 180956

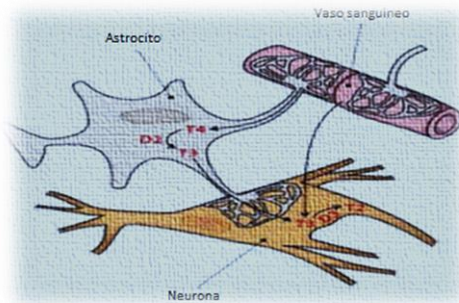
Introducción

Las hormonas tiroideas (HT) desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y maduración del sistema nervioso durante la vida intrauterina. Las HT intervienen en:



❖ Mielogénesis.

❖ Desarrollo y crecimiento de dendritas y axones.



❖ Migración neuronal.

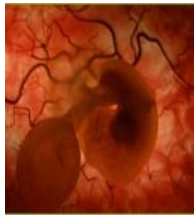
❖ La reducción en la disponibilidad de HT durante la vida intrauterina se asocia con retraso neuro-conductual y psicomotor.



El Niño de Vallecas. Velázquez. Museo del Prado

Introducción: Función tiroidea y embarazo

Se han detectado T3 y T4 en el cerebro del embrión antes de que éste pueda sintetizar sus propias hormonas tiroideas.



- ❖ Primer mes: se detecta la presencia de la glándula tiroides.



- ❖ Semana once: la glándula tiroides concentra yoduro y sintetiza tiroxina (T4).



- ❖ Semana dieciocho: se sintetizan HT en forma eficiente al madurar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal.

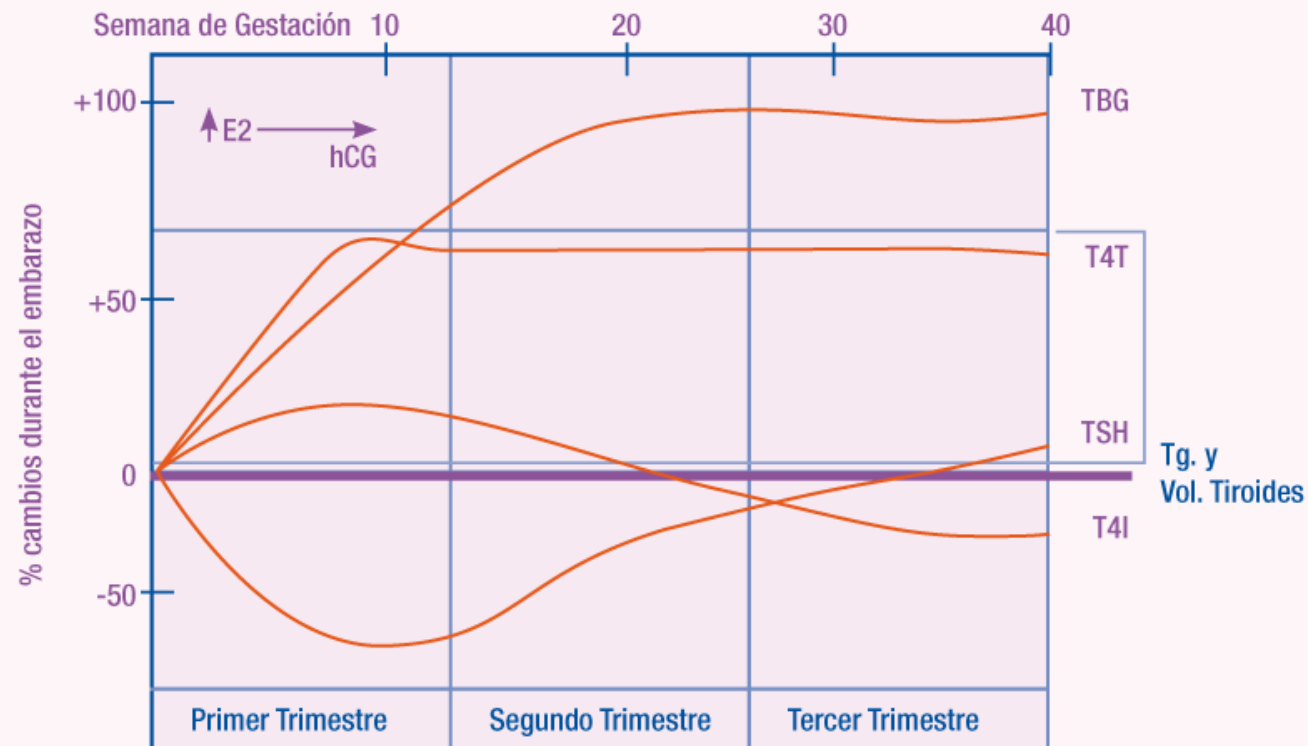


Antes de la semana dieciocho el producto depende de una adecuada función tiroidea materna para desarrollo adecuado.

Introducción: Función tiroidea y embarazo

Durante el embarazo se producen cambios importantes en la homeostasis tiroidea materna.

Figura 1. Cambios en la función tiroidea durante la gestación¹⁴



↑ Globulina transportadora de HT (TBG)

↑ hcGc → ↓ TSH

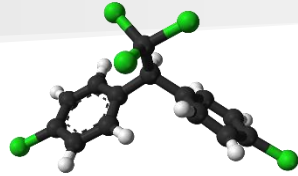
✓ Cambios en metabolismo periférico de HT

↑ Aclaramiento renal de Yodo

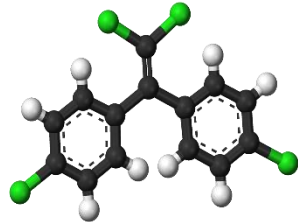
↑ Volumen tiroideo

Introducción: características del DDT y *p,p'*-DDE

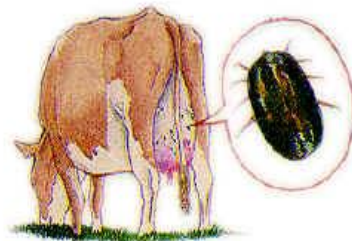
DDT



p,p'-DDE

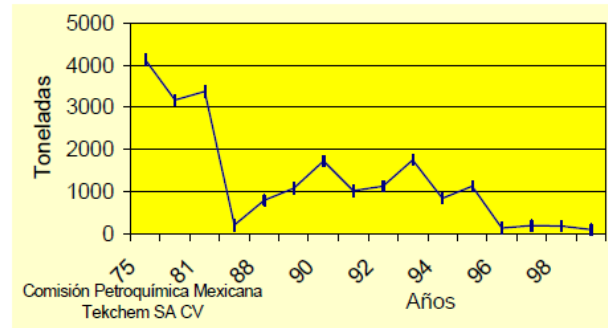


- Compuestos lipofílicos.
- Persistencia en medio ambiente y matrices biológicas.
- Detectable en suero, sangre de cordón umbilical, grasa, leche materna.
- Usado como insecticida desde la década de los 40's .



Introducción: uso del DDT en México

Ventas nacionales de DDT. 1975-1999



* Periodos según información disponible

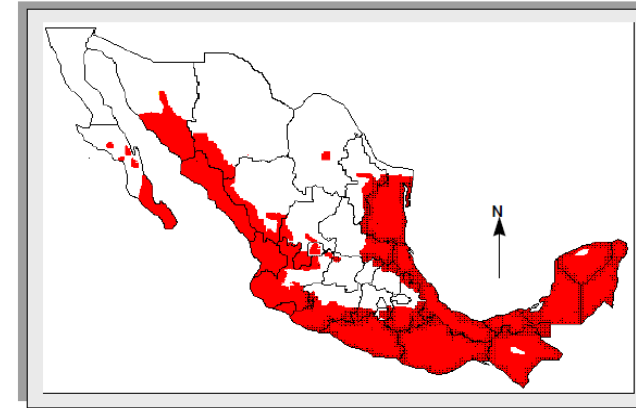
Introducción del uso de DDT en México:

- ✓ 1945

Restricción del uso de DDT en México:

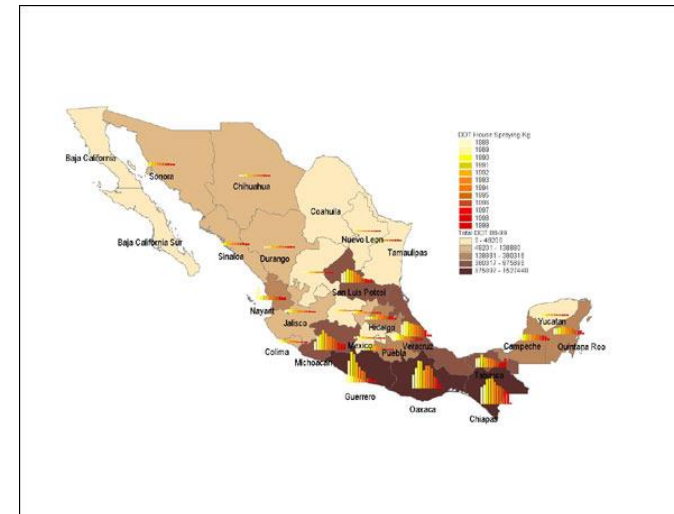
- ✓ 1991 para uso agropecuario
- ✓ 2000 para uso en control de vectores

Áreas potencialmente palúdicas



Fuente: SSA

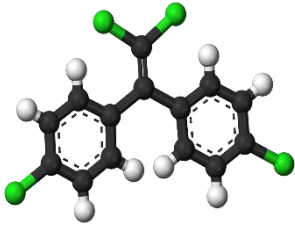
En: www.bvsde.paho.org/bvsdepl/fulltext/DDT/MEX.pdf



Aplicación acumulada por año y por entidad federativa.1988-1999. Fuente: proyecto SIGEPI. OPS

Introducción: *p,p'*-DDE y disrupción endocrina

p,p'-DDE



Potencial como disruptor tiroideo

- Similitud estructural con HT.
- Unión a proteínas de transporte de HT: TBG, transtirretina y albúmina.
- Unión a receptores de HT en los órganos blanco.
- Metabolismo de las HT: inducción de enzimas hepáticas, activación o inhibición de deydinasas.
- Inhibición de la captación de yodo

Los estudios epidemiológicos que han evaluado la asociación entre la exposición a *p,p'*-DDE y la función tiroidea en embarazadas son escasos y muestran resultados inconsistentes: desde los que no encuentran ninguna asociación entre exposición a *p,p'*-DDE y perfil tiroideo materno (Chevrier et al., 2008; Álvarez-Pedrerol et al., 2009; Kim et al., 2013) hasta los que encuentran decremento en la T3 total (Takser et al., 2005) o decremento en la T4 libre e incremento en la TSH (López-Espinosa et al., 2009).

Introducción: Resultados de estudios previos

Research

Thyroid Hormones in Pregnancy in Relation to Environmental Exposure to Organochlorine Compounds and Mercury

Larissa Takser,^{1,2} Donna Mergler,³ Mary Baldwin,³ Sylvie de Grosbois,³ Audrey Smargiassi,³ and Julie Lafond^{1,2}

¹Laboratoire de Physiologie Materno-fœtale, ²Centre de Recherche BioMed, and ³CINBIOSE (Centre d'étude des interactions biologiques entre la santé et l'environnement), Université du Québec à Montréal, Montréal, Quebec, Canada

Environ Health Perspect 113:1039–1045 (2005). doi:10.1289/ehp.7685 available via <http://dx.doi.org/> [Online 24 May 2005]



Table 5. Hormone levels, Hg, and pesticides concentrations during pregnancy.

	TSH (mIU/L)		fT ₄ (pmol/L)		TT ₃ (nmol/L)	
	Unadjusted	Adjusted ^a	Unadjusted	Adjusted ^a	Unadjusted	Adjusted ^a
OHg (µg/L)						
Estimate	0.58	—	−0.18	—	0.05	—
Type 3 F-value	0.50	—	0.34	—	0.18	—
IHg (µg/L)						
Estimate	−0.41	—	−0.26	—	−0.27	—
Type 3 F-value	0.28	—	0.57	—	4.20*	—
trans-Nanochlor (µg/L)						
Estimate	−0.66	−1.9	−5.3	−1.65	−0.50	−0.91
Type 3 F-value	0.01	0.09	3.80	0.40	0.20	0.80
Oxychlorodane (µg/L)						
Estimate	10.3	4.6	−7.8	3.9	−4.1	−4.6
Type 3 F-value	0.46	0.08	1.53	0.37	2.96	3.15
Mirex, detected vs. undetected						
Estimate	0.09	0.03	−0.11	0.13	0.07	0.08
Type 3 F-value	0.01	0.0	0.14	0.19	0.36	0.41
Hexachlorobenzene (µg/L)						
Estimate	−5.4	−11.0	−2.3	8.1	−3.4	−5.2
Type 3 F-value	0.20	0.82	0.20	2.91	3.83	7.51**
DDT (µg/L)						
Estimate	−8.5	−14.2	−0.89	9.9	1.39	0.26
Type 3 F-value	0.3	0.8	0.02	2.8	0.4	0.01
p,p'-DDE (µg/L)						
Estimate	0.25	−0.06	−0.75	0.09	−0.37	−0.54
Type 3 F-value	0.04	0.0	2.0	0.03	3.3	6.1*
cis-Nanochlor, detected vs. undetected						
Estimate	0.67	0.41	0.33	0.74	−0.34	−0.35
Type 3 F-value	0.36	0.13	0.73	3.92	5.33*	5.40*
β-BHC (µg/L)						
Estimate	−2.1	−5.4	2.3	8.8	−2.4	−3.4
Type 3 F-value	0.04	0.2	0.3	4.2*	2.0	3.8

^aAdjustment for total lipid concentrations: mixed model parameters for repeated measures adjusted for gestational age at sampling, maternal age, and cigarette smoking during pregnancy [degrees of freedom (df) = 151 for unadjusted and df = 148 for adjusted analyses]. **p* < 0.05. ***p* < 0.01.

Introducción: Resultados de estudios previos



American Journal of Epidemiology
© The Author 2008. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.
All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Vol. 168, No. 3
DOI: 10.1093/aje/kwn136
Advance Access publication June 10, 2008

Original Contribution

Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy

Jonathan Chevrier^{1,2}, Brenda Eskenazi^{1,2}, Nina Holland^{1,3}, Asa Bradman¹, and Dana B. Barr⁴

TABLE 3. Unadjusted and adjusted associations between serum concentrations* of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and free thyroxine in pregnant women† (*n* = 333), Salinas Valley, California, 1999–2000

	Change in free thyroxine concentration (ng/dl) per 10-fold increase in exposure			
	Unadjusted		Adjusted‡	
	β	95% CI§	β	95% CI
Organochlorines (ng/g)				
<i>p,p'</i> -DDT§	0.01	−0.02, 0.05	0.02	−0.01, 0.06
<i>o,p'</i> -DDT	0.01	−0.03, 0.06	0.03	−0.01, 0.07
<i>p,p'</i> -DDE§	−0.01	−0.06, 0.04	0.01	−0.03, 0.06

‡ Results were adjusted for age and prepregnancy body mass index.

TABLE 4. Unadjusted and adjusted associations between serum concentrations* of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and total thyroxine in pregnant women† (*n* = 333), Salinas Valley, California, 1999–2000

	Change in total thyroxine concentration (μg/dl) per 10-fold increase in exposure			
	Unadjusted		Adjusted‡	
	β	95% CI§	β	95% CI
Organochlorines (ng/g)				
<i>p,p'</i> -DDT§	0.08	−0.16, 0.32	0.13	−0.11, 0.36
<i>o,p'</i> -DDT	0.12	−0.16, 0.39	0.17	−0.11, 0.44
<i>p,p'</i> -DDE§	0.04	−0.29, 0.36	0.17	−0.15, 0.49

‡ Results were adjusted for age and prepregnancy body mass index.



Organochlorine Compounds, Iodine Intake, and Thyroid Hormone Levels during Pregnancy

C. $\frac{1}{2}$ D. $\frac{1}{3}$ E. $\frac{1}{4}$ F. $\frac{1}{5}$ G. $\frac{1}{6}$ H. $\frac{1}{7}$ I. $\frac{1}{8}$ J. $\frac{1}{9}$ K. $\frac{1}{10}$ L. $\frac{1}{11}$ M. $\frac{1}{12}$ N. $\frac{1}{13}$ O. $\frac{1}{14}$ P. $\frac{1}{15}$ Q. $\frac{1}{16}$ R. $\frac{1}{17}$ S. $\frac{1}{18}$ T. $\frac{1}{19}$ U. $\frac{1}{20}$ V. $\frac{1}{21}$ W. $\frac{1}{22}$ X. $\frac{1}{23}$ Y. $\frac{1}{24}$ Z. $\frac{1}{25}$

were homogeneous in both cohorts, especially for PCBs and total T3 (p -value for the interaction between cohorts > 0.8). Iodine intake and UIC did not affect the association between OCs and thyroid hormones. Our results indicate that exposure to OCs during pregnancy can alter TH levels.

Organochlorine compounds (OCs) are persistent environmental contaminants that were intensively used as pesticides (dichlorodiphenyl trichloroethane (*p*, hexachlorobenzene (HCB), beta-hexachlorocyclohexane (HCH)) or for a variety of applications, including fluids for capacitors and transformers, plastics, or flame retardants (PCBs). HCB was also formed as an



	T4 (ng/dL)			T3 (ng/dL)		
	Sabadell	Gipuzkoa	heterogeneity between cohorts ^b	Sabadell	Gipuzkoa	heterogeneity between cohorts ^b
	coefficient (standard error)			coefficient (standard error)		
HCB (ng/g lipid) ^c	-0.002 (0.007)	0.005 (0.005)	0.382	-2.4 (1.6)	-0.24 (1.3)	0.287
βHCH ^d	-0.012 (0.007)	0.012 (0.008)	—	-3.3 (1.6)*	2.3 (2.0)	—
p,p'-DDE (ng/g lipid) ^c	-0.004 (0.007)	0.007 (0.006)	0.201	-1.8 (1.6)	-1.3 (1.3)	0.779
PCB-138 (ng/g lipid) ^c	-0.004 (0.008)	0.010 (0.007)	0.196	-5.8 (1.8)**	-5.2 (1.6)**	0.815
PCB-180 (ng/g lipid) ^c	0.004 (0.008)	0.017 (0.007)*	0.207	-8.2 (1.8)***	-8.3 (1.6)***	0.950
PCB-153 (ng/g lipid) ^c	0.003 (0.008)	0.020 (0.008)**	0.149	-8.3 (2.1)***	-7.9 (1.8)***	0.894

a *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. b P -value for the interaction between the two cohorts. c HCB, PCB-153, PCB-138, PCB-180, and p,p'-DDE were used as continuous variables (log-transformed using the natural logarithm). d βHCH was used as a dichotomous (detectable vs nondetectable) variable in Gipuzkoa and as a continuous variable in Sabadell.

	T3		T4	
	coefficient (standard error)	IQR increase	coefficient (standard error)	IQR increase
both cohorts together (<i>n</i> = 1090)				
single pollutant models				
HCB	−4.0 (1.1)***	−3.9	0.013 (0.005)**	0.013
p,p'-DDE	−1.8 (1.0)	−1.6	0.005 (0.004)	0.005
PCB-138	−3.8 (1.4)**	−1.6	0.007 (0.006)	0.003
PCB-180	−6.1 (1.6)***	−2.4	0.017 (0.007)**	0.007
PCB-153	−5.5 (1.6)***	−4.0	0.016 (0.007)**	0.012
multiple pollutant models				
Model 1				
HCB	−3.1 (1.3)*	−3.0	0.012 (0.005)*	0.012
PCB-138	1.8 (2.8)	0.7	−0.022 (0.012)	−0.009
PCB-180	−5.9 (3.1)	−2.4	0.016 (0.013)	0.006
PCB-153	−0.3 (4.1)	−0.2	0.016 (0.018)	0.012
Model 2				
HCB	−2.8 (1.2)*	−2.7	0.010 (0.005)	0.010
PCB-180	−4.7 (1.7)**	−1.9	0.012 (0.007)	0.005
both cohorts separately				
Sabadell (continuous) (<i>n</i> = 520)				
βHCH (ng/dl)	−5.6 (1.7)***	−4.2	0.000 (0.007)	0.000
Gipuzkoa (dicotomous) (<i>n</i> = 570)				
βHCH (nondetectable) ¹	−0.2 (2.0)	−	0.019 (0.009)*	−

^a: $p < 0.05$; ^{**}: $p < 0.01$; ^{***}: $p < 0.001$. All models were adjusted for cohort, age, weight, parity, smoking habits during pregnancy, educational level and gestational age at sampling. The single pollutant models contained one pollutant in each model. The multiple pollutant models contained the different organochlorines specified in model 1 and 2. All organochlorine levels were used as continuous variables (log-transformed using the natural logarithm), except for β HCH, which was used as dicotomous variable in Gipuzkoa (detectable vs non-detectable), being the group with undetectable levels the reference category.

Introducción: Resultados de estudios previos

Environment International 59 (2013) 442–448



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea



Sunmi Kim ^a, Jeongim Park ^b, Hai-Joong Kim ^c, Jeong Jae Lee ^d, Gyuyeon Choi ^d, Sooran Choi ^e, Sungjoo Kim ^e, Su Young Kim ^f, Hyo-Bang Moon ^g, Sungkyoon Kim ^{a,*}, Kyungho Choi ^{a,**}

Table 3

Associations between serum POPs concentrations and thyroid hormone levels in pregnant women (n = 105).

Chemical	Free T3		Total T3		Free T4		Total T4		TSH	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
PCBs										
Σ PCBs	−0.053 [^]	−0.108, 0.002	−0.117 [*]	−0.198, −0.036	−0.029	−0.084, 0.027	−0.056 [*]	−0.109, −0.002	0.195	−0.167, 0.556
PCB28 ⁺	−0.015	−0.057, 0.027	−0.025	−0.100, 0.050	−0.068 [*]	−0.117, −0.019	−0.030	−0.081, 0.020	0.172	−0.165, 0.510
PCB52 ⁺	−0.092 [*]	−0.159, −0.026	−0.113 [*]	−0.223, −0.003	−0.011	−0.067, 0.044	−0.023	−0.081, 0.035	0.192	−0.146, 0.530
PCB118 ⁺	−0.020	−0.091, 0.051	−0.114 [*]	−0.223, −0.005	−0.049	−0.136, 0.038	−0.047	−0.134, 0.040	0.389	−0.183, 0.960
PCB138	−0.008	−0.039, 0.023	−0.033	−0.079, 0.013	−0.005	−0.037, 0.027	−0.018	−0.048, 0.011	0.154	−0.040, 0.347
PCB153	−0.011	−0.046, 0.025	−0.038	−0.092, 0.016	−0.013	−0.050, 0.024	−0.018	−0.052, 0.017	0.020	−0.207, 0.246
PBDEs										
Σ PBDEs	−0.049 [*]	−0.088, −0.009	−0.112 [*]	−0.170, −0.054	0.058 [*]	0.016, 0.100	0.007	−0.032, 0.046	−0.055	−0.318, 0.209
BDE47	−0.021	−0.049, 0.007	−0.042 [*]	−0.084, −0.000	0.028	−0.001, 0.057	0.006	−0.021, 0.033	0.024	−0.154, 0.203
OCPs										
Σ HCHs	−0.030	−0.084, 0.023	−0.002	−0.090, 0.086	−0.007	−0.069, 0.055	0.010	−0.052, 0.072	−0.307	−0.706, 0.091
β -HCH	0.030	−0.006, 0.066	0.027	−0.028, 0.082	0.005	−0.033, 0.043	0.014	−0.021, 0.049	−0.135	−0.363, 0.094
Σ CHDs	−0.005	−0.058, 0.049	−0.034	−0.120, 0.052	−0.025	−0.082, 0.032	−0.028	−0.084, 0.029	0.201	−0.158, 0.559
oCHD ⁺	−0.033	−0.109, 0.042	−0.125	−0.251, 0.001	0.035	−0.055, 0.125	−0.003	−0.095, 0.090	−0.268	−0.754, 0.218
tNCHD	−0.033	−0.095, 0.029	−0.085	−0.188, 0.018	−0.049	−0.118, 0.021	−0.059 [^]	−0.128, 0.010	0.225	−0.160, 0.609
Σ DDTs	−0.052 [^]	−0.104, 0.000	−0.096 [*]	−0.179, −0.013	−0.045	−0.106, 0.016	−0.035	−0.093, 0.022	0.299	−0.072, 0.670
p,p'-DDE	0.028	−0.021, 0.078	0.003	−0.073, 0.079	−0.049	−0.101, 0.002	−0.008	−0.057, 0.040	−0.013	−0.330, 0.303
p,p'-DDT	0.002	−0.035, 0.039	0.004	−0.053, 0.061	−0.045 [*]	−0.083, −0.008	−0.015	−0.051, 0.021	0.145	−0.090, 0.380
HCB ⁺	−0.012	−0.061, 0.037	−0.035	−0.108, 0.038	−0.047 [*]	−0.095, −0.000	−0.023	−0.071, 0.026	0.091	−0.183, 0.365
Σ POPs	−0.040	−0.106, 0.027	−0.100 [^]	−0.201, 0.000	−0.065 [^]	−0.134, 0.004	−0.060 [^]	−0.124, 0.004	0.001	−0.002, 0.004

Signs * and ^ indicate statistical significance at p = 0.05, and 0.1, respectively. All POPs concentrations are in ng/g lipid and were natural log-transformed. Results of association were adjusted for age, gestation period, mode of delivery, parity, and pre-pregnancy BMI. Chemicals that were detected $\geq 75\%$ of the population at concentrations greater than the limit of quantification (LOQ), a proxy value of 'LOQ divided by square root 2' was used. For chemicals that were detected in $< 75\%$ but $\geq 60\%$, statistical analysis was conducted with detected values only. Such chemicals are indicated by '+'.

Introducción: Resultados de estudios previos



Environmental Research 109 (2009) 479–485

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres



Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain)[☆]

Maria-Jose Lopez-Espinosa^{a,b,c,d,*}, Esther Vizcaino^e, Mario Murcia^{b,a,c}, Sabrina Llop^{b,a,c}, Mercedes Espada^f, Vicente Seco^g, Alfredo Marco^{h,b}, Marisa Rebagliato^{i,b}, Joan O. Grimalt^e, Ferran Ballester^{a,b,c}

Table 3

Unadjusted and adjusted association of 4,4'-DDE and Σ PCBs concentrations with thyroid hormone levels measured in maternal serum ($n = 157$) at 12 weeks of pregnancy.

Residues	Linear regression									Logistic regression		
	TSH			TT ₃			FT ₄			TSH >2.5 mIU/L		
	β	95% CI	p	β	95% CI	p	β	95% CI	p	OR	95% CI	p
4,4'-DDE												
Unadjusted models	0.09	−0.01, 0.12	0.077	0.01	−0.02, 0.04	0.528	−0.03	−0.05, −0.01	0.018	2.24	1.25, 4.02	0.007
Adjusted models	0.09	−0.02, 0.19	0.118	0.01	−0.03, 0.04	0.684	−0.03	−0.05, 0.00	0.050	2.53	1.36, 4.73	0.004
ΣPCBs^a												
Unadjusted models	−0.08	−0.19, 0.03	0.161	−0.01	−0.04, 0.03	0.610	0.02	−0.01, 0.04	0.175	0.73	0.37, 1.44	0.370
Adjusted models	−0.05	−0.17, 0.07	0.404	−0.01	−0.04, 0.03	0.761	0.02	−0.01, 0.05	0.250	0.71	0.33, 1.55	0.392

All variables were log-transformed. 4,4'-DDE = 1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethylene; PCBs = polychlorobiphenyls.

^a Σ PCBs = sum of seven PCBs (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180); TSH = thyroid-stimulating hormone; TT₃ = total triiodothyronine; FT₄ = free thyroxine; β = regression coefficient. 95% CI = 95% Confidence Interval. OR = Odd Ratio. p = p -value. All models were adjusted for maternal age, weeks of gestation of serum sample, and serum lipid concentrations. Model of TSH as a continuous variable was also adjusted for prenatal smoking, and caffeine consumption. TT₃: occupational status, body mass index (BMI), prenatal smoking and urine iodine. FT₄: country of birth, occupational status, cohabitant, caffeine consumption. TSH (categorical variable): BMI.

Introducción: Resultados de estudios previos

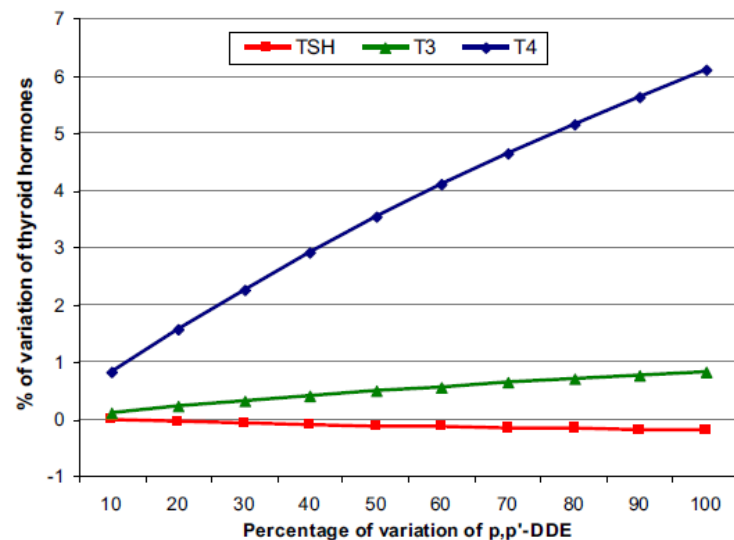


Fig. 1. Variation of hormone levels by variation of p,p'-DDE levels base on adjusted GEE models.



Association between organochlorine pesticide exposure and thyroid hormones in floriculture workers

Julia Blanco-Muñoz^a, Marina Lacasaña^{b,c,d,*}, Inmaculada López-Flores^{c,e}, Miguel Rodríguez-Barranco^{b,c}, Beatriz González-Alzaga^{b,c}, Susana Bassol^f, Mariano E. Cebrian^g, Lizbeth López-Carrillo^a, Clemente Aguilar-Garduño^h

Table 4

Results of GEE models analyzing the association between p,p'-DDE and TSH and thyroid hormones levels.

	p,p'-DDE (ng/ml)	Crude model ^a			Adjusted model ^{b, c, d}		
		β	p	[95% CI]	β	p	[95% CI]
TSH (mU/ml)	Ln (p,p'-DDE)	-0.02	0.44	(-0.07, 0.03)	-0.003	0.91	(-0.05, 0.05)
	1st tertile (< 0.37)	Ref.			Ref.		
	2nd tertile (0.37-7.96)	0.04	0.64	(-0.12, 0.19)	-0.03	0.69	(-0.18, 0.12)
	3rd tertile (> 7.96)	-0.07	0.37	(-0.23, 0.09)	-0.08	0.34	(-0.25, 0.09)
	p-trend		0.37			0.35	
T ₃ (ng/dl)	Ln (p,p'-DDE)	0.02	0.02	(0.003, 0.04)	0.01	0.25	(-0.009, 0.03)
	1st tertile (< 0.37)	Ref.			Ref.		
	2nd tertile (0.37-7.96)	0.07	0.02	(0.01, 0.12)	0.06	0.06	(-0.002, 0.11)
	3rd tertile (> 7.96)	0.09	0.002	(0.03, 0.15)	0.07	0.03	(0.005, 0.14)
	p-trend		0.002			0.03	
T ₄ (mg/dl)	Ln (p,p'-DDE)	0.09	< 0.001	(0.04, 0.14)	0.08	0.001	(0.03, 0.14)
	1st tertile (< 0.37)	Ref.			Ref.		
	2nd tertile (0.37-7.96)	0.19	0.02	(0.02, 0.36)	0.15	0.07	(-0.01, 0.32)
	3rd tertile (> 7.96)	0.22	0.01	(0.05, 0.39)	0.20	0.03	(0.02, 0.37)
	p-trend		0.01			0.03	

GEE models are based on 134 subjects for a total of 215 observations

Dependent variables were Ln-transformed.

^a Adjusted for total lipids.

^b For TSH: adjusted for state, age, BMI, years spent as a floriculture worker, alcohol consumption, working as pesticide/mixer applicator, residential paint and pesticide exposure during the last year, living close to industries and total lipids and total DAP.

^c For T₃: adjusted for state, age, years spent as a floriculture worker, working as pesticide/mixer applicator, residential paint exposure during the last year and total lipids and total DAP.

^d For T₄: adjusted for state, age, years spent as a floriculture worker, tobacco and alcohol consumption, residential paint exposure during the last year and total lipids and total DAP.

Objetivo

Evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de p,p' -DDE y el perfil tiroideo materno durante la primera mitad del embarazo en mujeres residentes en una región florícola del Estado de México, México.



MÉTODOS: Diseño y Selección de la población

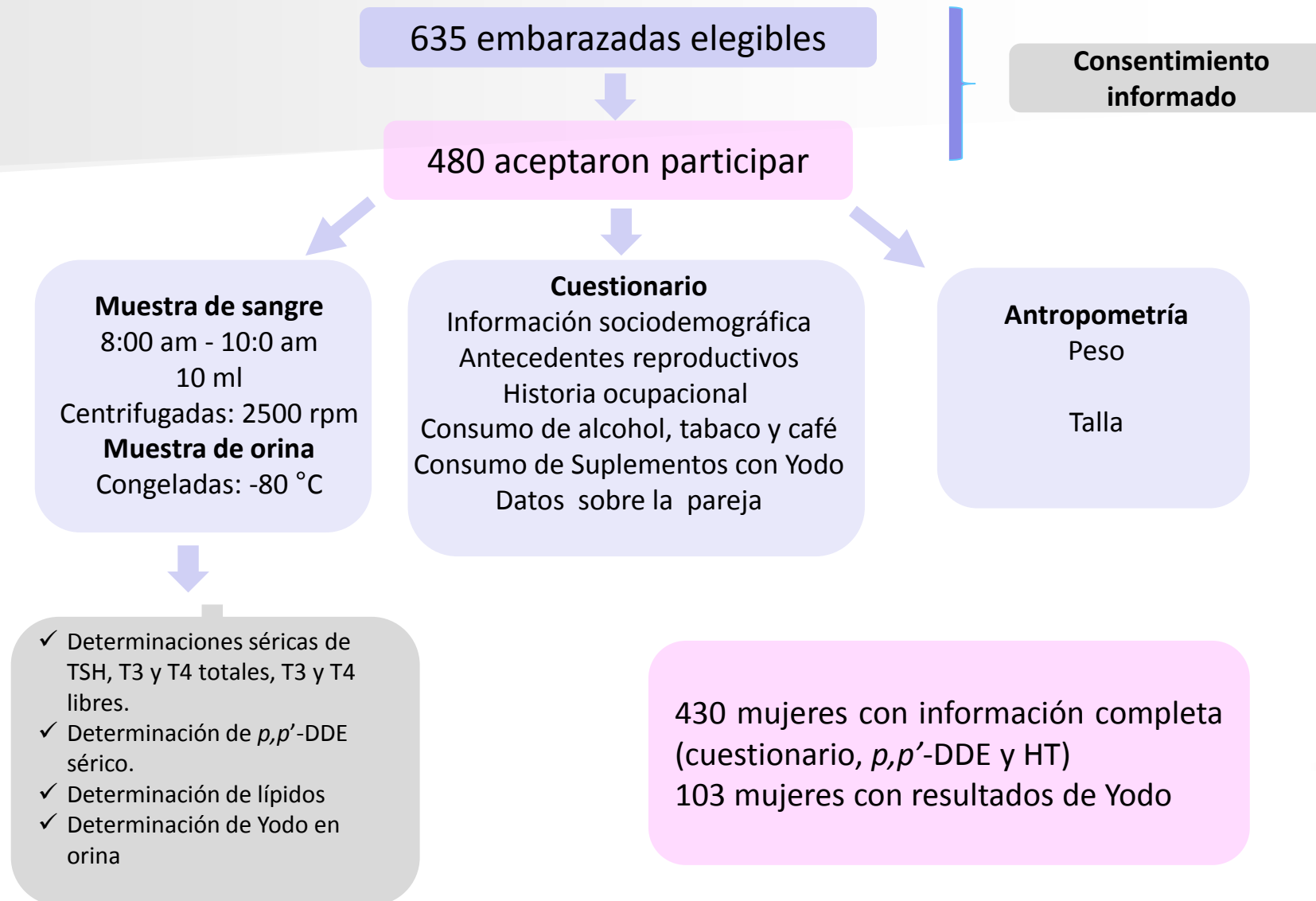


Cultivo de Ornamentales

- **Superficie:** Alrededor de 20 mil Ha.
- **Generación de empleo:** Más de 10000 productores.
- **Empleo intensivo de agroquímicos.**

- ✓ **Diseño:**
Cohorte (basal, segundo y tercer trimestre, postparto)
- ✓ **Periodo:**
Junio 2013-Diciembre 2015
- ✓ **Población:**
Embarazadas que acudieron a control prenatal en cuatro centros de salud de la región.
- ✓ **Criterios de inclusión:**
Embarazo confirmado por HCG
Edad gestacional (EG): ≤ 17 semanas
Edad : 15-40 años
Residencia en la región: ≥ 1 año
- ✓ **Criterios de exclusión:**
Enfermedades crónicas
Enfermedades endocrinas
Fármacos que alteran HT

MÉTODOS: Colección de información y muestras biológicas



MÉTODOS: Determinación de biomarcadores

❖ ***p,p'*-DDE**: cromatografía de gases con captura de electrones.

Base húmeda
ng/mL

LOD: 0.76 ng/mL
LOQ: 0.232 ng/mL

❖ **Perfil tiroideo**: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Rangos de Referencia
del laboratorio

TSH: 0.5-5 mUI/L
T3 total: 0.71 - 1.75 ng/mL
T3 libre: 1.8 - 4.2 pg/mL
T4 total: 4.71 – 23.7 µg/dL
T4 libre: 0.76 - 2.24 ng/dL

❖ **Lípidos séricos**: colorimetría

❖ **Yodo en orina**: Método con persulfato amónico (µg/L)



Análisis Estadístico

Análisis transversal de los datos basales del estudio:

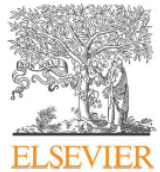
- La TSH se transformó a su logaritmo natural. El resto de las hormonas evaluadas se utilizaron sin transformar.
- La concentración de p,p' -DDE se categorizó de la siguiente forma:
 1. $< \text{LOD}$.
 2. $\geq \text{LOD}$ y $< \text{LOQ}$
 3. $\geq \text{LOQ}$
- La función tiroidea se categorizó como:
 1. Hipotiroxinemia aislada ($\text{TSH} \leq 2.5^* \text{ mUI/L}$ + $\text{T4 libre} < 0.76 \text{ ng/dL}$).
 2. Hipotiroidismo subclínico ($\text{TSH} > 2.5 \text{ mUI/L}$ + $\text{T4 libre normal ng/dL}$).
 3. Hipotiroidismo franco ($\text{TSH} > 2.5 \text{ mUI/L}$ + $\text{T4} < 0.76 \text{ ng/dL}$).
- La asociación entre las categorías de p,p' -DDE y la concentración sérica de cada una de las hormonas en forma continua, ajustada por potenciales confusores, se evaluó mediante modelos de regresión lineal múltiple.
- La asociación entre las categorías de p,p' -DDE y las de función tiroidea, se evaluó mediante modelos de regresión logística.

* Límite superior de referencia para TSH, de acuerdo a las Guías de la American Thyroid Society para el diagnóstico y manejo de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el postparto (Stagnaro-Green et al., 2011. Thyroid 21, 1081-1125)



Resultados

Environmental Research 156 (2017) 597–604



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres



Effect of exposure to *p,p'*-DDE during the first half of pregnancy in the maternal thyroid profile of female residents in a Mexican floriculture area



José Ángel Hernández-Mariano^a, Luisa Torres-Sánchez^a, Susana Bassol-Mayagoitia^b,
Maria Consuelo Escamilla-Núñez^a, Mariano E. Cebrian^c, Érika Adriana Villeda-Gutiérrez^d,
Guadalupe López-Rodríguez^e, Eunice Elizabeth Félix-Arellano^a, Julia Blanco-Muñoz^{a,*}

^a Instituto Nacional de Salud Pública (National Institute of Public Health), Cuernavaca, México

^b Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Coahuila, México

^c Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

^d Universidad Tecnológica de Tecámac, Estado de México, México

^e Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo, México



Cuadro 1. Características seleccionadas de la población de estudio

Variables	N= 430	%
Edad Gestacional Media (rango)	10 (4-16)	
Edad en años Media $\pm$ DE	24 $\pm$ 5.15	
Estado Civil Casada/nión libe	378	87.9
Años de educación formal Media $\pm$ DE	9.2 $\pm$ 2.6	
Embarazos previos Ninguno Uno Dos o más	176 111 143	40.9 25.8 33.3
Índice de Masa Corporal (IMC) Media $\pm$ DE	24.4 $\pm$ 4.4	
Consumo de alcohol Nunca Antes del embarazo Durante el embarazo	144 264 21	33.5 61.4 4.9
Consumo de tabaco* Si	145	33.7
Suplementación con Yodo** Si	46	10.7
Exposición ocupacional a plaguicidas Solo la embarazada Solo la pareja Ambos	5 165 5	1.2 38.4 1.2

* Historia de consumo activo de tabaco durante la vida

** Desde tres meses previos al embarazo hasta el momento de la entrevista



Cuadro 2. Distribución de *p,p'*-DDE y hormonas tiroideas durante el embarazo

<i>p,p'</i> -DDE	n= 430	%	Media ±DE	P 10	P 50	P 90
<i>p,p'</i>-DDE (ng/mL)						
< 0.076	163	37.9				
0.076 a < 0.232	53	12.3				
≥ 0.232	214	49.8	2.8 ± 4.1	0.38	1.2	6.0
<i>p,p'</i>-DDE (ng/gr)						
< 1.75	163	37.9				
1.75 a < 5.30	53	12.3				
≥ 5.30	214	49.8	111.8 ± 140.2	19.0	53.0	282.6
Lípidos(mg/dL)			798.8± 306.8	486.2	747.7	1168.2
Hormonas tiroideas						
TSH (mUI/L)						
>2.5	40	9.3	1.2 ± 1.3	0.2	0.9	2.4
T3 Libre (pg/mL)						
<1.8	31	7.2	3.0 ± 2.5	2.1	2.7	3.6
T3 Total (ng/mL)						
<0.71	39	9.1	1.4 ± 0.6	0.7	1.3	2.2
T4 Libre (ng/mL)						
<0.76	230	53.3	0.8 ± 0.4	0.6	0.7	1.0
T4 Total (µg/dL)						
<4.71	132	32.3	6.0 ± 2.8	2.7	5.8	9.7
Yodo (µg/L)	103		229.4± 96.0	89,8	245.5	348.3

La media geométrica (MG) de las concentraciones de *p,p'*-DDE en base húmeda fue 1.6± 1.4 ng/mL
 La media geométrica de las concentraciones de *p,p'*-DDE en base grasa fue 63.6 ± 5.0 ng/gr



Cuadro 3. Modelos ajustados para la asociación entre *p,p'*-DDE y las hormonas tiroideas durante el embarazo

<i>p,p'</i> -DDE	TSH		T3 libre		T3 total		T4 libre		T4 total	
	β^a	IC 95%	$\beta^{a,b}$	IC 95%	$\beta^{a,c}$	IC 95%	$\beta^{a,d}$	IC 95%	β^a	IC 95%
<i>p,p'</i> -DDE (ng/mL) ^e										
< 0.076										
0.076 a < 0.232	0.23	-0.07,0.53	-0.04	-0.45,0.37	0.04	-0.16,0.24	0.04	-0.07,0.14	-0.17	-1.03,0.69
≥ 0.232	0.01	-0.18,0.21	-0.13	-0.41,0.14	0.19	0.06,0.34	-0.05	-0.11,0.02	0.13	-0.45,0.70
p de tendencia	0.005									
<i>p,p'</i> -DDE (ng/mL) ^f										
< 0.076										
0.076 a < 0.232	0.25	-0.13,0.64	-0.03	-0.43,0.38	0.04	-0.16,0.25	0.04	-0.06,0.14	-0.15	-1.01,0.70
≥ 0.232	0.14	-0.12,0.40	-0.04	-0.32,0.24	0.20	0.06,0.33	-0.04	-0.11,0.03	0.19	-0.39,0.76
p de tendencia	0.004									

^aTodos los modelos están ajustados por edad de la madre y edad gestacional

^bAjustado por exposición ocupacional a plaguicidas

^cAjustado por IMC

^dAjustado por IMC y exposición ocupacional a plaguicidas

^e*p,p'*-DDE en base húmeda

^f*p,p'*-DDE en base húmeda y ajustando por concentración de lípidos como una **variable independiente** en el modelo.

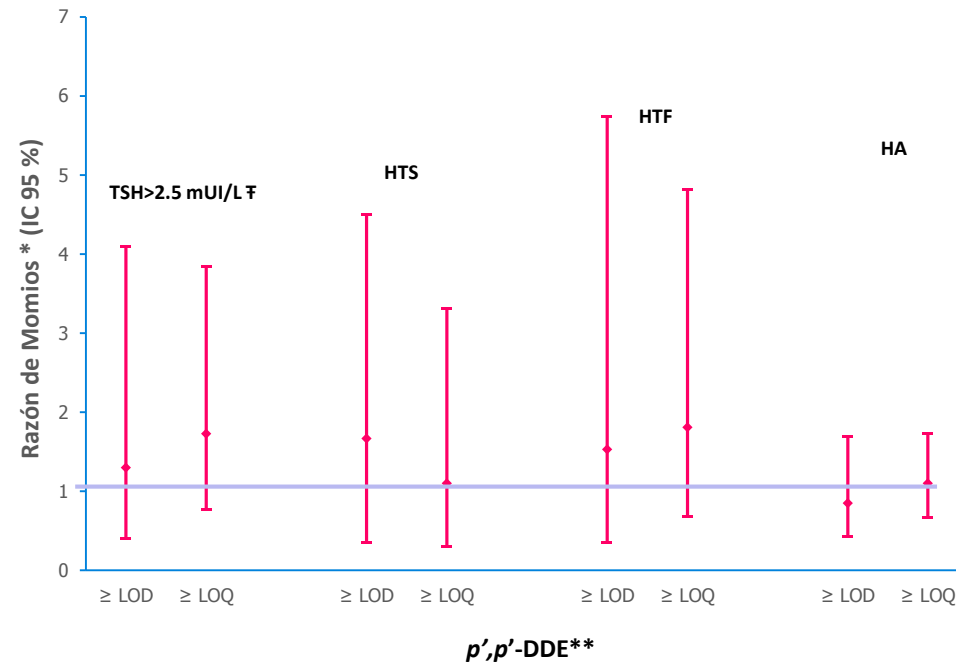


Cuadro 4: Distribución de las categorías de perfil tiroideo materno

Perfil tiroideo	N= 430	%
Perfil tiroideo normal	185	43.2
Hipotiroidismo subclínico (HTS)	15	3.5
Hipotiroidismo Franco (HTF)	25	5.8
Hipotiroidismo aislado (HA)	205	47.7



Figura 1: Asociación entre p,p' -DDE y categorías de perfil tiroideo materno



* Ajustada por edad materna, edad gestacional e IMC. El grupo de comparación fue el de las mujeres con perfil tiroideo normal.

** Grupo de referencia: p,p' -DDE <LOD.

‡ La categoría TSH> 2.5 mUI/L corresponde a la suma de las mujeres con HTS y HTF.

Discusión

- Se encontró una asociación positiva entre las concentraciones séricas de p,p' -DDE > LOQ y la concentración sérica de T3 total.
- No se encontró asociación con ninguna de las categorías de perfil tiroideo materno.
- Se encontró una elevada frecuencia de hipotiroxinemia.
- Las concentraciones de p,p' -DDE en estas embarazadas fueron menores a las encontradas previamente en hombres floricultores de la misma región de estudio (mediana: 1.2 ng/mL vs 4.7ng/mL).
- Las concentraciones de yodo en orina están dentro del rango sugerido por la Organización Mundial de la Salud para mujeres embarazadas (mediana: 150 µg/L a 249 µg/L) y son consistentes con estudios previos que muestran suficiencia de yodo en mujeres mexicanas (García-Solís et al. 2011. Iodine Nutrition Status in Pregnant Women in Mexico. Thyroid 21, 1367-71).



Discusión

Cuadro 5. Comparación con estudios previos

Autor, país, año	n	Toma de muestra	Edad Gestacional	p,p'-DDE	TSH	T3 L	T3 T	T4 L	T4 T
Hernández-Mariano et al. México	430	2013-2015	Media:10 (4-16)	Mediana ^a 1.20 ng/mL 53.03 ng/gr MG:63.6 ng/gr	NA	NA	↑	NA	NA
Kim et al. Korea, 2013	138	2011	Tercer trimestre	Mediana 57.37 ng/gr	NA	NA	NA	NA	NA
López-Espinosa et al. España, 2013	157	2003-2005	Media:12 (10-13)	Mediana 176 ng/gr	↑	NM	NA	↓	NM
Álvarez-Pedrerol et al. España, 2009	1297	2006-2008	Media:12 (10-13)	Mediana Sabadell:112.2 ng/gr Guipuzkoa:89.9 ng/gr	NA	NM	NA	NA	NM
Chevrier et al. USA, 2008	334	1999-2000	26	MG: 1302 ng/gr	NA	NM	NM	NA	NA
Taqser et al. Canadá, 2005	149	No se especifica	14-24	Mediana 0.43 ng/mL	NA	NM	↓	NA	NM

^a En el rango de valores cuantificables

NA: no encuentran asociación

NM: no se midió la hormona.



Discusión

Las inconsistencias observadas entre los estudios podrían explicarse parcialmente por:

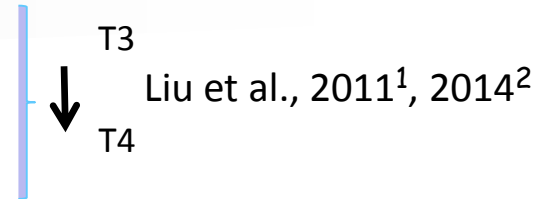
- Podrían existir diferencias en los efectos de la exposición a bajas concentraciones y a altas concentraciones de compuestos organoclorados sobre las HT. (Langer et al., 2007. Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary-thyroid interrelations. Chemosphere 70, 110–118).
- Los efectos de la exposición podrían diferir en función de la edad gestacional a la que se evalúan (Abdelouahab et al., 2013. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. Am. J. Epidemiol. 178, 701–713).
- Existen diferencias en el control de potenciales confusores (yodo, exposición a otros disruptores tiroideos).
- No todos los estudios evalúan las fracciones totales y libres de T3 y T4, lo que limita la comparabilidad.



Discusión

Potenciales mecanismos propuestos por estudios realizados en modelos animales:

- Reducción en la concentración de proteínas transportadoras de HT.
- Inhibición de las Deyodinasas I y II.
- Inducción de enzimas hepáticas.



Estos mecanismos no explicarían la asociación positiva que encontramos entre la exposición a *p,p'*-DDE y T3 total.

- Reducción en la captación de yodo en los folículos tiroideos. Yaglova & Yaglov, 2014³



¿Incremento en la conversión periférica de T4 a T3 como un mecanismo compensatorio inicial ante un déficit relativo de yodo?

Existen diferencias en la homeostasis tiroidea entre modelos murinos y humanos.

1 Liu, et al., 2011. *p,p'*-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Horm. Metab. Res.* 43, 391–396.

2 Liu, et al., 2014. PCB153 and *p,p'*-DDE disorder thyroid hormones via thyroglobulin, deiodinase 2, transthyretin, hepatic enzymes and receptors *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 21, 11361–11369. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-3093-3>.

3 Yaglova, N.V., Yaglov, V.V., 2014. Changes in thyroid status of rats after prolonged exposure to low dose dichlorodiphenyltrichloroethane. *Bull. Exp. Biol. Med.* 156, 760–762.

Discusión

Limitaciones

- Análisis transversal. Las HT intervienen en el metabolismo de los lípidos y podrían modificar las concentraciones de compuestos lipofílicos. ¿La asociación positiva entre p,p' -DDE y T3 total podría deberse a causalidad reversa?
- Elevada proporción de mujeres con concentraciones de p,p' -DDE por debajo del LOD.
- Exposición a otros disruptores tiroideos que no fueron medidos mediante biomarcadores (organofosforados, ditiocarbamatos, fertilizantes compuestos por nitritos) y se usó la ocupación como un indicador de la exposición a los mismos.
- No se dispuso de biomarcadores de yodo en todas las embarazadas. En los análisis se utilizó el consumo de suplementos que contienen yodo como un proxy (la mediana de la concentración de yodo en orina fue superior en mujeres que consumían dichos suplementos que en quienes no los consumían: 285 $\mu\text{g/L}$ vs 242 $\mu\text{g/L}$, $p=0.09$).
- Para establecer las categorías de función tiroidea se utilizaron los valores de referencia para T4 libre indicados por el fabricante en los kits comerciales que se usaron en el laboratorio. Lo idóneo es disponer de valores de referencia específicos para cada población de estudio (Quinn et al., 2014 Thyroid function and thyroid autoimmunity in apparently healthy pregnant and non-pregnant Mexican Women. Clin Chem Lab Med. 52, 1305-1311).



Discusión

Fortalezas

- Se midió la TSH y las fracciones totales y libres de T3 y de T4.
- Se dispuso de una muestra relativamente grande de mujeres embarazadas.
- Se controló por variables potencialmente confusoras y biológicamente relevantes.
- Las muestras se tomaron en un intervalo horario estrecho (entre 8 am y 10 am) y además en el análisis se controló por la hora de la toma. Ello es relevante porque la secreción de algunas TH sigue un ritmo circadiano (Russell et al., 2008. Free Triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. J. Clin. Endocrinol. Metab. 93, 2300–2306)



CONCLUSIONES

- Estos resultados sugieren que el p,p' -DDE, incluso a concentraciones bajas, podría actuar como disruptor tiroideo durante el embarazo.
- La trascendencia clínica de estos resultados queda por dilucidar.
- Se requiere la realización de más estudios epidemiológicos que confirmen o refuten estos hallazgos.
- Se requiere asimismo de estudios básicos que investiguen los mecanismos biológicos que expliquen los mismos.
- Dada la elevada frecuencia de hipotiroxinemia encontrada se requiere realizar estudios para establecer valores de referencia específicos de T4 libre durante el embarazo para esta población.



Gracias por su atención

