

Exposición al Dicloro Difetil Tricloroetano y perfil tiroideo durante el embarazo: revisión sistemática y meta-análisis

Dichlorodiphenyltrichloroethane pesticide exposure and thyroid profile during pregnancy: systematic review and meta-analysis.

José Ángel Hernández-Mariano¹, Ana Cristina Castañeda-Márquez²,
Lucero Analy Fragoso³, Yaneth Citlalli Orbe-Orihuela⁴

DOI: 10.19136/hs.a22n3.5299

Artículo de Revisión

• Fecha de recibido: 13 de septiembre de 2022 • Fecha de aceptado: 2 de febrero de 2023 • Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Autor de correspondencia

Yaneth Citlalli Orbe-Orihuela. Dirección postal: Av. Universidad Col. Santa María Ahuacatlán,
C.P. 62100. Cuernavaca, Morelos, México
Correo electrónico: yaneth.orbe@insp.mx

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la exposición al p,p'-DDT y p,p'-DDE con la disrupción tiroidea durante el embarazo a través de un metaanálisis. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis basado en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). El protocolo de esta revisión se registró ante el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) con el folio de identificación: CRD42022324797. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed y Web of Science para identificar los estudios elegibles publicados en inglés y español hasta el 2 de enero de 2022. Mediante meta-análisis de efectos aleatorios, se estimó un coeficiente de regresión beta (β) combinado, por cada hormona del perfil tiroideo, a partir de los β publicados de cada estudio y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Resultados: Se incluyeron ocho estudios de los cuales solamente tres reportaron biomarcadores de exposición a p,p'-DDT, por lo que no fue posible conducir meta-análisis para evaluar la relación entre este compuesto y las hormonas del perfil tiroideo. La exposición a p,p'-DDE se asoció con un ligero incremento en los niveles de TSH (β combinada= 0.05; IC95%= -0.01, 0.12) y T3 total (β combinada= 0.02; IC95%= -0.05, 0.09), pero inversamente con los niveles de la T4 total (β combinada= -0.003; IC 95%= -0.05, 0.05) y T4 libre (β combinada= -0.01; IC95%= -0.03, 0.01), aunque ninguno de estos hallazgos fue estadísticamente significativo.

Conclusiones: La evidencia disponible a la fecha aún es limitada como para emitir una conclusión sobre la asociación entre las variables de interés. Dado que pequeños cambios en la homeostasis tiroidea de mujeres embarazadas podrían tener consecuencias en el desarrollo fetal, es necesario seguir generando evidencia al respecto.

Palabras claves: Dicloro-difenil-tricloroetano; dicloro-difenil-dicloroetileno; hormonas tiroideas; Embarazo.

Abstract

Objective: Evaluate the association between p,p'-DDT and p,p'-DDE exposure with thyroid disruption during pregnancy through meta-analysis.

Material and methods: We performed a systematic review and meta-analysis based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). The protocol of this review was registered in PROSPERO with the identification sheet: CRD42022324797. We conduct systematic searches in PubMed and Web of Science electronic databases to identify eligible studies published in English and Spanish up to January 2, 2022. Using random-effects meta-analysis, a beta regression coefficient was estimated (β) pooled, for each hormone of the thyroid profile, from the β published in each study and their 95% confidence intervals (95% CI).

Results: Eight studies were included, of which only three reported biomarkers of exposure to p,p'-DDT, so it was not possible to conduct a meta-analysis to assess the relationship between this compound and hormones in the thyroid profile. Exposure to p,p'-DDE was associated with a slight increase in TSH (pooled β = 0.05; 95% CI= -0.01, 0.12) and total T3 (pooled β = 0.02; 95% CI= -0.05, 0.09) levels, but inversely with total T4 (β pooled= -0.003; 95% CI= -0.05, 0.05) and free T4 (β pooled= -0.01; 95% CI= -0.03, 0.01) levels, although neither of these findings was statistically significant.

Conclusions: The evidence available to date is still limited to draw a conclusion on the association between the variables of interest. Since small changes in thyroid homeostasis in pregnant women could have consequences on fetal development, it is necessary to continue generating evidence in this regard.

Keyword: Dichloro-diphenyl-trichloroethane; Dichloro-diphenyl-dichloroethylene; thyroid hormones; pregnancy.

¹ Doctor en Ciencias en epidemiología. División de Investigación, Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México.

² Doctor en Ciencias en epidemiología. Instituto de Investigación Científica, Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, Durango, México.

³ Licenciada en Nutrición. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, México.

⁴ Doctor en Ciencias en epidemiología. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

Introducción

La enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía más frecuente durante el embarazo, sólo superada por la diabetes mellitus, por lo que representa un problema de salud pública¹. Las hormonas tiroideas desempeñan un rol importante en la maduración del cerebro de los seres humanos^{2,3}, por lo tanto, una insuficiente concentración de estas hormonas durante periodos críticos del desarrollo embrionario y fetal se ha asociado con alteraciones en el desarrollo psicomotor en la infancia^{3,4,5}. La glándula tiroidea del feto comienza a concentrar yodo a partir de las 11 semanas de gestación y puede secretar sus hormonas en forma eficiente hasta después de las 18 semanas de gestación, una vez que ha madurado el eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea fetal⁶. Por tal motivo, durante la primera mitad del embarazo el feto precisa de la adecuada función tiroidea materna para el correcto desarrollo del sistema nervioso^{2,6}.

A pesar de que la deficiencia de yodo y las enfermedades autoinmunes han sido las causas de disfunción tiroidea mayormente documentadas^{7,8}, evidencia emergente sugiere que algunos compuestos organoclorados (OC's), como los bifenilos policlorados (PCB's), han mostrado capacidad como disruptores endocrinos a nivel tiroideo en humanos^{9,10,11}. Otros OC's, particularmente el *p,p'*-DDT (diclorodifeniltricloroetano) y el *p,p'*-DDE (diclorodifenildicloroetileno), su principal producto de degradación, también pueden actuar como disruptores endocrinos debido a su capacidad para mimetizar o interferir con las hormonas endógenas y otras sustancias químicas de señalización del sistema endocrino¹². La exposición prenatal a *p,p'*-DDT y *p,p'*-DDE se ha asociado con alteraciones en el desarrollo neuroconductual en humanos^{13,14} y uno de los mecanismos biológicos propuestos para explicar esta asociación ha sido la disrupción tiroidea¹².

El *p,p'*-DDT es un plaguicida organoclorado ampliamente utilizado en todo el mundo desde la década de 1940, principalmente para exterminar plagas en los cultivos y para el control de enfermedades transmitidas por vectores como la malaria y el tífus. La toxicidad del *p,p'*-DDT en la vida silvestre llevó a su prohibición generalizada entre los años de 1970 y 1980¹⁵. Sin embargo, su uso continúa hoy en día bajo una estrecha vigilancia, para el control de la malaria, principalmente en India y África¹⁶, aunque en otras regiones del mundo como Latinoamérica aún existen reservas de *p,p'*-DDT almacenadas¹⁷. La vida media de *p,p'*-DDT y *p,p'*-DDE en suero humano es de aproximadamente siete y¹⁸ diez años, respectivamente¹⁹. Por lo que hoy en día es posible detectar estos compuestos entre personas que experimentaron algún tipo de exposición en el pasado²⁰.

Los mecanismos que subyacen en la posible disrupción de la glándula tiroidea como consecuencia de la exposición al

p,p'-DDT y el *p,p'*-DDE aún no han sido completamente dilucidados. Estudios realizados en animales de experimentación han sugerido que estos compuestos pueden reducir la expresión de la proteína desyodinasas 2, competir por las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (transtiretina y tiroglobulina), inducir enzimas hepáticas del complejo CYP450 y la glucuroniltransferasa y actuar sobre los receptores de hormonas tiroideas situados dentro del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea, alterando la homeostasis tiroidea^{21,22}. A pesar de la evidencia experimental, los datos de estudios en seres humanos aun no son concluyentes, ya que, por un lado, algunos autores no reportan asociación alguna^{12,23,24,25,26}, otros encuentran asociación negativa entre las concentraciones séricas de *p,p'*-DDE y la triyodotironina total (T3T)²⁷ o la triyodotironina libre (T3L)¹⁸ y otros encuentran asociación negativa con la tiroxina libre (T4L) y positiva con la hormona estimulante de la tiroidea (TSH)²⁸. Las discrepancias entre estos hallazgos podrían explicarse por diferentes diseños de estudios, los métodos para determinar la exposición (por ejemplo, directamente con biomarcadores o indirectamente a través de cuestionarios) y la disponibilidad de datos para controlar los factores de confusión, entre otros. Por lo que integrar los estudios disponibles que evalúen los posibles efectos adversos del pesticida DDT sobre el perfil tiroideo proporcionaría evidencia útil para el proceso de toma de decisiones en salud pública, especialmente si consideramos la relevancia que tienen la función de la glándula tiroidea durante el embarazo. Por lo tanto, el objetivo fue evaluar la asociación entre la exposición al *p,p'*-DDT y *p,p'*-DDE con la disrupción tiroidea durante el embarazo a través de un meta-análisis.

Materiales y métodos

La revisión sistemática de la literatura y el meta-análisis se realizaron empleando los criterios establecidos en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)²⁹. El protocolo del presente trabajo fue registrado en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) con el folio de identificación: CRD42022324797. Las publicaciones acerca de la evidencia epidemiológica sobre la asociación entre la exposición a *p,p'*-DDT (y sus metabolitos) con cambios en el perfil tiroideo materno durante el embarazo, se identificaron a través de la búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed y Web of Science. La selección de los estudios preliminares se realizó empleando el siguiente algoritmo de búsqueda: (“DDT” OR “Dichlorodiphenyltrichloroethane” OR “Dichlorodiphenyltrichloroethane” OR “DDE” OR “Dichlorodiphenyldichloroethylene” OR “Dichlorodiphenyldichloroethylene” OR “persistent organic pollutants” OR “POPs” OR “organochlorine compounds”) AND (“thyroid hormones” OR “maternal thyroid status” OR “maternal thyroid homeostasis” OR “thyroid profile” OR

“TSH” OR “thyrotropin” OR “thyroid stimulating hormone” OR “TSH” OR “triiodothyronine” OR “T3” OR “thyroxine” OR “tetraiodothyronine” OR “T4” OR “hypothyroidism” OR “hyperthyroidism” OR “isolated hypothyroxinemia”). Se consideraron todos los estudios publicados hasta el momento de la búsqueda (02 de enero del 2022) que fueron realizados únicamente en seres humanos y que estaban escritos en idioma inglés o español. Los títulos y resúmenes de los estudios identificados se examinaron de manera independiente por dos de los autores para determinar su relevancia para la presente investigación. Posteriormente, los autores evaluaron el texto completo de los estudios potencialmente relevantes y se aplicaron los criterios de elegibilidad para seleccionar los estudios incluidos en la síntesis cualitativa de datos. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios se plantearon con base a los componentes (población, exposición, comparadores, resultados y diseño de estudio) de la declaración de PECOS³⁰, definimos los criterios de elegibilidad basándonos en la siguiente pregunta de investigación “¿La exposición a *p,p'*-DDT y *p,p'*-DDE se asocian con cambios en el perfil tiroideo de los seres humanos durante el embarazo?”. De tal modo que una publicación se consideró elegible para la revisión si cumplía los siguientes tres criterios de inclusión: I) Estudios epidemiológicos originales prospectivos o retrospectivos. Se excluyeron comentarios, resúmenes de congresos, libros, cartas editoriales, informes de casos, revisiones y metaanálisis II) Los niveles de exposición a *p,p'*-DDE y *p,p'*-DDT tuvieron que ser medidos en muestras biológicas (suero sanguíneo, tejido adiposo, etc.) y no por datos ambientales u otras formas indirectas. III) Se excluyeron aquellos resúmenes o textos completos no disponibles.

De los estudios elegibles, los autores extrajeron la información de manera independiente. Se empleó un formulario estándar para recopilar los siguientes datos por cada artículo incluido: primer autor; año de publicación; país donde se realizó el estudio; diseño del estudio; tamaño de la muestra, edad de las participantes; edad gestacional y muestra biológica en la que se determinó la exposición, niveles medios de la exposición a *p,p'*-DDT o *p,p'*-DDE según las unidades reportadas (base húmeda o base lipídica); efecto estimado y sus intervalos de confianza, categoría de comparación y variables de ajuste en el modelo.

La evaluación de la calidad de cada estudio se realizó de forma independiente, por dos de los investigadores, mediante la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales³¹. La NOS consta de 8 ítems agrupados en tres dominios diferentes: I) Selección de los grupos de estudio. II) Comparabilidad de los grupos. III) Exposición o resultado de interés. Cada dominio es puntuado con un máximo de 4, 2 y 3 estrellas respectivamente, por lo que el puntaje máximo global

(considerando la suma de todos los dominios) corresponde a 9 estrellas. De acuerdo con las pautas de la NOS, se consideró que un estudio contó con “alta calidad” cuando obtuvo un puntaje global ≥ 7 estrellas, “calidad moderada” cuando alcanzó un rango de 4 a 6 estrellas y, “baja calidad” cuando logró un puntaje global ≤ 3 estrellas. Las discrepancias en la evaluación de la calidad de los artículos se resolvieron por consenso.

Las medidas de efecto que combinamos mediante la conducción del meta-análisis fueron los coeficientes de regresión beta (β), ya que no hubo datos suficientes de otros estimadores. Empleamos meta-análisis de efectos aleatorios para considerar las variaciones dentro y entre los estudios³². La β combinada se calculó a partir de los β publicadas en cada estudio y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Cuando los datos estuvieron disponibles en al menos tres estudios realizamos meta-análisis independientes por separado para cada exposición (*p,p'*-DDT y *p,p'*-DDE) y en función de cada una de las hormonas que comprenden el perfil tiroideo: hormona estimulante de la tiroides (TSH); triyodotironina libre (T3L) y total (T3T); tetrayodotironina libre (T4L) y total (T4T). De acuerdo con la información de la que se dispuso, sólo pudimos evaluar de forma independiente la asociación entre el *p,p'*-DDE con la T4L, la T4T, la T3 libre y la TSH. La presencia de heterogeneidad estadística entre los estudios seleccionados se evaluó mediante la prueba Q ($p > 0.10$) y la prueba I^2 (rango 0-100%)³³. De acuerdo con los criterios de Cochrane, una I^2 entre 0% y 40% indica que la heterogeneidad puede no ser importante; entre 30% y 60% muestra heterogeneidad moderada; entre 50% y 90% indica que la heterogeneidad es significativa; y entre el 75% y el 100% indica heterogeneidad considerable^{33,34}. Debido al número reducido de estudios con los que se condujeron los meta-análisis no fue posible realizar un análisis por subgrupos para identificar las fuentes de heterogeneidad, cuando la I^2 fue moderada o superior, ya que se requieren al menos 3 estudios por cada estrato.

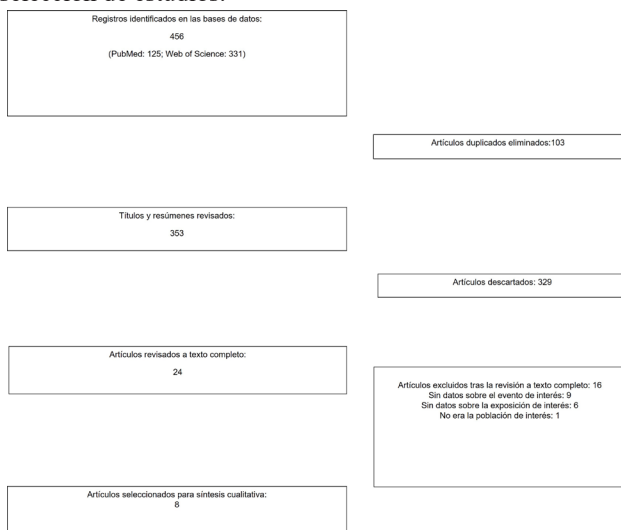
Evaluamos la presencia potencial de sesgo de publicación en los meta-análisis a través de la inspección visual de los gráficos de embudo (funnel plots) en búsqueda de patrones asimétricos y mediante la prueba de Egger (p -valor < 0.10)³⁵. Para mantener un enfoque comparable entre las β reportadas en los estudios, como análisis de sensibilidad estandarizamos cada una de ellas mediante la metodología descrita por Nieminen *et al.*, 2013³⁶, y volvimos a conducir los meta-análisis. Para dicho procedimiento se requiere conocer la desviación estándar de las variables de exposición y evento, por lo tanto, extrajimos esa información cuando estuvo disponible en los artículos. En los casos donde esos datos no fueron reportados, contactamos a los autores vía correo electrónico y cuando no obtuvimos respuesta de su parte, procedimos a estimar las desviaciones estándar a partir del tamaño muestral del estudio, la mediana

y el rango o rango intercuartílico empleando la metodología propuesta por Wan *et al*³⁷, 2014. Dado que no se obtuvo la información requerida del estudio de Chevrier *et al*²⁴, éste fue excluido de los análisis de sensibilidad. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico Stata (versión 16, release 2021; StataCorp, College Station, TX, USA).

Resultados

Inicialmente, se identificaron 456 artículos de las bases PubMed (n = 125 artículos) y Web of Science (n= 331 artículos), los cuales se redujeron a 353 después haber removido manualmente 103 artículos duplicados (figura 1). Tras examinar los títulos y los resúmenes, se eliminaron 329 artículos al no considerarse relevantes para los objetivos de la presente revisión por lo que conservamos 24 registros para su revisión a texto completo, de éstos 16, en nueve no se dispusieron de datos de la exposición de interés, en seis no se reportaron sobre el evento de interés y en uno la población no correspondía a mujeres embarazadas, por lo que finalmente ocho artículos fueron retenidos para la extracción y síntesis cualitativa de los datos (figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA del proceso de selección de estudios.

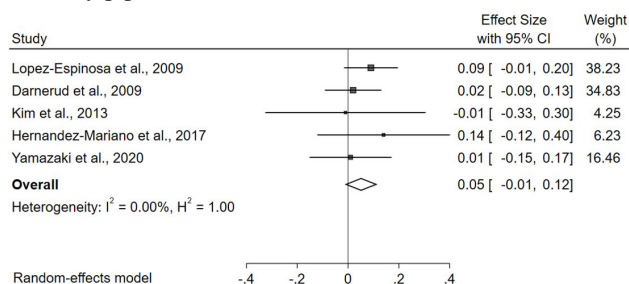


Fuente: Elaboración propia.

Las características de los estudios elegibles se presentan en el tabla 1. A excepción de un estudio longitudinal²⁷, el resto de los estudios se analizaron de manera transversal; tres de los estudios se realizaron en Europa^{23,28}, tres en Norteamérica^{24,27,38} y dos en Asia^{26,39}. El tamaño muestral de los estudios osciló entre las 105 y las 1297 participantes^{23,39}; en general las muestras de los estudios estuvieron comprendidas por embarazadas entre los 16 y los 48 años. En todos los estudios se reportaron biomarcadores de exposición a *p,p'*-DDE y,

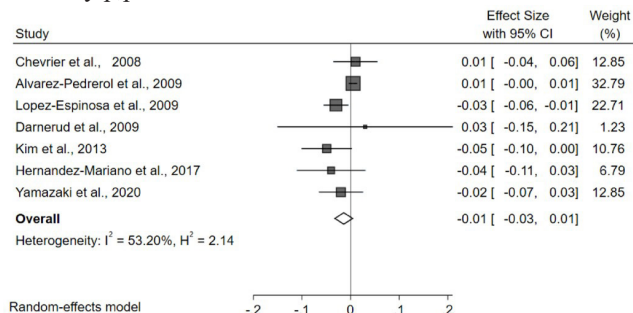
únicamente en tres estudios se evaluó la exposición a *p,p'*-DDT^{24,26,27}. En seis de los estudios las concentraciones de *p,p'*-DDT o *p,p'*-DDE se encontraban estandarizada por lípidos (determinación en base lipídica), los dos estudios restantes fueron determinados en base húmeda^{26,27}. En todos los estudios se reportaron concentraciones de TSH y T4L. Únicamente en un estudio se dispusieron de datos sobre anticuerpos de antiperoxidasa tiroidea²⁶ y sólo en dos estudios se reportaron concentraciones de yodo en orina^{28,38}. Los potenciales factores de confusión considerados en la mayoría de los estudios incluyeron edad, edad gestacional, educación, índice de masa corporal (IMC) e IMC pre-gestacional; en uno de los estudios modelados en base húmeda y en uno de los estudios modelado en base lipídica se ajustó también por los lípidos séricos^{27,28}. De acuerdo con los criterios de la escala NOS, en general los estudios tuvieron calidad de baja a moderada (Tabla 2).

Figura 2. Forest plot de estudios que investigaron la asociación de TSH y *p,p'*-DDE



Fuente: Elaboración propia.

Figura 3. Forest plot de estudios que investigaron la asociación de T4L y *p,p'*-DDE



Fuente: Elaboración propia.

Un total de cinco estudios evaluaron la relación entre las concentraciones séricas maternas de *p,p'*-DDE y los niveles de TSH. La β combinada mostró evidencia de una asociación positiva no significativa (β combinada= 0.05; IC 95%= -0.01. 0.12) y no hubo datos de heterogeneidad ($I^2=0$) (figura 2). Por otra parte, cuando evaluamos la asociación entre la exposición a *p,p'*-DDE y los niveles de T4L observamos también una asociación positiva y no significativa (β combinada= -0.01; IC 95%= -0.03. 0.01) (figura 3).



Tabla 1. Características de los estudios.

| Referencia | Diseño del estudio | n | Edad | Recolección de la muestras* | | Mediana del compuesto (unidad de exposición) | Perfil tiroideo materno | | | | | Alteraciones en el perfil tiroideo (%) | Variables de ajuste |
|--------------------------------|--------------------|------|---------|---|-------------------|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|---|---|
| | | | | Edad gestacional | Muestra biológica | | TSH β (IC 95%) | T3T β (IC 95%) | T3L: β (IC 95%) | T4T: β (IC 95%) | T4L: β (IC 95%) | | |
| Takser et al., 2005 | Longitudinal | 149 | 15 - 39 | 1er trimestre: 40 mujeres. 2do trimestre (14-24 SDG): 109 mujeres | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 0.43 µg/L (base húmeda) | -0.06 (NR) ^b | -0.54 (NR) ^b | NE | NE | 0.09 (NR) ^b | Sin información | Edad materna, edad gestacional en que se tomó la muestra de sangre, tabaquismo materno y lípidos séricos |
| | | | | | | <i>p,p'</i> -DDT: 0.03 µg/L (base húmeda) | -14.2 (NR) ^b | 0.26 (NR) ^b | NE | NE | 9.9 (NR) ^b | | |
| Chevrier et al., 2008 | Transversal | 334 | 18-45 | 26 SDG. Antes del parto: 14 mujeres | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 1302 ng/g (base lipídica) | NE | NE | NE | 0.17 (-0.15, 0.49) | 0.01 (-0.03, 0.06) | TSH>2.5 mUI/L: 5.1%; T4L<1.8 mUI/L: 2.64% | Edad materna e IMC |
| | Transversal | | | | | | NE | NE | NE | 0.13 (-0.11, 0.36) | 0.02 (-0.01, 0.06) | | |
| Alvarez-Pedrero et al., 2009 | Transversal | 1297 | >16 | 10-13 SDG | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 112.2 ng/g (base lipídica) | NA ^d | -1.8 (-3.8, 2.0) | NE | NE | 0.005 (-0.003, 0.013) | Sin información | Provincia (Gipuzkoa o Sabadell), edad, peso, paridad, consumo de tabaco durante el embarazo, nivel educativo y edad gestacional de la recolección de la muestra de sangre |
| Lopez-Espinosa et al., 2009 | Transversal | 157 | 17-42 | 10-13 SDG | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 176 ng/g (base lipídica) | 0.09 (-0.02, 0.19) | 0.01 (-0.03, 0.04) | NE | NE | -0.03 (-0.05, 0.00) | TSH>2.5 mUI/L: 11.5% | Edad, edad gestacional al momento de recolección de la muestra, lípidos séricos. Para el modelo de TSH también se ajustó por consumo de café y consumo de tabaco antes del embarazo |
| Darnerud et al., 2009 | Transversal | 325 | 18 - 41 | 32-34 SDG | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 91 ng/g (base lipídica) | 0.02 (-0.1, 0.12) | -0.05 (-0.13, 0.03) | NE | NE | 0.03 (-0.15, 0.21) | Sin información | Edad, IMC pre-gestacional, nivel educativo, consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo y temporada del año en que se recolectó la muestra de sangre |
| Kim et al., 2013 | Transversal | 105 | 22-46 | Un día antes del parto (37-42 SDG) | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 57.37 ng/g (base lipídica) | -0.01 (-0.33, 0.30) | 0.003 (-0.073, 0.079) | 0.028 (-0.021, 0.078) | -0.008 (-0.057, 0.040) | -0.049 (-0.101, 0.002) | Sin información | Edad, duración del embarazo, tipo de parto, paridad e IMC pregestacional |
| | Transversal | | | | | | 0.14 (-0.09, 0.38) | 0.004 (-0.053, 0.061) | 0.002 (-0.035, 0.039) | -0.015 (-0.051, 0.021) | -0.045 (-0.083, -0.008) | | |
| Hernandez-Mariano et al., 2017 | Transversal | 430 | 15 - 40 | 4-16 SDG | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 53.03 ng/g (base lipídica) | 0.14 (-0.12, 0.40) | 0.20 (0.06, 0.33) | -0.04 (-0.32, 0.24) | 0.19 (-0.39, 0.76) | -0.04 (-0.11, 0.03) | TSH> 2.5 mUI / L: 9.3%; Hipotiroxinemia aislada: 47.7%; hipotiroidismo subclínico: 3.5%; hipotiroidismo clínico: 5.8% | Edad, edad gestacional, exposición ocupacional a plaguicidas durante el embarazo e IMC |
| Yamazaki et al., 2020 | Transversal | 333 | 17-48 | 25-35 SDG | Suero materno | <i>p,p'</i> -DDE: 635.6 pg/g (base húmeda) | 0.01 (-0.15, 0.17) | NE | NE | NE | -0.02 (-0.07, 0.02) | Sin información | Edad, IMC, tabaquismo durante el embarazo, educación, periodo en que se recolectó la muestra de sangre y nivel total de dioxinas |
| | Transversal | | | | | | 0.04 (-0.15, 0.23) | NE | NE | NE | -0.03 (-0.07, 0.019) | | |

Simbolos: β, coeficiente de regresión

Abreviaturas: Ref, Referencia; IC, Intervalo de Confianza; TSH, Hormona estimulante de la tiroides; T3T, Triyodotironina Total, T3L, Triyodotironina Libre; T4T, Tiroxina Total; T4L, Tiroxina Libre; NR, No reportado; NE, No evaluado; SDG, Semanas de gestación;

^a En todos los estudios se recolectó una sola muestra para determinar la exposición y los niveles de hormonas tiroideas, a excepción del estudio de Yamazaki et al., en cuyo caso las muestras para determinar las hormonas tiroideas se recolectaron entre las 6 y la 18 semanas de gestación

^b Los autores no proporcionaron los IC de la medida de efecto, y no hubo datos para poder realizar la estimación

^c Media geométrica

^d Los autores no reportaron la β y el IC Fuente: Elaboración propia.



Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios

| Referencia | Diseño del estudio | Selección (4) | Comparabilidad (2) | Desenlace (3) | Puntuación global (9) | Interpretación ^a | Observaciones |
|--------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| Takser et al., 2005 | Longitudinal | 3 | 1 | 3 | 7 | Moderada | Otros compuestos COPs fueron medidos, pero no fueron controlados en un modelo ajustado por múltiples contaminantes. No se contó con información sobre enfermedad tiroidea autoinmune o niveles de yodo. No se detalló información sobre el tipo de muestreo empleado. |
| Chevrier et al., 2008 | Transversal | 3 | 1 | 3 | 7 | Moderada | Análisis transversal de la cohorte de binomios CHAMACOS. La tasa de participación fue del 55%. No hay datos sobre enfermedad tiroidea autoinmune o niveles de yodo en las participantes. No se detalló información sobre el tipo de muestreo empleado. Se consideró el potencial efecto confusor de otros COPs, sin embargo, dichas variables no produjeron un cambio mayor al 10% en el estimador, por lo que no se incluyeron en los modelos finales |
| Alvarez-Pedrerol et al., 2009 | Transversal | 3 | 1 | 3 | 7 | Moderada | Análisis transversal del estudio de cohorte de binomios INMA. No se dispuso de información sobre enfermedad tiroidea autoinmune en las participantes. No se detalló información sobre el tipo de muestreo empleado. No se encontró modificación de efecto por la variable consumo de yodo. Los modelos ajustados por múltiples contaminantes no incluyeron al <i>p,p'</i> -DDE o <i>p,p'</i> -DDT |
| Lopez-Espinosa et al., 2009 | Transversal | 1 | 1 | 2 | 4 | Baja | De las 855 participantes reclutadas, por cuestiones de presupuesto, sólo se analizó la información de 157 (tasa de participación de 18%). Hubo diferencias significativas en cuanto a concentraciones de yodo urinario y consumo de yodo entre las participantes y las no participantes. No se controlaron por otros COPs en un modelo ajustado por múltiples contaminantes |
| Darnerud et al., 2009 | Transversal | 4 | 1 | 3 | 8 | Alta | No se controlaron por otros COPs en un modelo ajustado por múltiples contaminantes. No se contarán con datos sobre enfermedad tiroidea autoinmune o niveles de yodo en las participantes. |
| Kim et al., 2013 | Transversal | 3 | 1 | 3 | 7 | Moderada | No se detalló información sobre el tipo de muestreo. No se especificó la metodología para la selección de los confusores incluidos en los modelos finales. El estudio no contó con información sobre enfermedad tiroidea autoinmune o niveles de yodo. Otros compuestos COPs fueron medidos, pero no fueron controlados en un modelo ajustado por múltiples contaminantes |
| Hernandez-Mariano et al., 2017 | Transversal | 3 | 1 | 3 | 7 | Moderada | Los autores no detallan información sobre el tipo de muestreo. El estudio no contó con información sobre enfermedad tiroidea autoinmune en las participantes. La exposición ocupacional a otros plaguicidas y la ocupación de la pareja se consideraron como variables proxy de la exposición a otros COPs; sin embargo, sólo la primera ocasionó un cambio mayor al 10% sobre el estimador, por lo que los modelos fueron ajustados para dicha variable. |
| Yamazaki et al., 2020 | Transversal | 1 | 1 | 2 | 4 | Baja | No se detalló información sobre el tipo de muestreo. De las 514 participantes reclutadas, sólo se analizó la información de 334 (tasa de participación de 64%). Hubo diferencias significativas en cuanto a edad, consumo de tabaco y concentraciones de dioxinas entre las no participantes y las participantes del estudio. No se contó con información de concentraciones de yodo, pero sí sobre anticuerpos de peroxidasa tiroidea. Los modelos fueron ajustados por concentraciones totales de dioxinas un COP |

Fuente: Elaboración propia.

-0.05, 0.09; n=5 estudios), con evidencia de heterogeneidad significativa ($I^2=64.6\%$) (datos no mostrados), sin embargo, el limitado número de estudios no nos permitió hacer un análisis por subgrupos. En lo que respecta a la asociación entre p,p' -DDE y los niveles de T3L, no dispusimos de datos suficientes para llevar a cabo el meta-análisis. A diferencia de los resultados anteriores, observamos asociaciones negativas, aunque no significativas, cuando evaluamos la asociación entre la exposición a p,p' -DDE con la T4T (β combinada = -0.003 IC 95% = -0.05, 0.05; n=3 estudios) (datos no mostrados) y la T4L (β combinada = -0.01; IC 95% = -0.03, 0.01; n=7 estudios) (figura 3) además para el último caso hubo evidencia de heterogeneidad moderada ($I^2=53.2$). Cuando realizamos los análisis de sensibilidad, empleando las betas estandarizadas, observamos que los resultados continuaron siendo nulos (datos no mostrados). En ninguno de los casos hubo evidencia de sesgo de publicación al emplear la prueba de Egger (datos no mostrados).

Discusión

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que resume la evidencia publicada a la fecha acerca del efecto del p,p' -DDT y p,p' -DDE sobre el perfil tiroideo en mujeres embarazadas. Nuestra hipótesis de estudio radicaba en que la exposición a dichos compuestos se asociaba a cambios en el perfil tiroideo materno; sin embargo, los datos de nuestro estudio parecen brindar poco apoyo para esta relación, ya que, por una parte, no dispusimos de los datos necesarios para conducir meta-análisis para evaluar la posible relación entre el p,p' -DDT y el perfil tiroideo materno y, por otra parte, los cambios observados en las concentraciones de las hormonas del perfil tiroideo en consecuencia de la exposición a p,p' -DDE tomaron diferentes direcciones y dichos cambios no fueron estadísticamente significativos. Además, entre los estudios incluidos, hubo evidencia importante de heterogeneidad.

Aunque la cantidad de estudios con la que condujimos los meta-análisis no nos permitió realizar análisis por subgrupos, para identificar mediante análisis estadístico las fuentes de heterogeneidad, la síntesis cualitativa de los datos nos permitió reconocer potenciales fuentes de discrepancias entre las investigaciones, entre ellas destacan diferencias en el perfil de exposición a p,p' -DDT y p,p' -DDE, la edad gestacional a la que se tomaron las muestras, el tipo de hormonas evaluadas y la información sobre la biodisponibilidad de yodo. Con relación a lo primero, ninguna de las mujeres evaluadas en el estudio de Hernández-Mariano *et al.*³⁸ tuvieron niveles cuantificables de p,p' -DDT, además, únicamente la mitad de dichas mujeres presentaron rangos cuantificables de p,p' -DDE y, en ese grupo de mujeres, los niveles de p,p' -DDE (en base húmeda o en base lipídica) fueron menores que los reportados en el resto de los estudios, a excepción del estudio realizado por Takser *et al.*²⁷. A pesar de la falta de significancia estadística de las

asociaciones observadas en los estudios incluidos en esta revisión, sugieren que los niveles de p,p' -DDE relativamente bajos no están significativamente asociados con cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas. Dicho resultado es contrastante con lo reportado con por Langer *et al.*⁴⁰ quienes encontraron que otros compuestos OC's, específicamente los PCBs, a concentraciones bajas se asociaron negativamente con las concentraciones de T4 libre y de T3 total, mientras que concentraciones elevadas se asociaron positivamente.

Con respecto a la edad gestacional, cinco de los estudios obtuvieron sus muestras ya avanzadas la segunda mitad del embarazo^{24,26,27,39,41}, mientras que en los estudios de Hernández-Mariano *et al.*, López-Espinoza *et al.* y Álvarez-Pedrerol *et al.*^{23,28,38} las muestras se recolectaron en la primera mitad del embarazo. La evidencia previa ha mostrado que las concentraciones de p,p' -DDE medidas durante el primer trimestre tienen una alta correlación con las concentraciones de p,p' -DDE del tercer trimestre⁴²; sin embargo, la edad gestacional a la que se toman las muestras biológicas es relevante cuando se comparan los resultados de las investigaciones porque las concentraciones de hormonas tiroideas van cambiando a lo largo del embarazo⁴³. En este sentido, sólo en el estudio de Takser *et al.*²⁷, se reportaron las concentraciones de hormonas tiroideas en cada trimestre del embarazo, y se observó un ligero incremento de la TSH, T4T y T4L para el segundo trimestre del embarazo, que permaneció constante hasta el tercer trimestre. Asimismo, observamos que las concentraciones de TSH; T3T y T4L determinadas durante el tercer trimestre en los estudios de Kim *et al.*²⁵, y Darnerud *et al.*⁴¹, fueron mayores en comparación con los estudios que las determinaron durante la primera mitad del embarazo. Por otra parte, sólo Kim *et al.*²⁹, y Hernández-Mariano *et al.*³⁸, midieron el perfil tiroideo completo, lo que también limita la posibilidad de hacer comparaciones relativas a hormonas tiroideas que no fueron evaluadas por los otros estudios. Adicionalmente, únicamente tres de los estudios incluidos en esta revisión, presentaron datos sobre la frecuencia de embarazadas con alteraciones en el perfil tiroideo^{24,28,38}. En el estudio de Hernández-Mariano *et al.*³⁸ 9.3% de las embarazadas tuvo concentraciones TSH > 2.5 mIU/L; 47.7% presentó hipotiroxinemia aislada (TSH < 2.5 mIU/L y T4L < 0.76 ng/dl); 3.5% hipotiroidismo subclínico (TSH > 2.5 mIU/L con T4L \geq 0.76 ng/dl) y 5.8% tuvo hipotiroidismo franco (TSH > 2.5 mIU/L con T4L < 0.76 ng/dl). Por su parte, López-Espinoza *et al.*²⁸ reportó que 11.5% de las mujeres tuvieron concentraciones de TSH > 2.5 mIU/L; mientras que en el estudio Chevrier *et al.*²⁴ sólo 2.5% presentaron TSH > 2.5 mIU/L. Cabe mencionar que sólo los estudios de Hernández-Mariano *et al.*³⁸ y López-Espinoza *et al.*²⁸ evaluaron la asociación entre p,p' -DDE con los niveles de TSH categorizados de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de la Tiroides (ATA)⁴⁴, la cual establece un rango de 0.1 a 2.5 mUI/L para mujeres embarazadas, y considera que concentraciones de TSH > 2.5

mUI/L son sugerentes de hipotiroidismo. Ello pudo deberse a que en el estudio de Chevrier *et al*²⁴ la frecuencia de mujeres con valores de TSH fuera de rango fue muy baja, lo que no permitiría hacer este tipo de evaluación.

La biodisponibilidad de yodo, medida a través de la yoduria, sólo se incluyó en los análisis de Álvarez-Pedrerol *et al*²³, y López-Espinoza *et al*²⁵, aunque esta variable no confundió ni modificó sus resultados. En el caso del estudio de Hernández-Mariano *et al*³⁸ el yodo urinario sólo se midió en una submuestra de 103 mujeres embarazadas, encontrando que la deficiencia de yodo tenía una baja prevalencia en el área de estudio, además, los autores evaluaron el consumo de suplemento de yodo como potencial variable confusora de la asociación entre *p,p'*-DDE y hormonas tiroideas, sin embargo, dicha variable no confundió la asociación. El resto de los estudios no presentaron información al respecto.

Por último, pueden existir otras diferencias en las características de las poblaciones estudiadas como la exposición a otros disruptores endocrinos y factores inmunológicos o genéticos que pudieran modificar o confundir los resultados observados. En este sentido, una diferencia importante que observamos en el estudio realizado en Hernández-Mariano *et al*³⁸ en relación con el resto de los estudios, es la elevada frecuencia de hipotiroxinemia (50% de la embarazadas); al respecto, cabe mencionar que la población de ese estudio reside en zonas florícolas donde otros disruptores tiroideos, como los plaguicidas organofosforados y los ditiocarbamatos son de uso habitual; en este sentido, sólo sería comparable con la población del estudio de Chevrier *et al*²⁴, mayoritariamente de origen mexicano y residente en una región agrícola de California; sin embargo, la frecuencia de hipotiroxinemia en esta población fue sólo de 2.6 %. Dado que la deficiencia de yodo no es frecuente en esta población y que la enfermedad autoinmune es la principal causa de alteración en la función tiroidea en regiones yodosuficientes⁴⁵ la identificación de anticuerpos antitiroideos podría contribuir a aclarar las diferencias observadas en la frecuencia de concentraciones de T4 libre por debajo del rango normal; no obstante, únicamente en el estudio de Yamasaki *et al*²⁶, se reportó la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina y anticuerpos anti-microsomal de la tiroides, la cual tan sólo fue del 9.6%.

El número de estudios de la presente revisión no nos permitió observar diferencias claras en cuanto a la magnitud y la significancia estadística de los estimadores de aquellos estudios en los que el *p,p'*-DDE se reportó en base húmeda y aquellos en los que se presentó en base lipídica; sin embargo, debido a que las hormonas tiroideas ejercen un efecto sobre el metabolismo de los lípidos y, compuestos como el *p,p'*-DDE, son sustancias lipofílicas, algunos autores han cuestionado la conveniencia sobre incluir la concentración de lípidos séricos en modelos que evalúan la asociación entre este tipo de sustancias y el

perfil tiroideo. En este sentido, sólo en el estudio de Hernández-Mariano *et al*; se hicieron comparaciones al respecto, ya que los autores construyeron un primer modelo en el que la variable *p,p'*-DDE se reportó en base húmeda y, un segundo modelo, en el que dicha variable se estandarizó por lípidos; no obstante, en ambos modelos se presentaron resultados muy similares.

En cuanto a posibles mecanismos biológicos involucrados en el efecto disruptor tiroideo de los compuestos organoclorados, en general, como en el caso del *p,p'*-DDT y el *p,p'*-DDE, la información disponible proviene de estudios realizados en animales de experimentación no gestantes. En ratas Sprague-Dawley macho se encontró que la exposición a *p,p'*-DDE redujo las concentraciones de transtiretina (TTR), la principal proteína transportadora de hormonas tiroideas en roedores, lo que se tradujo en la reducción de las concentraciones de T4Ly T4T^{22,46} asimismo la exposición a una combinación de PCB153 y *p,p'*-DDE redujo significativamente las concentraciones séricas de tiroglobulina y TTR, suprimió la expresión del ARNm de la desyodinasas tipo 2, que interviene en la desyodación de T4 a T3, e indujo la expresión de las enzimas hepáticas UGTs, CYP1A1, CYP2B1, CYP3A1, que incrementan el metabolismo hepático y aceleran la excreción biliar de T4²². Estos mecanismos, en general, son compatibles con una reducción en las concentraciones de T4L; no obstante, en ninguno de los seis estudios que reportaron una asociación negativa entre el *p,p'*-DDT y *p,p'*-DDE con los niveles de T4L hubo significancia estadística. En contraste, un estudio realizado en Ratas Wistar machos expuestas a bajas dosis de DDT durante seis semanas mostró un incremento en la conversión periférica de T4 a T3, con incremento de la TSH y cambios morfológicos en los tiroides típicos de la deficiencia de yodo, lo que sugiere que dicho compuesto inhibiría la captación del yodo por parte de las células foliculares y el incremento en la T3 sería un mecanismo compensatorio inicial para responder a dicha deficiencia⁴⁷. Este podría ser un posible mecanismo para explicar la asociación positiva y significativa que Hernández-Mariano *et al*³⁸, reportó entre la exposición a *p,p'*-DDE y la T3 total.

Sin embargo, existen diferencias importantes en la homeostasis tiroidea en roedores y en humanos. En éstos, sólo el 20% de la T3 circulante resulta de la secreción tiroidea, mientras que el resto proviene de la deiodonización periférica de T4, mientras que en roedores la secreción tiroidea de T3 representa el 40 % de la producción de esta hormona²⁷. Por otra parte, en humanos, la tiroglobulina es la principal proteína transportadora de hormonas tiroideas, mientras que en roedores lo son la transtiretina y la albúmina, que tienen menos afinidad por las hormonas tiroideas, lo que hace que la vida media de éstas sea más corta²⁷. Estas diferencias, aunadas a las modificaciones fisiológicas de la función tiroidea que suceden durante la gestación limitan la extrapolación de los estudios realizados en animales de experimentación a las mujeres embarazadas.

Tal y como lo sugieren los hallazgos de la presente revisión las investigaciones publicadas a la fecha se han centrado en evaluar mayormente la asociación entre la exposición a p,p' -DDE (principal metabolito del plaguicida p,p' -DDT) con las alteraciones en el perfil tiroideo; no obstante, son pocos los estudios que se han enfocado a evaluar el efecto del isómero p,p' -DDT, que es la isoforma comercial más importante⁴⁸. Los niveles detectables de p,p' -DDT representan una exposición reciente, mientras que p,p' -DDE al ser más persistente es un indicador de exposición pasada⁴⁸ y, por lo tanto, este último es el que se mide con mayor frecuencia en los estudios. Sin embargo, es importante distinguir el efecto entre ambos compuestos, así como generar evidencia relacionada con la exposición activa al p,p' -DDT, especialmente en regiones del mundo en las que aún se utiliza o fabrica como el caso de África e India¹⁶. Es importante resaltar que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron realizados en Europa y Norteamérica, en los que el uso del p,p' -DDT fue prohibido entre los años de 1970 y 1980¹⁵, por lo que la detección de este plaguicida podría deberse a su uso ilegal. Por el contrario, el estudio realizado por Hernández-Mariano *et al*³⁸, realizado en México, el uso del p,p' -DDT para la eliminación de plagas agrícolas se restringió en 1991 y en 1999 para el control del paludismo, por lo que a diferencia de los otros estudios mencionados, la exposición a este compuesto duro mucho más tiempo en este país; además, un estudio realizado en 2010 en la capital de México reportó una media geométrica de p,p' -DDE de 8.90 ng/g⁴⁹, menor a la reportada por Hernández-Mariano *et al*³⁸ (63.62 ng/g); lo que sugiere que las concentraciones de p,p' -DDE han disminuido en los últimos años en áreas no agrícolas o donde la malaria no es endémica; no obstante, no podemos descartar el uso ilícito de este plaguicida también en México, como ha sido ya sugerido en otros países de Latinoamérica⁵⁰.

Nuestro estudio tiene limitaciones que deben ser discutidas. Los datos de la presente revisión se basan en estudios transversales a excepción del estudio de Takser *et al*²⁷. Dado que las hormonas tiroideas intervienen en el metabolismo de los lípidos y, en consecuencia, en la concentración sérica de compuestos liposolubles, no podemos descartar que exista una posible causalidad reversa entre la exposición a p,p' -DDT y p,p' -DDE sobre el perfil tiroideo materno⁵¹. Otra limitación radica en que el p,p' -DDT y p,p' -DDE podrían estar correlacionados con otros plaguicidas o xenobióticos, por lo que no podemos descartar una posible confusión residual. La falta de información disponible a la fecha, no nos permitió conducir meta-análisis por subgrupos para identificar las potenciales fuentes de heterogeneidad. Por otra parte, el limitado número de estudios con los que calculamos la prueba Q y la prueba I² para la evaluación de la presencia de heterogeneidad, pudo haber afectado la precisión de dichas estimaciones, no obstante, es muy probable que las diferencias metodológicas en los distintos estudios hayan contribuido de forma importante a heterogeneidad estadística, como lo sugieren dichas pruebas.

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, nuestra revisión cuenta también con una importante fortaleza. Los estudios incluidos estuvieron limitados únicamente a aquellos en los que la exposición se evaluó directamente mediante métodos estandarizados en muestras biológicas, lo que permite una evaluación objetiva de la exposición, en comparación con haber incluido estudios con determinaciones ambientales u otros métodos indirectos como cuestionarios autoadministrados sobre dieta o estilos de vida.

Conclusiones

La presente revisión sistemática muestra que aún son escasos los estudios epidemiológicos que han analizado el efecto de la exposición a p,p' -DDE y p,p' -DDT sobre el perfil tiroideo en mujeres embarazadas y que las discrepancias entre los hallazgos de estos estudios se deben principalmente a diferencias en el perfil de exposición a p,p' -DDT y p,p' -DDE, la edad gestacional a la que fueron tomadas las muestras, el tipo de hormonas evaluadas y la falta de información sobre la biodisponibilidad de yodo. Además, en los meta-análisis que condujimos no observamos asociaciones claras entre las variables de interés, sin embargo, la evidencia experimental, no refuta el posible rol que podrían desempeñar estas exposiciones sobre las hormonas tiroideas de mujeres embarazadas. No obstante, no son claros aún los mecanismos mediante los cuales el p,p' -DDE y p,p' -DDT podrían actuar como disruptores tiroideos en humanos. Dado que pequeños cambios en la homeostasis tiroidea de mujeres embarazadas podrían tener consecuencias en el desarrollo fetal y las implicaciones en salud pública que esto puede conllevar³⁹, es preciso realizar más investigaciones epidemiológicas y básicas que permitan confirmar o refutar los hallazgos de la presente revisión.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

El presente manuscrito se trata de una revisión sistemática de la literatura, por tal motivo, no participaron sujetos humanos u otros seres vivos en el desarrollo de este estudio. El protocolo de la presente revisión fue registrado en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) con el folio de identificación: CRD42022324797

Contribuciones de los autores

Conceptualización: JAHM., Curación de datos: JAHM; ACCM; YCOO., LAF; Análisis formal: JAHM; ACCM; YCOO., LAF; Investigación: JAHM., ACCM., YCOO., LAF; Metodología: JAHM, ACCM, YCOO; LAF; Administración

del proyecto: JAHM; Recursos: JAHM., ACCM., YCOO., LAF; Software: JAHM., ACCM.; Supervisión: JAHM; Validación: JAHM., ACCM., YCOO., LAF; Visualización: JAHM., ACCM., YCOO.; Redacción – preparación del manuscrito original: JAHM; ACCM.; Redacción – revisión y edición: JAHM., ACCM., YCOO., LAF

Referencias

1. Carney LA., Quinlan JD., West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014;89(4):273-8.
2. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020 [Actualizada enero 2022; citado marzo 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/#!po=99.6094>
3. Cooper D, Landerson P. La glándula tiroidea. En: Greenspan F. *Endocrinología básica y clínica*. México: Manual Moderno; 2007. p. 219-92.
4. Albert BB, Heather N, Derraik JGB, Cutfield WS, Woules T, Tregurtha S, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3663-70. DOI: 10.1210/jc.2013-1903
5. Anık A, Kersseboom S, Demir K, Çatlı G, Yiş U, Böber E, et al. Psychomotor Retardation Caused by a Defective Thyroid Hormone Transporter: Report of Two Families with Different MCT8 Mutations. *HRP*. 2014;82(4):261-71. DOI: 10.1159/000365191
6. Taylor R, Lebovic D. Endocrinología del embarazo. En: Greenspan F. *Endocrinología básica y clínica*. México: Manual Moderno; 2007. p. 671-92.
7. Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM. Thyroid disease and autoimmune diseases. En: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459451/?report=reader#_NBK459451_pubdet
8. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286-95. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6
9. Benson K, Yang E, Dutton N, Sjodin A, Rosenbaum PF, Pavuk M. Polychlorinated biphenyls, indicators of thyroid function and thyroid autoantibodies in the Anniston Community Health Survey I (ACHS-I). *Chemosphere*. 2018; 195:156-65. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.12.050
10. Curtis SW, Terrell ML, Jacobson MH, Cobb DO, Jiang VS, Neblett MF, et al. Thyroid hormone levels associate with exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls in adults exposed as children. *Environ Health*. 2019;18(1):75. DOI: 10.1186/s12940-019-0509-z
11. Salay E, Garabrant D. Polychlorinated biphenyls and thyroid hormones in adults: a systematic review appraisal of epidemiological studies. *Chemosphere*. 2009;74(11):1413-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653508014409?via%3Dihub>
12. Kezios KL, Liu X, Cirillo PM, Cohn BA, Kalantzi OI, Wang Y, et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), DDT metabolites and pregnancy outcomes. *Reprod Toxicol*. 2013; 35:156-64. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.10.013
13. Eskenazi B, Chevrier J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, et al. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1359-67. DOI: 10.1289/ehp.11748
14. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrián ME, Osorio-Valencia E, Hernández M del C, et al. Prenatal p,p'-DDE Exposure and Neurodevelopment among Children 3.5–5 Years of Age. *Environ Health Perspect*. 2013;121(2):263-8. DOI: 10.1289/ehp.1205034
15. ATSDR: Toxicological profile for DDT, DDE, DDD. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. [citado 17 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=81&tid=20>
16. Van den Berg H. Global Status of DDT and Its Alternatives for Use in Vector Control to Prevent Disease. *Environ Health Perspect*. 2009;117(11):1656-63. DOI: 10.1289/ehp.0900785
17. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Salud en las Américas 2012*. Salud en las Américas, edición de 2012: Panorama regional y perfiles de país. Washington, EUA; s. f. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/3272>
18. Woodruff T, Wolff MS, Davis DL, Hayward D. Organochlorine exposure estimation in the study of cancer etiology. *Environ Res*. 1994;65(1):132-44. DOI: 10.1006/enrs.1994.1026

19. Hunter DJ., Hankinson SE., Laden F., Colditz GA., Manson JE., Willett WC., et al. Plasma Organochlorine Levels and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(18):1253-8, DOI: 10.1056/NEJM199710303371801
20. Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect*. 2002;110(2):125-8. DOI:10.1289/ehp.02110125
21. Andersson H, Garscha U, Brittebo E. Effects of PCB126 and 17 β -oestradiol on endothelium-derived vasoactive factors in human endothelial cells. *Toxicology*. 2011;285(1-2):46-56, DOI: 10.1016/j.tox.2011.04.003
22. Liu C, Ha M, Li L, Yang K. PCB153 and p,p'-DDE disorder thyroid hormones via thyroglobulin, deiodinase 2, transthyretin, hepatic enzymes and receptors. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;21(19):11361-9. DOI: 10.1007/s11356-014-3093-3
23. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Ibarluzea J, Rebagliato M, Rodriguez A, Espada M, et al. Organochlorine compounds, iodine intake, and thyroid hormone levels during pregnancy. *Environ Sci Technol*. 2009;43(20):7909-15. DOI: 10.1021/es9007273
24. Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A., Barr DB. Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2008;168(3):298-310. DOI: 10.1093/aje/kwn136
25. Kim K, Melough MM, Vance TM., Kim D, Noh H, Koo SI, et al. The relationship between zinc intake and cadmium burden is influenced by smoking status. *Food Chem Toxicol*. 2019;125:210-6. DOI: 10.1016/j.fct.2019.01.004
26. Yamazaki K, Itoh S, Araki A, Miyashita C, Minatoya M, Ikeno T, et al. Associations between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in mothers and infants: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Res*. 2020;189:109840. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109840
27. Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid Hormones in Pregnancy in Relation to Environmental Exposure to Organochlorine Compounds and Mercury. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1039-45. DOI: 10.1289/ehp.7685
28. Lopez-Espinosa M-J, Vizcaino E, Murcia M, Llop S, Espada M, Seco V, et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ Res*. 2009;109(4):479-85. DOI: 10.1016/j.envres.2009.02.003
29. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
30. Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schünemann HJ. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int*. 2018;121(Pt 1):1027-31. DOI: 10.1016/j.envint.2018.07.015
31. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch v, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. [citado 17 septiembre 2020]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
32. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88. DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2
33. Higgins J., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M., et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2.ª edición. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
34. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [accedido 17 septiembre 2020]. Disponible en: www.handbook.cochrane.org
35. Harbord RM., Egger M., Sterne JAC. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med*. 2006;25(20):3443-57, DOI: 10.1002/sim.2380
36. Nieminen P., Lehtiniemi H., Vähäkangas K., Huusko A., Rautio A. Standardised regression coefficient as an effect size index in summarising findings in epidemiological studies | Semantic Scholar. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*. 2013;10(4).

37. Wan X., Wang W., Liu J., Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1):135, DOI: 10.1186/1471-2288-14-135.
38. Hernández-Mariano JÁ., Torres-Sánchez L., Bassol-Mayagoitia S., Escamilla-Nuñez MC., Cebrian ME., Villeda-Gutiérrez ÉA., et al. 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. *Environ Res*. 2017;156:597-604, DOI: 10.1016/j.envres.2017.04.013
39. Kim S., Park J., Kim H-J., Lee JJ., Choi G., Choi S., et al. Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea. *Environ Int*. 2013;59:442-8, DOI: 10.1016/j.envint.2013.07.009
40. Langer P., Kocan A., Tajtáková M., Rádiková Z., Petrik J., Koska J., et al. Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary-thyroid interrelations. *Chemosphere*. 2007;70(1):110-8, DOI: 10.1016/j.chemosphere.2007.06.046
41. Darnerud PO., Lignell S., Glynn A., Aune M., Törnkvist A., Stridsberg M. POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother-child pairs from Uppsala, Sweden. *Environ Int*. 2010;36(2):180-7, DOI: 10.1016/j.envint.2009.11.001
42. Longnecker MP., Klebanoff MA., Gladen BC., Berendes HW. Serial levels of serum organochlorines during pregnancy and postpartum. *Arch Environ Health*. 1999;54(2):110-4, DOI: 10.1080/00039899909602244
43. Fantz CR., Dagogo-Jack S., Ladenson JH., Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem*. 1999;45(12):2250-8.
44. Alexander EK., Pearce EN., Brent GA., Brown RS., Chen H., Dosiou C., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89, DOI: 10.1089/thy.2016.0457
45. Wier FA., Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2006;51(3):152-8, DOI: 10.1016/j.jmwh.2005.11.007
46. Liu C., Shi Y., Li H., Wang Y., Yang K. p,p'-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Horm Metab Res*. 2011;43(6):391-6, DOI: 10.1055/s-0031-1277135
47. Yaglova NV., Yaglov VV. Changes in thyroid status of rats after prolonged exposure to low dose dichlorodiphenyltrichloroethane. *Bull Exp Biol Med*. 2014;156(6):760-2, DOI: 10.1007/s10517-014-2443-y
48. Jaga K., Dharmani C. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(1):7-20.
49. Orta-García S., Pérez-Vázquez F., González-Vega C., Varela-Silva JA., Hernández-González L., Pérez-Maldonado I. Concentrations of persistent organic pollutants (POPs) in human blood samples from Mexico City, Mexico. *Science of The Total Environment*. 2014;472:496-501. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.059
50. Montilla ADJ, Alvarado Moreno M. Implicaciones sociales y ambientales del uso del Dicloro Difetil Tricloroetano (DDT). Análisis del caso en tierras venezolanas. *Ambiente y Desarrollo*. 2015;19(37):101-14, DOI: 10.11144/Javeriana.ayd19-37.isad
51. Chevrier J. Invited Commentary: Maternal Plasma Polybrominated Diphenyl Ethers and Thyroid Hormones—Challenges and Opportunities. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(5):714-9, DOI: 10.1093/aje/kwt138