



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

“PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN MUJERES EMBARAZADAS RESIDENTES DE LA REGIÓN DE ZAPOTITLAN SALINAS”

TESIS

PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN MÉDICO, CIRUJANO Y
PARTERO

PRESENTA:

ANGEL DE JESUS BETANZO RIOS

ASESOR EXPERTO

DRA. ELIDA YOLANDA GARCÍA ESPINOSA

ASESOR METODOLÓGICO

DR. FRANCISCO LÁZARO BALDERAS GÓMEZ

TEHUACÁN PUEBLA, OCTUBRE DE 2022

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a la Dra Elida Yolanda García Espinoza por su apoyo y sus guías durante este tiempo y al Dr Francisco Balderas Gómez por que sin su apoyo no podría haber terminado este proceso.

Le agradezco a la Dra Cuevas por su apoyo durante estos largos y duros meses.

DEDICATORIA

A mis padres, a mis hermanas, a mi familia sin ustedes nunca podría haber completado estos 7 años.

A mis amigos y a mis doctores que me ayudaron en este camino.

Al momento de la conclusión de esta tesis son 3 meses desde que mi madre se fue, el momento de la conclusión de esta tesis fue muy duro. Por lo que mi tesis se la dedico a mi madre algún día nos volveremos a encontrar ...

Índice

| | |
|--|----|
| Índice | 4 |
| Resumen | 6 |
| Introducción | 7 |
| Lista de abreviaturas | 8 |
| Lista de tablas | 9 |
| Lista de figuras | 10 |
| Lista de gráficas | 11 |
| Capítulo I | 0 |
| 1. Antecedentes | 1 |
| 1.1 Antecedentes Generales | 1 |
| 1.1.1 Historia de la glándula tiroides e hipotiroidismo | 1 |
| 1.1.2 Anatomía, Fisiología e Histología de la Glándula Tiroides | 2 |
| 1.1.3 Epidemiología del Hipotiroidismo Materno | 5 |
| 1.1.4 Fisiología del Yodo | 7 |
| 1.1.5 Estado de yodo | 9 |
| 1.2. Antecedentes Específicos | 18 |
| 1.2.1 Tiroiditis de Hashimoto | 18 |
| 1.2.2 El coma mixedematoso | 21 |
| 1.2.3 Tabaquismo y enfermedad tiroidea | 21 |
| 1.2.4 Disruptores Endocrinos | 22 |
| 1.3 Función tiroidea normal durante el embarazo | 24 |
| 1.3.1 Manifestaciones Clínicas del hipotiroidismo en el embarazo | 26 |
| 1.3.2 Hallazgos de Laboratorio | 26 |
| 1.3.3 Medición de T4 Libre | 28 |
| 1.3.4 Anticuerpos Anti peroxidasa y Anti tiroglobulina | 28 |
| 1.3.5 Diagnóstico | 29 |
| 1.3.6 Cribado | 29 |
| 1.3.7 Tratamiento | 30 |
| 1.4. Principales consecuencias del hipotiroidismo materno | 32 |
| 1.4.1 Preeclampsia | 32 |
| 1.4.2 Deterioro cognitivo | 37 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 1.5. Contexto sociocultural | 37 |
| Capítulo II | 41 |
| 2. Planteamiento del Problema | 42 |
| 3. Objetivos | 46 |
| 3.1. Objetivo General: | 46 |
| 3.1.2 Objetivos Específicos: | 46 |
| Capítulo III | 47 |
| 4. Metodología | 48 |
| Capítulo IV | 50 |
| 5. Resultados | 51 |
| 6. Discusión de Resultados | 61 |
| 7. Conclusiones | 66 |
| 8. Limitaciones | 67 |
| 9. Perspectivas | 68 |
| Capítulo V | 69 |
| 10. Anexos | 70 |
| 11 Referencias | 72 |

Resumen

Antecedentes: El embarazo es una condición en la que suceden diferentes procesos que permiten el adecuado aprovechamiento del yodo para la síntesis de hormonas tiroideas, esta correcta producción de hormona tiroidea permite un correcto desarrollo del sistema nervioso del paciente y permite la resolución del embarazo sin complicaciones.

Objetivo: El objetivo del estudio es medir la prevalencia de hipotiroidismo materno y analizar su relación con el consumo artesanal en mujeres embarazadas de este municipio.

Métodos: Se decidió que el diseño del estudio sería no experimental, que se aplicará de manera transversal. Se realizó un cuestionario con factores de riesgo para hipotiroidismo materno, incluido el consumo de sal artesanal y se realizó cribado con TSH.

Resultados: Los resultados de esta investigación registraron una incidencia de 16% en un grupo de 12 pacientes embarazadas esto representa una incidencia más alta reportada a la literatura internacional. Se observó una correlación positiva entre el consumo de sal artesanal y el aumento de la media de TSH. Se realizó la prueba de correlación de Pearson con un valor de r es de 0.621 lo que sugiere una correlación significativa con un 95% de confianza, por lo que se puede afirmar que hay una correlación entre los niveles de TSH y el uso de sal artesanal.

Conclusiones: Una alta incidencia de hipotiroidismo gestacional se puede traducir en una gran cantidad de efectos adversos como abortos, preeclampsia, bajo peso gestacional, y retraso psicomotor que implican costos económicos que tiene que asumir la salud pública que pueden prevenirse de manera eficaz y económica con algún suplemento con yodo. Se observó una correlación positiva entre el consumo de sal artesanal y el aumento de la media de TSH. Las mujeres que afirmaron consumir sal artesanal tuvieron una media de TSH más altas con respecto a las que no lo consumen, los niveles de TSH más elevados pueden ser resultado de una adaptación fisiológica para compensar una deficiencia leve-moderada de yodo sin indicar hipotiroidismo.

Introducción

A nivel mundial la mayoría de los países registran niveles adecuados de yodo en la población general, gracias a el uso de yodo en la sal doméstica que llega hasta casi el 87% de la población mundial, siendo un éxito de la salud pública. sin embargo, los niveles de yodo urinario son insuficientes cuando se realizan cribados en mujeres gestantes. México no es un país exento de esta problemática, aunque de acuerdo a la The Iodine Global Network México es un país con suficiencia de yodo para la población general y embarazo, existen estudios que demuestran que poblaciones específicas pueden estar en riesgo de deficiencia de yodo y por lo tanto riesgo de hipotiroidismo materno. El embarazo es una condición donde diferentes eventos independientes actúan de forma sinérgica o antagónica para actuar en el metabolismo de la glándula tiroides. Estos procesos solo se garantizan cuando existe un estado de yodo suficiente

Zapotitlán Salinas es un municipio en la que la mayor parte de su población vive en algún grado de marginación. Una de las pocas actividades económicas de su población es la producción y la venta de sal producida de manera artesanal en el valle de Tehuacán y sus regiones aledañas. No se sabe con exactitud cuántas personas consumen este tipo de sal de manera artesanal ni tampoco se sabe si tiene alguna consecuencia. La sal artesanal está exenta de añadir yodo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-005-SAGARPA-2018, Sal de mar artesanal especificaciones mínimas de calidad agroalimentaria.

Durante la búsqueda de literatura no se ha encontrado algún estudio cuyo propósito sea la búsqueda activa de hipotiroidismo materno o el número de hogares que consumen sal artesanal en este municipio, por lo tanto, este estudio sería el primero describir los factores de riesgo en mujeres embarazadas de esta región.

Se necesitan implementar campañas de cribado para hipotiroidismo a mujeres embarazadas en lugares donde la penetración de la yodación no sea completa pues existe suficiente evidencia que demuestra una mejoría en la calidad de vida de las mujeres embarazadas y sus hijos además de ser económicamente rentable.

Lista de abreviaturas

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

ATA: American Thyroid Association; Asociación Americana de Tiroides.

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.

CI: Coeficiente Intelectual.

CONEVAL: Consejo Nacional De Evaluación De La Política De Desarrollo Social.

HGCH: Hormona gonadotropina coriónica humana.

IDD: Trastornos por deficiencia de yodo.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

TBG: Globulina fijadora de tiroxina.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

T3: Triyodotironina.

T4: Tiroxina.

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

WHO: World Health Organization; Organización Mundial de la Salud.

Lista de tablas

Tabla 1.- Estratificación de la ingesta de yodo en la dieta según la mediana de yodo urinario.

Tabla 2.- Porcentaje de mujeres gestantes con deficiencia de yodo en México.

Tabla 3.- Indicadores del estado del yodo en las poblaciones de acuerdo a la OMS.

Tabla 4.- Criterios epidemiológicos para la evaluación de la nutrición con yodo en poblaciones basadas en la mediana de las concentraciones de yodo en la orina.

Tabla 5.- Recomendaciones de Ingesta de yodo por edad y por etapa según la OMS.

Tabla 6.- Cambios fisiológicos que influyen en la función tiroidea durante el embarazo.

Tabla 7.- Límites superiores de referencia de TSH.

Tabla 8.- Factores de riesgo para realizar cribado de hipotiroidismo.

Tabla 9.- Recomendaciones de la American Thyroid Association para el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico.

Tabla 10.- Criterios de diagnóstico para la preeclampsia.

Tabla 11.- Criterios de preeclampsia con características graves.

Tabla 12.- Edad de las pacientes estudiadas dividida de acuerdo a los factores de riesgo descritos por la ATA (2017).

Tabla 13.- Resultados sobre antecedentes Gineco-obstétricos.

Tabla 14.- Resultados sobre antecedentes de enfermedad tiroidea.

Tabla 15.- Edad de las pacientes estudiadas dividida de acuerdo a los factores de riesgo descritos por la ATA (2017).

Tabla 16.- Prueba exacta de Fisher de acuerdo al riesgo.

Tabla 17.- Prueba exacta de Fisher de acuerdo al consumo de sal artesanal.

Tabla 18.- Medidas de tendencia central y dispersión de la variable TSH. Tabla creada por el autor.

Tabla 19.- Prueba de correlación de Pearson.

Lista de figuras

Figura 1.- Estructura y función de la glándula tiroides.

Figura 2.- Célula Tiroidea.

Figura 3.- The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2020 in the general population based on school-age children (SAC).

Figura 4.- The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2017 in pregnant-women.

Figura 5.- Resumen de los principales signos y síntomas del hipotiroidismo.

Figura 6.- Los efectos de la exposición de los disruptores endocrinos.

Lista de gráficas

Gráfica 1.- Tasa de incidencia de Bocio.

Gráfica 2.- Trimestre del embarazo actual.

Gráfica 3.- Edad materna

Gráfica 4.- Complicaciones durante el embarazo actual o previo creada por el autor.

Gráfico 5.- Porcentaje de pacientes que usan sal artesanal.

Gráfica 6.- Histograma de TSH. Gráfica creada por el autor.

Gráfica 7.- Correlación entre el uso de sal artesanal y la media de TSH.

Capítulo I

1. Antecedentes

1.1 Antecedentes Generales

1.1.1 Historia de la glándula tiroides e hipotiroidismo

A lo largo de la historia de la medicina diversos médicos y filósofos griegos describieron la anatomía de la glándula tiroides, paulatinamente se plantearon teorías que trataban de explicar su funcionamiento. El término bocio se usará a continuación con el fin de describir un aumento del volumen de la glándula tiroides (Can & Rehman, 2021). A través de la historia el bocio se ha distribuido en todo el planeta como lo demuestran el aumento del volumen de la glándula tiroides en diferentes estilos de arte de diversas regiones y épocas (Accorona et al., 2018; Konstantinidou & Konstantinidou, 2018). El bocio relacionado con la deficiencia de yodo era tan común dentro de la población que incluso en el siglo XX continuó siendo un problema importante (Accorona et al., 2019).

La glándula tiroides fue nombrada por así por primera vez por el médico inglés Thomas Warton (V, 2004). La glándula recibió este nombre debido a la relación con el cartílago tiroides, a su vez la palabra "tiroides" o "tiroidea" es derivado de la palabra griega antigua "θυρεοειδής" que significa en forma de escudo debido al parecido del cartílago con un escudo griego (Quiroga-Sánchez, 2013).

El médico griego Hipócrates, considerado el padre de la medicina, fue el primero en describir la anatomía de la glándula tiroides en su obra "De Glandulis" (Konstantinidou & Konstantinidou, 2018). Hipócrates fue uno de los primeros personajes en tratar de descifrar el funcionamiento de la glándula tiroides. Una de las teorías describe que la principal función era drenar líquidos y permitir que los cuatro humores estén en equilibrio (Konstantinidou & Konstantinidou, 2018).

En la antigüedad existieron diversos médicos como el griego Discorides o el galeno chino Hussu-Hui que recomendaban diversos productos del océano para tratar el bocio (V, 2004) (Discorides 1829). El médico Sorano de Éfeso, considerado el padre

de la ginecología y obstetricia, describió diversos síntomas de disfunción de la glándula tiroides después del parto (Konstantinidou & Konstantinidou, 2018).

Antes del siglo XIX existía temor de la alta mortalidad de las cirugías de la glándula tiroides. Sin embargo, los cirujanos Billroth y Kocher mejoraron la técnica quirúrgica, sumado al desarrollo de la anestesia y la antisepsia permitieron disminuir la mortalidad (DuBose et al., 2004). Estos avances en la cirugía de tiroides permitieron a Kocher ganar el premio nobel de medicina del año 1909 (Francisco Pizarro, 2013; Sarkar et al., 2016). De acuerdo a las observaciones de Kocher y diversos cirujanos los pacientes con tiroidectomía total sufrían mixedema después de la cirugía (Hennessey, 2017). Esto permitió formular la hipótesis que la glándula tiroides es una productora de hormonas necesarias para la homeostasis del organismo.

En 1914 Kendall aisló la levotiroxina, posteriormente la tiroxina fue sintetizada en 1927 por Harrington y Barger (Charles Robert Harrington & Barger, 1927). Sin embargo, no se pudo utilizar hasta 1950 debido a que en un principio no se podía absorber adecuadamente en el tracto gastrointestinal (Hennessey, 2017).

1.1.2 Anatomía, Fisiología e Histología de la Glándula Tiroides

La función de esta glándula es secretar adecuadamente las hormonas tiroideas (T3 y T4) (Cooper & Ladenson, 2019). La glándula tiroides está situada por delante de la tráquea entre C5 y T1; y por detrás de los músculos esternotiroideos y esternohioideos (Moore et al., 2018). La glándula tiene un peso promedio de 20 a 25 gramos. Sin embargo, este promedio difiere del peso del individuo y de diferentes estados como el embarazo (Eskander et al., 2020).

La glándula tiroides es una estructura que se caracteriza por dos lóbulos e irrigación importante. Los lóbulos derecho e izquierdo se unen en el centro por un istmo muy bien marcado ver Figura 1. (Gil Carcedo-Sañudo et al., 2020). En al menos 50% de los individuos se encuentra un tercer lóbulo llamado piramidal el cual es una malformación de un esbozo medial (Eskander et al., 2020). La irrigación de la

glándula está originada en las arterias tiroideas superiores y las arterias tiroideas inferiores (Terris & Duke, 2016). Las arterias superiores están originadas en la carótida externa y se dividen al ingresar al polo superior de los lóbulos tiroideos y las arterias inferiores se originan en las arterias subclavias (Shu and Sosa 2022). Las venas que recogen la sangre desoxigenada son un conjunto de 3 pares, las venas superiores, medias e inferiores. Los primeros dos conjuntos drenan en las venas yugulares y el último en las venas braquiocefálicas (Eskander et al., 2020). Los primeros esbozos de la glándula tiroidea se aprecian alrededor de los 16 a 17 días de desarrollo (Cunningham et al., 2021). La glándula tiroidea tiene su origen en el piso de la faringe, como un cúmulo de células epiteliales del endodermo en un sitio marcado por el foramen ciego (Sadler, 2019). Posteriormente el esbozo desciende y se bifurca, llegando a su posición final al día 50 de desarrollo (Cunningham et al., 2021). Durante todo su trayecto permanece conectado a la lengua por el conducto tirogloso que posteriormente se reduce y degenera. Las células epiteliales que originan la glándula tiroidea darán origen a los folículos (Cooper & Ladenson, 2019; Nilsson & Fagman, 2017)

La unidad funcional de la glándula tiroidea es el folículo (Barrett et al., 2020). Los tirocitos son las células epiteliales que forman los folículos, estas células son productoras de hormonas tiroideas, la estructura de las células tiroideas se resume en la figura 1 (Nilsson & Fagman, 2017). Cada folículo contiene una reserva de glucoproteínas, la cual es una reserva de tiroglobulina (Cooper and Ladenson 2019).

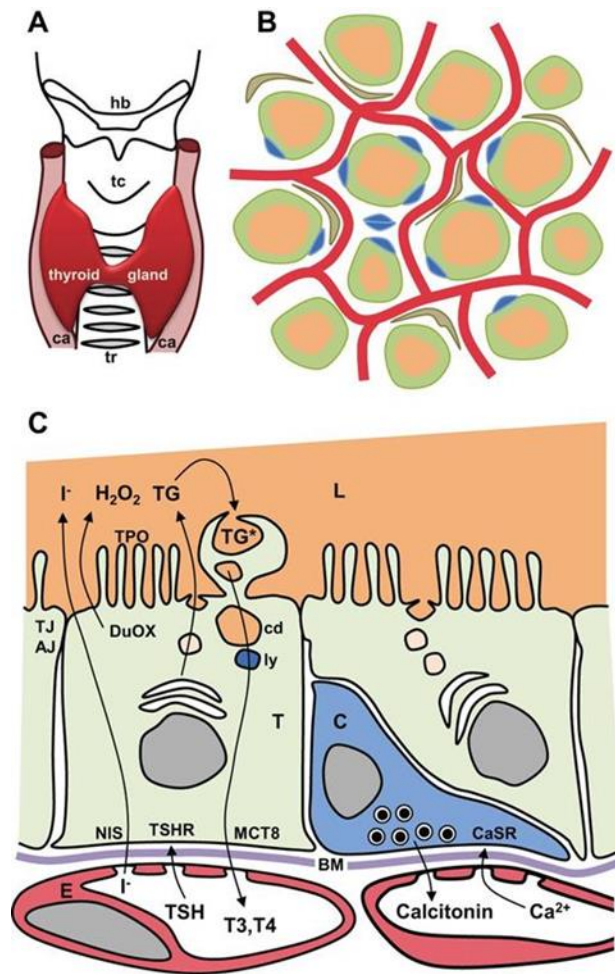


Figura 1.- Estructura y función de la glándula tiroides. Recuperado de (Nilsson, M. 2017).

La glándula tiroidea se encarga de la síntesis y secreción de triyodotironina y tiroxina (T3 y T4). La liberación de dichas hormonas se regula por un eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Las disminuciones de las hormonas tiroideas aumentan la cantidad TSH, secundario a este aumento, se incrementa el nivel de TSH.

1.1.3 Epidemiología del Hipotiroidismo Materno

El hipotiroidismo de acuerdo a Roberts et al es “la deficiencia hormonal más común a nivel mundial” (Roberts & Ladenson, 2004). La prevalencia de hipotiroidismo es más común en mujeres, aproximadamente 18 mujeres con hipotiroidismo clínico por cada varón (Ghanbari & Ghasemi, 2017). En los Estados Unidos hay una prevalencia de 2-3% de elevación de TSH de mujeres embarazadas con 2.5-3% de hipotiroidismo subclínico y 0.3 a 0.5% de hipotiroidismo clínico (Alexander et al., 2017; Beharier et al., 2020; Yalamanchi & Cooper, 2015).

A nivel mundial la prevalencia de hipotiroidismo materno es similar a lo reportado por Estados Unidos. Sin embargo, la prevalencia de la elevación de TSH depende de los criterios diagnósticos empleados, el estatus de yodo regional durante el embarazo y el trimestre del embarazo (Castillo Lara et al., 2017; Moreno-Reyes et al., 2013; Teng et al., 2013). Incluso dentro de cada país la prevalencia de hipotiroidismo varía por los diferentes parámetros ya mencionados (Blatt et al., 2012). En México existen pocos estudios donde se registre la prevalencia de hipotiroidismo durante el embarazo. Los resultados de estos estudios debido a la heterogeneidad de su metodología son marcadamente contrastantes.

Uno de los estudios encontrados durante la búsqueda sistemática fue el realizado por el Dr. Alonso Cruz Cruz en el Instituto Nacional de Perinatología durante el año 2014. Un estudio observacional, descriptivo transversal en un grupo de pacientes embarazadas sin enfermedad tiroidea preexistente que ingresaron al instituto por primera vez. El estudio contó con 123 pacientes con los siguientes resultados: 33.9% (n=37) de los pacientes tuvieron enfermedad elevación de TSH, 12.8% (n=14) de las pacientes con hipotiroidismo clínico y 21.1% (n=23). Este estudio muestra una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea reportada por la literatura. Sin embargo, los autores reconocen sus limitaciones. Una de ellas es el tamaño de la muestra y la segunda limitación importante son las enfermedades concomitantes de las pacientes que no se tomaron en cuenta en el estudio (Alonso Cruz-Cruz et al., 2014).

El segundo estudio cuya información era adecuada para nuestro estudio fue el realizado por González y colaboradores realizado en el Hospital de la mujer que pertenece a la secretaría de la salud de la Ciudad de México en el año 2013. El estudio fue observacional, descriptivo, retrospectivo, solo se tomaron en cuenta los expedientes que cumplieron correctamente la NOM 007. Se encontraron 47 expedientes del año 2010 al 2011 de pacientes con enfermedad tiroidea. 72.3% (n=34) tenían el diagnóstico de hipotiroidismo y 19.1% (n=9) con el diagnóstico de hipertiroidismo. De acuerdo a los cálculos de los autores para su población estos valores demuestran una incidencia de 0.46% de hipotiroidismo y una prevalencia de 5/1000. Una de las principales limitaciones del estudio fue el reporte de hipotiroidismo clínico y la ausencia de hipotiroidismo subclínico debido a la falta de tamizaje (González-Velázquez et al., 2013).

El tercer estudio que se adaptó a nuestras necesidades fue el realizado por López Muñoz y colaboradores realizado en el año 2013 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala (UMAЕ HGO 4) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de México. El estudio fue observacional, descriptivo y retrospectivo. Se usaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo. El estudio reportó una prevalencia de hipotiroidismo manifiesto de 1.11 y 1.63 por cada mil consultas de acuerdo a los criterios utilizados UMAЕ (<4 μ U/ml) y ATA (2.5 μ U/ml) respectivamente de acuerdo con los autores la baja prevalencia se podría explicar porque solo el 6.7% de las pacientes estudiadas fue diagnosticada durante el embarazo (López-Muñoz et al., 2016). Son diversos los resultados que arrojan los estudios en México, debido a su metodología y a la población estudiada.

1.1.4 Fisiología del Yodo

El yodo es un elemento, que se distribuye de manera heterogénea en la superficie del planeta. Este elemento se convierte en anión yoduro gracias a la mucosa gástrica. Y se absorbe a través del epitelio del intestino delgado (Doggui & el Atia, 2015). El yodo es necesario para la síntesis de hormonas tiroideas. El yodo es un elemento que se encuentra en cantidades mínimas en el ambiente, por lo tanto, los procesos para concentrar y aprovechar el yodo han evolucionado a través del tiempo para ser más eficiente el uso del yodo por la glándula tiroides (Riedel et al. 2001). Existen diferentes tejidos que al igual que la glándula tiroides tienen la capacidad de acumular yodo como las glándulas salivales, la mucosa gástrica y la glándula mamaria.

No está bien dilucidado el papel del yodo en otros tejidos diferentes a la glándula tiroides, sin embargo, en el tejido mamario está claro que el yodo se transloca en la leche materna, para permitir la disposición de dicho elemento en el recién nacido para la síntesis de la hormona tiroidea. (Riedel et al., 2001). El mecanismo para retirar el yodo de la sangre y su uso por la glándula tiroidea, es posible gracias a una proteína simportadora de sodio y yoduro o NIS por sus siglas en inglés localizada en la membrana basolateral de las células tiroideas. (Lacroix et al. 2004). La fuerza necesaria para colocar el yoduro dentro de las células se logra mediante el gradiente de sodio al sitio de mayor a menor concentración, utilizando un cotransportador que transloca el yodo junto con el sodio al interior generado por Na-K ATPasa (Doggui & el Atia, 2015).

Un segundo paso para el aprovechamiento del yodo se realiza gracias a una proteína hidrofóbica ubicada en la membrana apical llamada pendrina aunque se cree que existen otros transportadores de los cuales se desconoce su mecanismo (Yoshida et al., 2002). Existen 3 procesos secuenciales para el aprovechamiento del yodo. La oxidación y la organificación se logran mediante una tiroperoxidasa, la organificación acopla de tirosina como la monoyodotirosina y diyodotirosina y al final se acoplan en un conjunto de tiroglobulina (Lacroix et al., 2004). Por último, la tiroglobulina yodada se absorbe por la membrana apical dentro de la célula y pasa

por diferentes procesos hasta liberar T3 y T4 al torrente sanguíneo. El segundo proceso descrito es inhibido por sustancias como el metimazol al inhibir la tiroperoxidasa (Riesco-Eizaguirre & Santisteban, 2008).

Todos estos mecanismos descritos son regulados por la TSH al entrar en contacto con sus receptores en la membrana basolateral promueven el aumento del simportador sodio-yodo, aumentando la cantidad de yodo captado estos procesos (Lacroix et al., 2004) se resumen en la Figura 2.

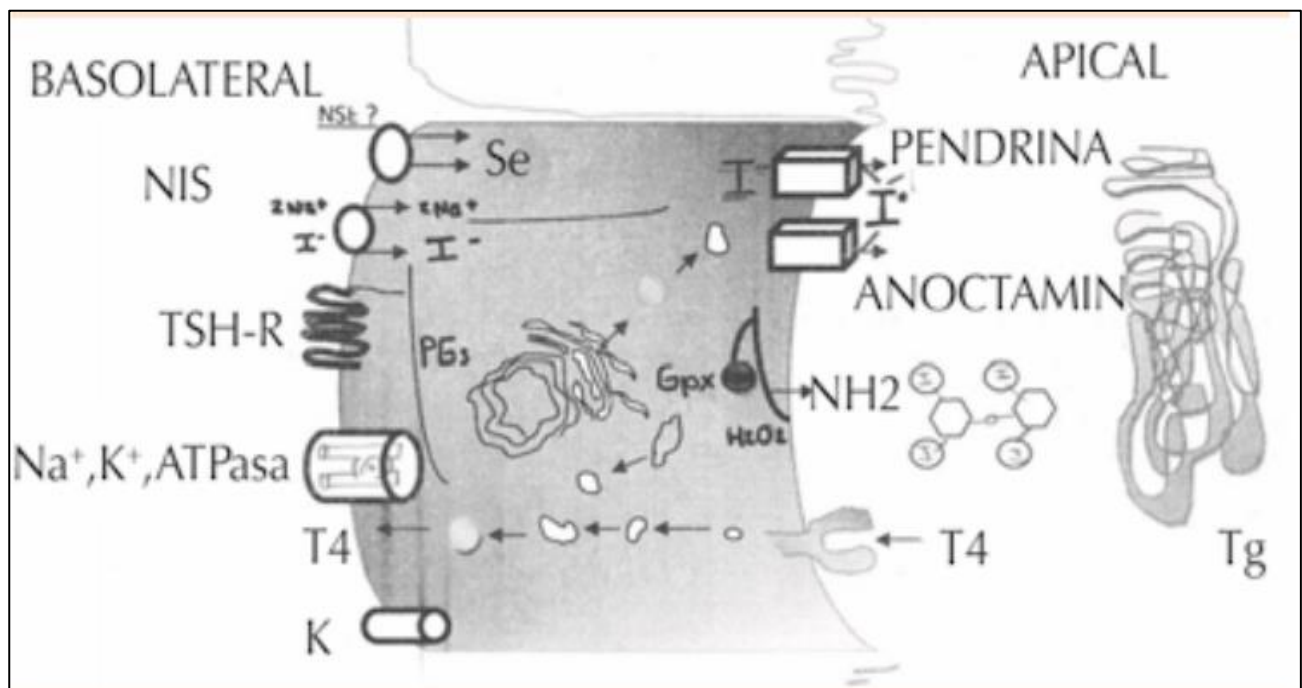


Figura 2.- Célula Tiroidea. Recuperado de (García-García, 2016)

1.1.5 Estado de yodo

El yodo es un elemento imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas y por lo tanto el desarrollo neuronal fetal. (Niwattisaiwong et al., 2017). En el año 1917 Marine y Kimball demostraron que el bocio era causado por deficiencia de yodo, pero los casos de deficiencia podrían prevenirse con suplementos de yodo (Marine & Kimball, 1917). Posteriormente en la década de 1920 Estados Unidos inició profilaxis del bocio mediante la yodación de la sal. Durante la década de 1980 se informó la primera estimación mundial de la prevalencia de yodo a cargo de la OMS. Aproximadamente entre 20 y 60% de la población padecía deficiencia de yodo (Zimmermann, 2009).

Existen diferentes consecuencias de la deficiencia de yodo, el efecto más visible es el bocio y la más grave es el deterioro cognitivo. En el año de 1983 Hetzel usa por primera vez el término Trastornos por deficiencia de yodo por sus siglas en inglés (IDD). Este término propone reemplazar el término bocio. Los IDD reúnen un espectro de condiciones para la deficiencia de yodo que pudieron afectar a alrededor de 1.500 millones de personas en el mundo (Hetzel, 1983).

Los programas para disminuir la insuficiencia de yodo tienen repercusiones de salud, económicas y políticas. La intervención más efectiva y de bajo costo es la yodación universal de la sal (Zimmermann et al., 2008). Gracias a estas intervenciones en 1983 Hetzel afirmó: “la suplementación con yodo no solo eliminó nuevos casos de cretinismo, sino que también redujo la mortalidad infantil y mejoró la función cognitiva en el resto de la población”.

El yodo es un elemento que se dispone de forma amplia en el ambiente, pero de distribución desigual. El yodo se encuentra principalmente en los océanos debido a que en las regiones alejadas de las costas las lluvias erosionan el yodo del suelo (Niwattisaiwong et al., 2017). Por lo tanto, de manera clásica las regiones con deficiencia de yodo son regiones montañosas y de inundaciones, sin embargo, también se ha encontrado en poblaciones costeras (Zimmermann, 2009). En los

Estados Unidos las principales fuentes de yodo son productos lácteos, debido a la limpieza de las ubres del ganado con yodóforos; y la sal yodada (Andersson et al., 2012). Los alimentos marinos contienen una concentración mayor de yodo que otros alimentos, pero se consumen menos en la unión americana (Niwattisaiwong et al., 2017).

De acuerdo a la Unicef en 2012 “El consumo de sal yodada ha aumentado de menos del 20% en 1990 a más del 70%” de los hogares en todo el mundo”. Sin embargo, muchos países carecen de programas de suplementación con yodo (Zimmermann, 2009). A nivel nacional nuestro país es reconocido como un país con suficiencia de yodo de acuerdo a la Global scorecard of iodine nutrition in 2020 tanto en población general y mujeres embarazadas Figura 3 y Figura 4.

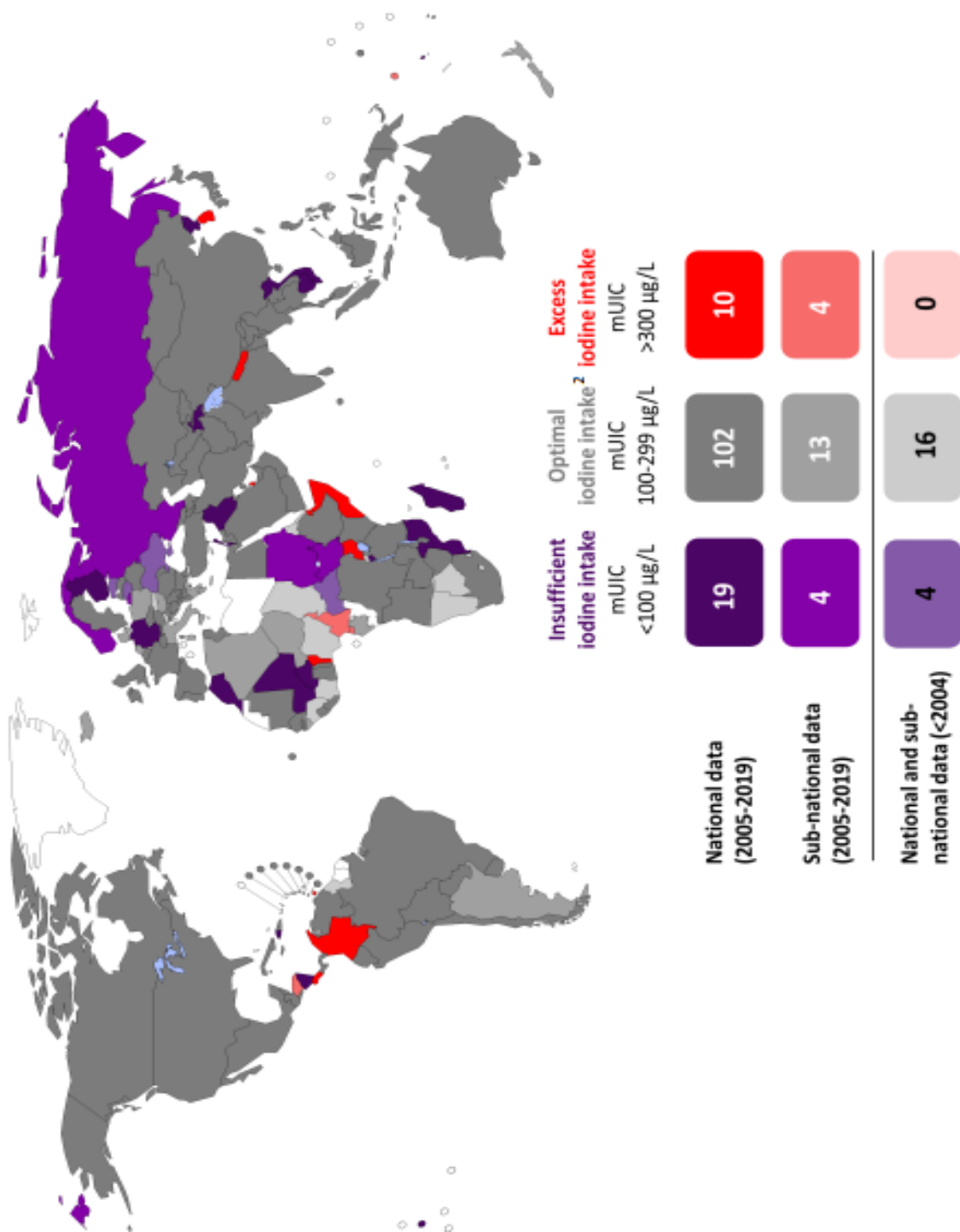


Figura 4.- The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2017 in pregnant-women. IGN: Obtenido de: (IGN: Zurich, Switzerland. 2017).

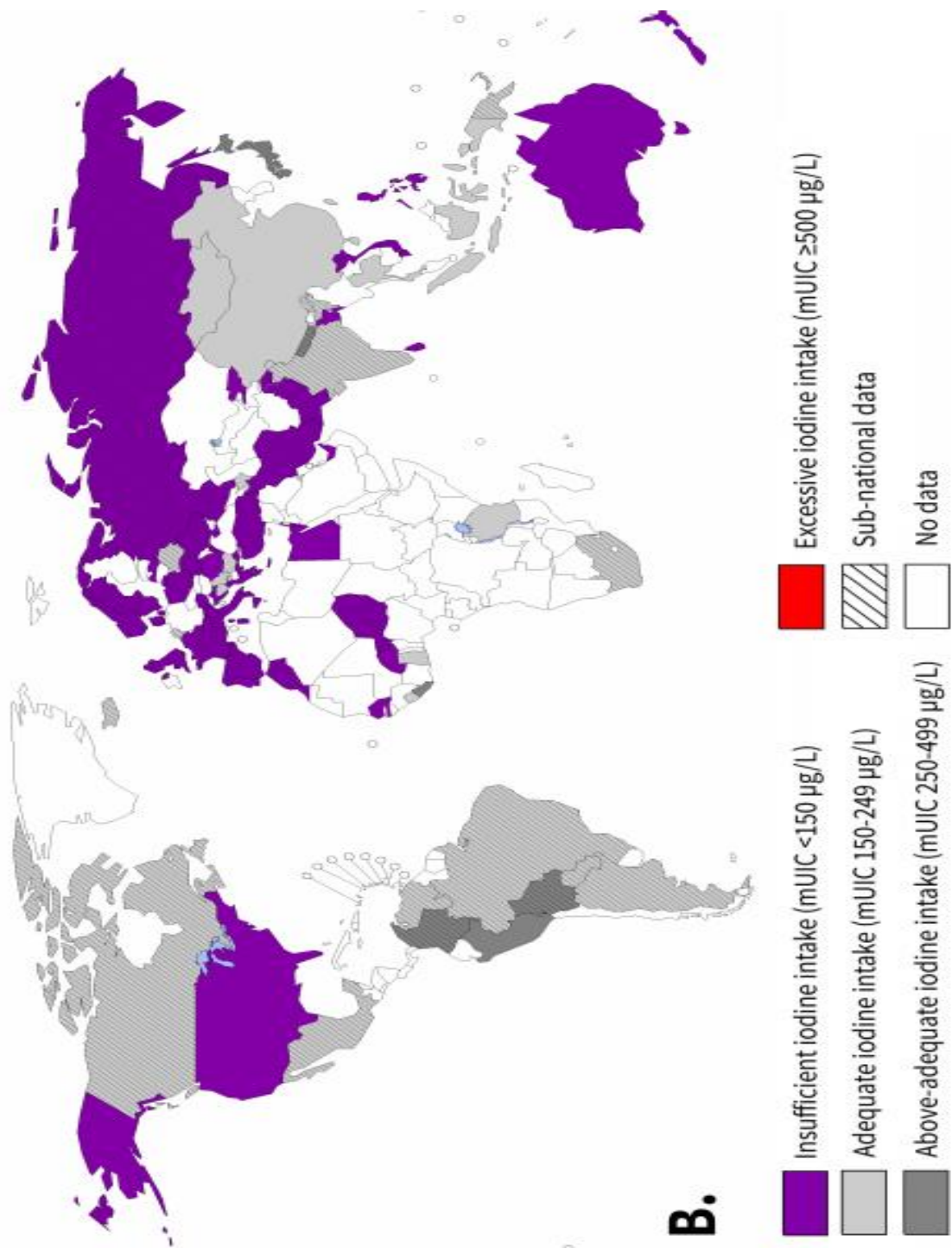


Figura 3.- The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2020 in the general population based on school-age children (SAC). IGN Obtenido de (IGN: Ottawa, Canada. 2020).

Se han realizado diversos estudios sobre el estado de yodo en diferentes regiones de México y en general han arrojado resultados similares con la suficiencia de yodo a nivel nacional excepto en regiones particulares Tabla 1 (Flores-Rebollar et al, 2015; Flores-Rebollar, et al 2014).

| Urinary Iodine | This study N=2 | Tarahumar | ThyroMobil | ENN | Pregnant Women |
|------------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------|---|--------------------|
| | | a (6) children 2003 N=100 | 1999 N=1150 | 1999(4) Non- Pregnant Women (12-49yrs) N=598 | (20) 2011 N=294 |
| Median | 221.0 | 122.5 | 176.0 | 281.0 | 260 |
| Insufficient (<99) | 12.7% | 38.0% | 4.3% | 7.9% | 28.0% |
| Adequate (100-199) | 30.4% | 48% | 65.2% | ND | - |
| More than adequate (200-299) | 25.5% | 14.0% | 26.1% | ND | - |
| Excessive (>300) | 31.4% | - | 4.3% | ND | - |

Tabla 1.- Estratificación de la ingesta de yodo en la dieta según la mediana de yodo urinario. Recuperado de (Flores-Rebollar et al., 2015).

En diversos estudios realizados en diferentes poblaciones, se demuestra una deficiencia de yodo en mujeres embarazadas que pueden llegar a presentar problemas clínicos Tabla 2 (Estandarte Ortiz, 2017).

El mejor marcador para evaluar la ingesta de yodo en las poblaciones es la concentración de yodo urinario de acuerdo a la OMS, UNICEF y el Consejo

internacional para el control de la deficiencia de yodo. De manera general las mediciones de este biomarcador se aplican a niños debido a la facilidad de aplicar el test en las escuelas y su estado de yodo es representativo de la edad adulta, sin embargo, no es representativa de mujeres embarazadas (World Health Organization, 2007). La yodación de la sal es una estrategia eficaz segura y económica para complementar el yodo de la dieta en la mayor parte del mundo (Zimmermann, 2009). La OMS ha establecido la ingesta recomendada de nutrientes para yodo ver Tabla 3 y 4.

| Autores | Año de Evaluación | Estado | Participantes (n) | % Deficiencia de Yodo |
|------------------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------------------|
| Martínez-Salgado et al. 2002 | 2001 | Hidalgo | 300 | 31 |
| García-Solís et al. 2011 | 2011 | Querétaro | 294 | 28 |
| Vidal et al. 2013 | 2013 | Veracruz | 212 | 31.6 |

Tabla 2.- Porcentaje de mujeres gestantes con deficiencia de yodo en México Recuperado de (Estandarte Ortiz, 2017).

| | Grupo de edad | Ventajas | Desventajas | Aplicación |
|---|---|--|--|---|
| Yodo urinario mediano concentración ($\mu\text{g} / \text{L}$) | Niños en edad escolar (6-12 años) y mujeres embarazadas | <ul style="list-style-type: none"> Las muestras de orina puntuales son fáciles de obtener Costo relativamente bajo Control de calidad externo programa en su lugar | <ul style="list-style-type: none"> No es útil para la evaluación individual Evalúa la ingesta de yodo solo durante los últimos días Se necesita una gran cantidad de muestras para permitir grado variable de hidratación en los participantes | Ver Tabla 3. |
| Prevalencia del bocio medido por palpación (%) | Niños en edad escolar | <ul style="list-style-type: none"> Prueba de detección sencilla y rápida No necesita equipo especializado | <ul style="list-style-type: none"> La especificidad y la sensibilidad son bajas debido a la alta variación interobservador Responde sólo lentamente a los cambios en la ingesta de yodo | Alcance de la deficiencia de yodo por prevalencia del bocio: Ninguno: 0-4 · 9% Leve: 5-19 · 9% Moderado: 20-29 · 9% Grave: $\geq 30\%$ |
| Prevalencia del bocio medido por ultrasonido (%) | Niños en edad escolar | <ul style="list-style-type: none"> Más precisos que la palpación Valores de referencia establecidos en función de edad, sexo, y área de superficie corporal | <ul style="list-style-type: none"> Necesita electricidad y equipos costosos El operador necesita una formación especial Responde sólo lentamente a los cambios en la ingesta de yodo | Alcance de la deficiencia de yodo por prevalencia del bocio: Ninguno: 0-4 · 9% Leve: 5-19 · 9% Moderado: 20-29 · 9% Grave: $\geq 30\%$ |
| Concentraciones de TSH del nacimiento (mU / L) | Recién nacidos | <ul style="list-style-type: none"> Mide la función tiroidea en un período particularmente susceptible Bajos costos si existe un programa de detección de recién nacidos La recogida por talón y el almacenamiento en papel filtro es sencillo | <ul style="list-style-type: none"> No es útil si se utilizan antisépticos de yodo durante entrega Necesita un ensayo sensible y estandarizado Debe tomarse al menos 48 h después del nacimiento para evitar medir el aumento fisiológico de TSH del recién nacido | Una frecuencia de <3% de TSH valores de concentración > 5 mU / L muestra suficiencia de yodo en un población (cuando las muestras recolectadas > 48 h después |
| Suero o sangre seca manchada tiroglobulina ($\mu\text{g} / \text{L}$) | Niños en edad escolar | <ul style="list-style-type: none"> Se recogen mediante un dedo y se guardan en papel de filtro. sencillo Rango de referencia internacional disponible Mide la mejora de la función tiroidea semanas a meses después de la reposición de yodo | <ul style="list-style-type: none"> Inmunoensayo caro El material de referencia estándar está disponible, pero es amplia la variación interensayo | El intervalo de referencia en niños con insuficiencia de yodo es de 4 a 40 $\mu\text{g} / \text{L}$ |

Tabla 3.- Indicadores del estado del yodo en las poblaciones de acuerdo a la OMS. Recuperado de (World Health Organization, 2007).

| Niños y Adultos | | |
|---------------------|------------------|--|
| <20 µg/L | Insuficiente | <ul style="list-style-type: none"> ● Deficiencia Severa ● Deficiencia Moderada ● Deficiencia Leve ● Óptimo ● Riesgo de inducido por yodo hipertiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune |
| 20–49 µg/L | Insuficiente | |
| 50–99 µg/L | Insuficiente | |
| 100–299 µg/L | Adecuado | |
| ≥300 µg/L | Excesivo | |
| Mujeres Embarazadas | | |
| <150 µg/L | Insuficiente | |
| 150–249 µg/L | Adecuado | |
| 250–499 µg/L | Más que adecuado | |
| ≥500 µg/L | Excesivo | |
| Lactancia | | |
| <100 µg/L | Insuficiente | |
| ≥100 µg/L | Adecuado | |

Tabla 4.- Criterios epidemiológicos para la evaluación de la nutrición con yodo en poblaciones basadas en la mediana de las concentraciones de yodo en orina Recuperado de (World Health Organization, 2007).

La yodación de la sal es una estrategia eficaz segura y económica para complementar el yodo de la dieta en la mayor parte del mundo (Zimmermann, 2009). La OMS ha establecido la ingesta recomendada de nutrientes para yodo ver Tabla 5.

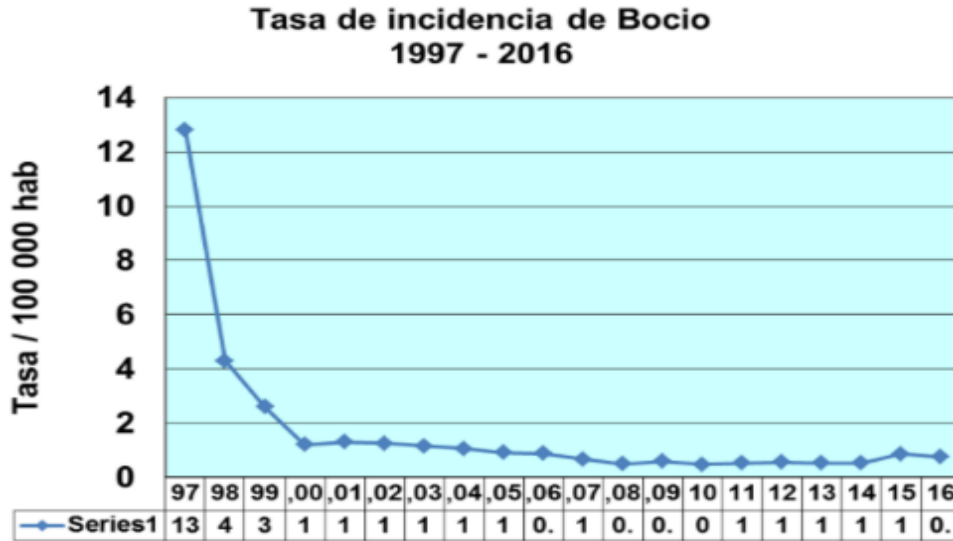
| Etapa de la vida | Cantidad recomendada por día |
|---------------------------------|------------------------------|
| Niños 0–5 años | 90 µg |
| Niños 6–12 años | 120 µg |
| Adultos y adolescentes >12 años | 150 µg |
| Embarazo | 250 µg |
| Lactancia | 250 µg |

Tabla 5.- Recomendaciones de Ingesta de yodo por edad y por etapa según la OMS. Recuperado de (World Health Organization, 2007).

Nuestro país adquirió el compromiso de eliminar los trastornos por deficiencia de yodo en la primera parte de la década de los años 90. Después de la cumbre mundial en favor de la infancia el tema fue nuevamente relevante (Martínez-Salgado et al., 2002). Sin embargo, desde 1963 México tuvo el compromiso de disminuir en un 80% la prevalencia de yodo al agregar yodo a la sal comercial (Aranda Villamayor, 1964). En el año de 1993 la OMS y la UNICEF emitieron la recomendación de la yodación universal de la sal, como una medida para prevenir la deficiencia de yodo (World Health Organization, 2007).

En el año de 1995 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM-040-SSA1-1993: Especificaciones sanitarias de la sal yodada y sal yodada fluorada. Esta norma establece las especificaciones sanitarias que debe cumplir la sal destinada para el consumo del ser humano y para el consumo animal. Esta norma se establece como sal yodada al producto constituido por cloruro de sodio complementado de 30 ± 10 mg/kg de ion yodo.

De acuerdo a los programas de seguimiento de la sal yodada de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios han dado como resultado que más del 90% de la sal distribuida en el país contenga al menos 15 mg/kg, nivel recomendado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como mínimo para prevenir el bocio en la población y en 2017 solo el 69% cumplía con el contenido de yodo de acuerdo a la NOM 20-40mg/kg. Gracias a estos resultados obtenidos por estas acciones por más de una década la tasa de bocio endémico se mantiene por debajo de 1.5 por cada 100 mil habitantes y en los últimos años se ha mantenido aun por menos de esa cifra (Sal Yodada Fluorada | Comisión Federal Para La Protección Contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | Gob.Mx, n.d.).



Gráfica 1.- Tasa de incidencia de Bocio. Gráfica Recuperada de [https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/sal-yodada-fluorurada.\(2017\)](https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/sal-yodada-fluorurada.(2017))

1.2. Antecedentes Específicos

1.2.1 Tiroiditis de Hashimoto

La Tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad de la glándula tiroidea, se caracteriza por infiltración de linfocitos, aunque pueden existir otro tipo de células, como macrófagos; estos linfocitos, se organizan en folículos, sin embargo, existen diferencias anatomopatológicas y clínicas dependiendo de cada subtipo (Caturegli et al., 2013).

Los linfocitos entran en contacto con los tirocitos, por lo que se sospecha que son mediadores de la destrucción de estas células causando fibrosis, causando que la consistencia de la glándula tiroidea cambie de consistencia a una consistencia firme. En algunas ocasiones los tirocitos aumentan su tamaño y pasan a llamarse células de Hürthle (Caturegli et al., 2014). La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad con un trasfondo inmunológico, desencadenado por factores genéticos y ambientales. Se ha estimado la incidencia anual de hipotiroidismo espontáneo de 3-5 por 1000 en mujeres y 0,6 por 1000 en hombres de acuerdo al seguimiento del estudio Whickman, estudio tradicional de la Gran Bretaña realizado en los años 70s, este

estudio fue el único por mucho tiempo, que aportó datos de prevalencia acerca de hipotiroidismo. (Vanderpump et al., 1995). La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) del año 1988 a 1994 encontró hipotiroidismo en el 4,6 % de la población estadounidense (0,3 % clínico y 4,3 % subclínico) e hipertiroidismo en el 1,3 % (0,5 % clínico y 0,7 % subclínico) (Hollowell et al., 2002). Existen diferentes conclusiones a los que se ha llegado gracias a diversos estudios epidemiológicos. La tiroiditis de Hashimoto se observa con más frecuencia en mujeres que en hombres, la incidencia es mayor en poblaciones con suficiencia de yodo aumenta con la edad y paradójicamente el tabaquismo parece tener un efecto protector (Ragusa et al., 2019; Tomer, 2010).

Los signos y síntomas de la tiroiditis de Hashimoto los podemos dividir en síntomas locales y sistémicos. Los primeros son originados por la compresión mecánica de diversas estructuras, ocasionando disnea, disfagia o disfonía. (Ralli et al., 2020) Los síntomas sistémicos son originados por la disminución de las hormonas tiroideas debido al hipotiroidismo primario que afectan a diversos órganos y sistemas. La deficiencia de dichas hormonas ocasiona disminución de la actividad metabólica, la acumulación de glucosaminoglicanos y el aumento de la síntesis de ácido hialurónico pueden explicar los signos y síntomas en pacientes con hipotiroidismo que esta resumidos en la figura 5 (Almandoz and Gharib 2012).

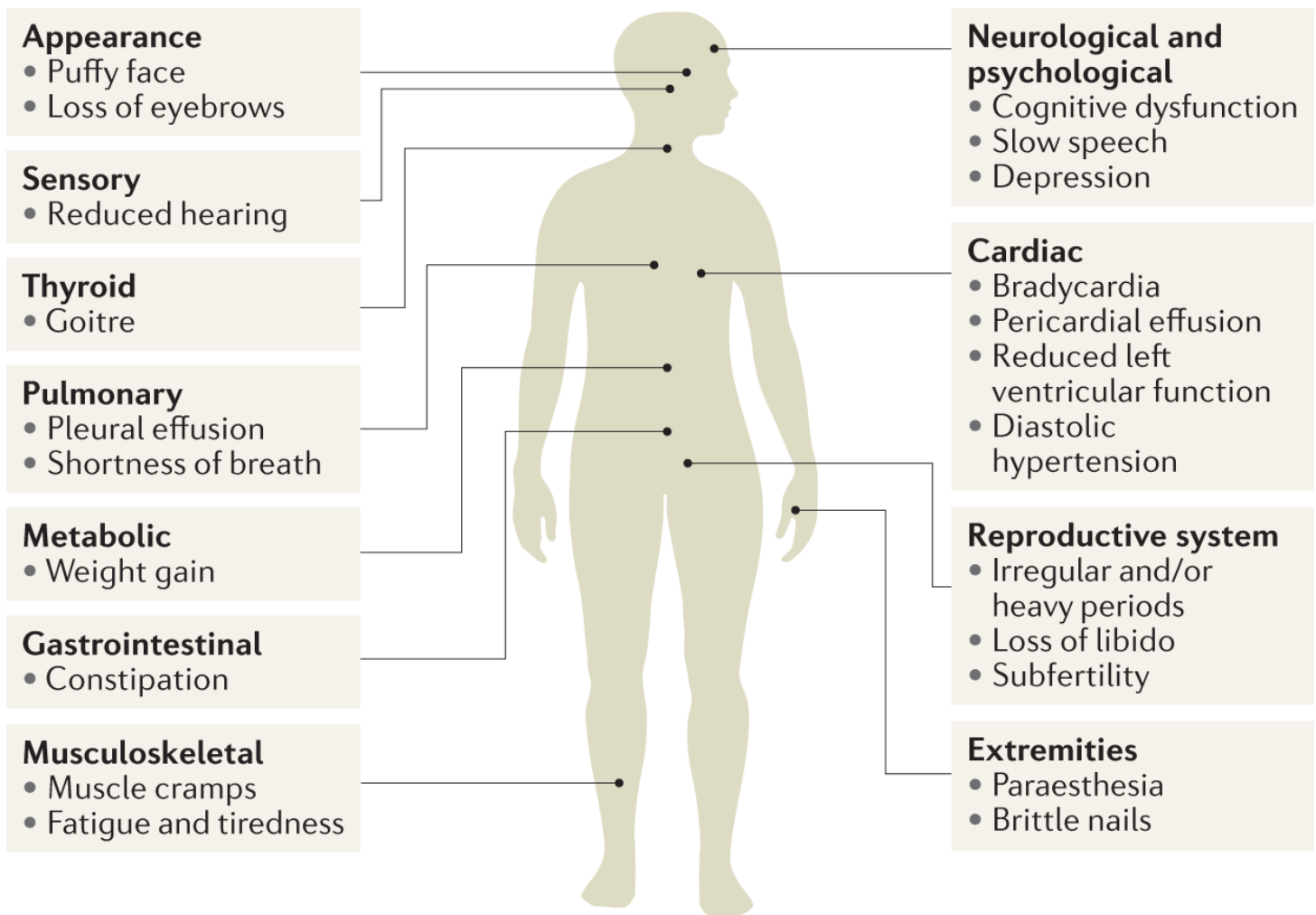


Figura 5.- Resumen de los principales signos y síntomas del hipotiroidismo. Recuperado de (Almandoz and Gharib 2012).

Los signos y síntomas de la hipofunción tiroidea, al principio son insidiosos y en muchas ocasiones pueden pasar desapercibidos, ningún signo o síntoma individual puede ser confiable para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo, tal como lo demuestra el estudio de casos y controles realizado por Carlé y colaboradores en 2014 participaron 140 pacientes con enfermedad tiroidea y 560 individuos libres de la enfermedad; Se reportó un 81% de casos que declararon cansancio siendo este el principal síntoma asociado con enfermedad tiroidea, sin embargo, por sí mismo no es capaz de establecer el diagnóstico de hipotiroidismo debido a que el 41% de los pacientes sin enfermedad reportaron cansancio (Carlé et al., 2014).

Existen diferentes casos especiales como los niños y las mujeres embarazadas cuyos signos y síntomas son difíciles de detectar y relacionar con deficiencia de la hormona tiroidea. En los niños muy pequeños, o en aquellos que tienen deficiencia de yodo desde la vida fetal, pueden desarrollar retraso grave tanto físico como mental, y la complicación más grave en esta edad es el cretinismo (Batistuzzo and Ribeiro 2020).

1.2.2 El coma mixedematoso

El coma mixedematoso es la expresión de hipotiroidismo más peligrosa pues tiene un alto índice de mortalidad, el coma mixedematoso puede desencadenarse debido a un evento primario, como neumonía, sepsis, accidente cerebrovascular, etc. Por lo que la sospecha diagnóstica es muy difícil debido a que el factor desencadenante se presenta en sujetos eutiroideos (Wartofsky, 2006). Se presenta principalmente en mujeres mayores y pueden presentar, hipoxia, hiponatremia, hipotermia, íleo, etc. El diagnóstico se confirma mediante una prueba de TSH, una vez que se confirma el diagnóstico se inicia inmediatamente el reemplazo de la hormona tiroidea y medidas de soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos (Wartofsky, 2006).

1.2.3 Tabaquismo y enfermedad tiroidea

Existen diferentes estudios donde se ha observado una disminución de TSH y aumento de las hormonas tiroideas (T4 y T3) en individuos fumadores (Leko et al., 2021). Incluso se ha demostrado la relación dosis-respuesta del tabaquismo y el nivel de TSH. En un estudio de cohorte realizado por Kim et al publicado en el año 2019 recopiló un conjunto de datos de la sexta Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea en 2014 y 2015 con más de 4000 participantes. Busco la relación dosis-respuesta entre la hormona tiroidea (T4 libre, TSH y TPO Ab) y los niveles de nicotina urinaria. Dicho estudio encontró una relación negativa entre los niveles de nicotina urinaria y los niveles de TSH. (Kim et al., 2019). Existen diferentes teorías que tratan de explicar este fenómeno, el tabaco contiene miles de sustancias que podrían provocar este efecto, sin embargo, el tiocianato se ha

planteado como la principal sustancia al aumentar la cantidad de T4 libre, y disminuir TSH (Langer 1971).

1.2.4 Disruptores Endocrinos

Actualmente las actividades para tratar la deficiencia de yodo han tenido efectos positivos al disminuir las patologías tiroideas por deficiencia de yodo. En áreas donde la deficiencia de yodo no es un problema los problemas autoinmunes son la principal etiología de enfermedades tiroideas. Sin embargo, está surgiendo una nueva etiología que afecta el sistema endocrino, en sus diferentes niveles. Los disruptores endocrinos son sustancias exógenas naturales o artificiales que afectan los niveles de hormonas tiroideas. La OMS los define como "una sustancia o mezcla exógena que altera la(s) función(es) del sistema endocrino y, en consecuencia, causa efectos adversos en un organismo intacto, o su descendencia, o (sub)poblaciones" (Solecki et al., 2017).

Diferentes estudios han relacionado el aumento en los metabolitos en el organismo con la alteración de las hormonas tiroideas. Como lo demostró Meeker y colaboradores al demostrar una relación entre los metabolitos urinarios de ftalatos o bisfenol A y su relación con el aumento de TSH y disminución de las hormonas tiroideas. En una población de 1346 adultos y 329 adolescentes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 2007-2008 (Meeker & Ferguson, 2011). Diferentes patologías del neurodesarrollo han aumentado su incidencia en los últimos años, incluyendo padecimientos como TDAH, trastorno bipolar y esquizofrenia la neurotoxicidad de los disruptores hormonales podrían estar relacionados con estas patologías (Henrichs et al., 2010a). Aunque se necesitan más estudios para lograr determinar otros factores de riesgo.

EFFECTS OF MATERNAL EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS

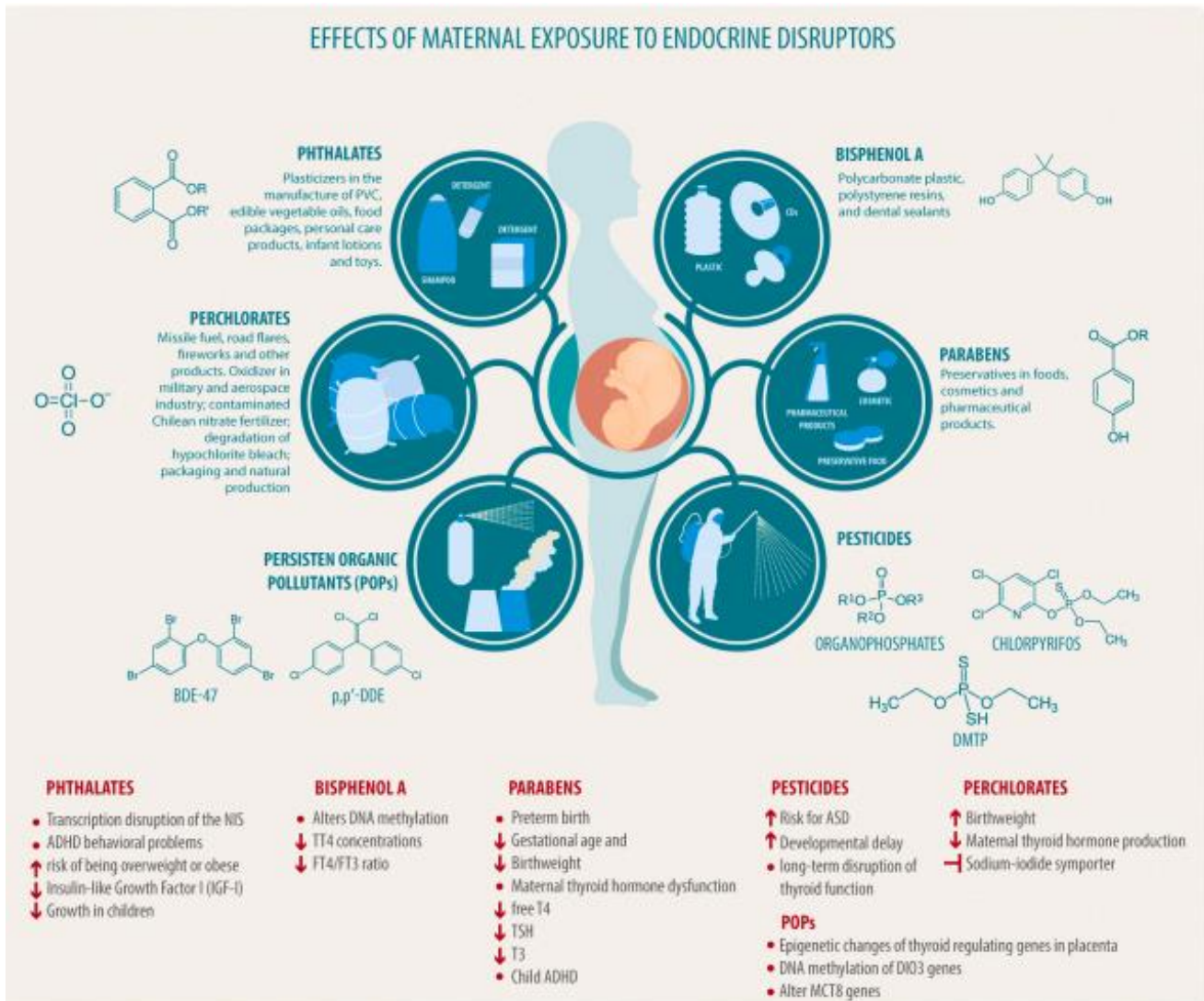


Figura 6.- Los efectos de la exposición de los disruptores endocrinos. Recuperado de (Meeker and Ferguson 2011).

1.3 Función tiroidea normal durante el embarazo

El embarazo es una condición donde diferentes eventos independientes actúan de forma sinérgica o antagónica para actuar en el metabolismo de la glándula tiroidea (Glinoe, 1997; Yalamanchi & Cooper, 2015). Estos procesos solo se garantizan cuando existe un estado de yodo suficiente y la ausencia de procesos tiroideos. En mujeres con suficiente yodo, las hormonas tiroideas cambian a lo largo del embarazo, mientras que después del primer trimestre T4 permanece estable (Soldin et al., 2004).

En condiciones del embarazo el aumento estrogénico aumenta los niveles de TBG. La TBG es la principal proteína que transporta hormonas tiroideas como resultado la T4 libre circulante es menor (Glinoe, 1997). Sumado al proceso anterior durante el embarazo las unidades de carbohidratos de TBG se agregan residuos terminales de ácido siálico como lo demostraron Refetoff y colaboradores. Como resultado se disminuye la velocidad de eliminación de TBG del organismo (Alemu et al., 2016; Stagnaro-Green & Glinoe, 2004). Los niveles elevados de TBG conducen a una reducción de T4, lo que resulta en un aumento de TSH secretada por la hipófisis lo que estimula la glándula tiroidea para el aumento de la producción de hormonas tiroideas (Alemu et al., 2016).

Durante las primeras etapas del embarazo se produce un aumento de las concentraciones de hormona gonadotropina coriónica humana (HGCH). La HGCH es similar estructuralmente a la TSH por lo que estimula la secreción de T4L y en segundo lugar disminución de TSH (Martínez et al., 2018). Estos diferentes procesos y una coordinación delicada del eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroidea permiten un estado eutiroideo. Todos estos cambios son resumidos en la Tabla 6.

| Cambio fisiológico | Efecto sobre la tiroides Resultados de la prueba de funcionamiento | Impacto en la interpretación de la tiroides Pruebas de funcionamiento |
|--|---|--|
| Aumento de Globulina transportadora de tiroxina | Aumento de T3 y T4 | Los niveles totales de hormona tiroidea pueden ser engañosos; necesita depender de la tiroides libre |
| Aumento de la Secreción de gonadotropina coriónica humana | Aumento de T4I y disminución de TSH | Los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana pueden provocar tirotoxicosis gestacional. Por lo general, esto sólo requiere tratamiento sintomático, pero debe distinguirse de la enfermedad tiroidea patológica. Respuesta posiblemente alterada en mujeres positivas a anticuerpos TPO. |
| Aumento de la excreción de yodo | Disminución de la producción de hormona tiroidea en áreas con deficiencia de yodo | Debe ser consciente de la deficiencia de yodo y garantizar una ingesta óptima idealmente |
| Aumento de Volumen plasmático | Aumento T3 y T4 | |
| Aumento de la actividad de la 5-desyodasa tipo 3 (desyodación del anillo interno) de la placenta | Aumento de la degradación de T3 y T4 libre | Puede explicar en parte el aumento de la tiroides. demanda en el embarazo. |
| Agrandamiento de la tiroides (en algunas mujeres) | Los bocios pequeños son comunes en el embarazo, pero pueden ser un signo de función tiroidea baja, por lo que amerita una prueba de función tiroidea. | |

Tabla 6.- Cambios fisiológicos que influyen en la función tiroidea durante el embarazo. Recuperado de (Taylor & Lazarus, 2019)

1.3.1 Manifestaciones Clínicas del hipotiroidismo en el embarazo

Los signos y síntomas del hipotiroidismo son muy similares al estado fisiológico del embarazo (ACOG., 2020). Los síntomas más frecuentes del hipotiroidismo durante el embarazo son: fatiga fácil, disnea de esfuerzo, aumento de peso y estreñimiento, mientras que los signos más comunes fueron piel áspera y seca (Galia et al. 2010; ACOG., 2020).

En 2017 Nazapour et al validaron el test clínico de Billewicz para la detección de pacientes en riesgo de hipotiroidismo materno, en pacientes de Teherán Irán se observó que el reflejo del tobillo retardado, la fatiga, la debilidad, la somnolencia, la pereza, la frecuencia del pulso <75 / min, el estreñimiento y la intolerancia al frío eran los signos y síntomas más comunes del hipotiroidismo materno (Nazarpour et al., 2018).

1.3.2 Hallazgos de Laboratorio

De acuerdo a la Asociación Americana de Tiroides El hipotiroidismo en el embarazo se define como “la hormona estimulante de la tiroides (TSH) elevada por encima del límite normal del rango de referencia específico del embarazo” esto es debido a que la TSH es el indicador más sensible del funcionamiento tiroideo (Yalamanchi & Cooper, 2015).

De acuerdo a la ATA 2017 Se deben usar rangos de referencia específicos por trimestre basados en la población para la TSH sérica definida por la evaluación de la población para el diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo. Durante la búsqueda de literatura solo se encontró un estudio realizado en México por Quinn y colaboradores en mujeres embarazadas de la Ciudad de Mérida en Yucatán con resultados de 3.46 miliunidades/L, 4.22 miliunidades/L y 4.53 miliunidades/L como límite superior durante el primer trimestre, segundo y tercer trimestre respectivamente (Quinn et al., 2014). El autor reconoce que su estudio tiene ciertas debilidades como el hecho de no medir yodo urinario para descartar ingesta

inadecuada de yodo. Para limitar las TSH de referencia debe incluir mujeres embarazadas sin enfermedad tiroidea, ingesta adecuada de yodo y estado negativo de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (Alexander et al., 2017).

Sin embargo, por recomendación de la ATA si los rangos de referencia específicos de la población no están disponibles, se puede utilizar un límite de referencia superior de aproximadamente 4 miliunidades / L. Correspondiente a una reducción de aproximadamente 0,5 miliunidades / L del límite superior de referencia de TSH población general. Ver Tabla 7.

| Organización | TSH |
|----------------------------------|---|
| Asociación Americana de Tiroides | <4 miliunidades / L en caso de no contar con referencias internas |
| Sociedad endocrina | <ul style="list-style-type: none"> • Primer trimestre <2,5 miliunidades / L • Segundo trimestre <3 miliunidades / L • Tercer trimestre <3 miliunidades / L |
| Asociación Europea de Tiroides | <ul style="list-style-type: none"> • Primer trimestre <2,5 miliunidades / L • Segundo trimestre <3 miliunidades / L • Tercer trimestre <3,5 miliunidades / L |
| Quinn et al 2014 Mérida Yucatán | <ul style="list-style-type: none"> • Primer trimestre <3.46 miliunidades / L • Segundo trimestre <4.22 miliunidades / L • Tercer trimestre <4.53 miliunidades / L |

Tabla 7 Límites superiores de referencia de TSH Recuperado y adaptado de: (DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -, Enfermedad tiroidea en el embarazo; [actualizado el 30 de noviembre de 2018.]

1.3.3 Medición de T4 Libre

Los sueros de mujeres embarazadas se caracterizan por concentraciones más altas de TBG y ácidos grasos no esterificados y por concentraciones más bajas de albúmina en comparación con los sueros de mujeres no embarazadas. Debido a que los intervalos de referencia de T4L en el embarazo varían ampliamente entre los métodos, la interpretación de los valores de T4L requiere rangos específicos del método y del trimestre. Por lo tanto, los laboratorios adoptan habitualmente los rangos de embarazo proporcionados por los fabricantes de prueba.

1.3.4 Anticuerpos Anti peroxidasa y Anti tiroglobulina

La presencia de anticuerpos de peroxidasa tiroidea (TPO) durante el embarazo se ha postulado como un factor de riesgo para aborto espontáneo y parto prematuro por lo tanto existe una relación entre la autoinmunidad tiroidea y la pérdida del embarazo, lo que no parecen estar directamente asociados con el título de anticuerpos o con disfunción tiroidea evidente (Stagnaro-Green & Glinoe, 2004). La prevalencia de anticuerpos tiroideos varía de 6 a 20%, y aumenta a 17-33% en una población que ha sufrido abortos espontáneos, pérdidas fetales o partos prematuros (Fernández Martínez et al., 2018; Negro et al., 2007).

Aunque el mecanismo por el cual los anticuerpos alteran la función tiroidea durante el embarazo no se conoce con precisión, podría deberse a una menor capacidad de la glándula tiroidea para adaptarse a la mayor demanda de síntesis de hormona tiroidea durante el embarazo (Fernández Martínez et al., 2018). Sin embargo, aún no se ha dilucidado por completo la fisiopatología detrás de este problema; debido al riesgo de elevación de TSH, se debe realizar una mayor vigilancia de las mujeres positivas para Ac tiroideos eutiroideos. Por lo tanto, si aún no se conoce, se debe evaluar el estado de los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPOAb) en mujeres embarazadas con TSH > 2,5 miliunidades (Alexander et al., 2017).

1.3.5 Diagnóstico

El hipotiroidismo se puede dividir en hipotiroidismo manifiesto o hipotiroidismo subclínico ambos con elevación de TSH, pero con diferencia de T4L.

De acuerdo a los criterios de la ATA “El diagnóstico de hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo se basa en el hallazgo de una concentración sérica elevada de TSH”. Y el hipotiroidismo subclínico lo define como “una concentración elevada de TSH sérica específica del trimestre y una concentración normal de T4 libre si existe”.

1.3.6 Cribado

Actualmente las guías actuales no recomiendan la detección universal de rutina del hipotiroidismo en el embarazo, pues de acuerdo a las recomendaciones no hay suficiente evidencia para realizar cribado universal, incluso existen algunos estudios que niegan algún beneficio en el CI de la descendencia con el cribado universal (J. H. Lazarus et al., 2012) debido a que la detección y el tratamiento del hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia aislada han tenido resultados inconsistentes. La ATA en su guía más reciente recomienda una detección por factores de riesgo. Sin embargo, si se realiza una detección dirigida por factores de riesgo, existe la posibilidad de no diagnosticar a por lo menos un tercio de las mujeres hipotiroideas (Vaidya et al., 2007). La OMS establece una serie de principios para establecer si a una enfermedad se le debe realizar una detección o no, la existencia de un tratamiento eficaz del problema de salud, es quizás el criterio más importante de un cribado (Vila et al., 2012). El hipotiroidismo es una enfermedad que tiene un tratamiento inocuo, barato y eficaz, por lo que se podría considerar para una detección universal, por el momento aún no se cuenta con suficiente información a pesar de los múltiples estudios que están a favor de una detección universal.

Factores de riesgo

1. Antecedentes de hipotiroidismo/hipertiroidismo o síntomas/signos actuales de disfunción tiroidea
2. Positividad conocida para anticuerpos tiroideos o presencia de bocio
3. Antecedentes de radiación en la cabeza o el cuello o cirugía tiroidea previa
4. Edad >30 años
5. Diabetes tipo 1 u otros trastornos autoinmunes
6. Antecedentes de pérdida de embarazo, parto prematuro o infertilidad
7. Múltiples embarazos previos (≥ 2)
8. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea
9. Obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
10. Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de contraste radiológico yodado
11. Residir en un área de insuficiencia de yodo moderada a severa conocida

Tabla 8.- Factores de riesgo para realizar cribado de hipotiroidismo. La presencia de uno o más factores de riesgo es suficiente para realizar prueba de TSH. Recuperado de (Alexander et al., 2017)

1.3.7 Tratamiento

La ATA 2017 recomienda tratar el hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo. La levotiroxina es el tratamiento recomendado, no se recomienda preparaciones con T3 o tiroides desecada. De acuerdo a la ACOG en su guía 2020 recomienda la terapia de reemplazo de T4, comenzando con levotiroxina en dosis de 1 a 2 microgramos / kg al día o aproximadamente 100 microgramos al día. Se debe monitorear cada 4 semanas hasta la mitad de la gestación y al menos una vez después de las 30 semanas de gestación.

El objetivo de TSH recomendado por la ATA es menos de la mitad inferior del rango de referencia del trimestre (o $< 2,5$ miliunidades / L si no está disponible). La dosis de levotiroxina con enfermedad tiroidea se debe aumentar de 20 a 30% en el momento que se confirme el embarazo.

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico sigue en controversia sobre sus beneficios. Diversos estudios no han encontrado evidencia de beneficio de la terapia con levotiroxina sobre los resultados obstétricos, neonatales, del CI infantil o del

desarrollo neurológico (Yamamoto et al., 2018). Sin embargo, la ATA y otras sociedades recomiendan su tratamiento bajo ciertas condiciones ver Tabla 8.

| Nivel de TSH | TPOAb | Recomendación |
|--|----------|----------------------------|
| Mayor que el rango específico del embarazo | Positivo | Administrar terapia LT4 |
| Más de 10 miliunidades / L | Negativo | Administrar terapia LT4 |
| Entre 2,5 miliunidades / L y el límite superior del rango específico del embarazo | Positivo | Considere la terapia LT4 |
| Entre el límite superior del rango específico del embarazo y 10 miliunidades / L | Negativo | Considere la terapia LT4 |
| Normal (o <4 miliunidades / L de referencia específica del embarazo no disponible) | Negativo | No administre terapia LT4) |

Tabla 9 Recomendaciones de la American Thyroid Association para el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico Obtenido de DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -, Enfermedad tiroidea en el embarazo; actualizado el 30 de noviembre de 2018

1.4. Principales consecuencias del hipotiroidismo materno

1.4.1 Preeclampsia

Diversos efectos adversos durante el embarazo pueden tener su origen en factores inmunológicos durante el embarazo. Existen diferentes investigaciones por que pueden demostrar cierta asociación entre autoanticuerpos y diversos efectos adversos incluso en mujeres con TSH normal (Negro et al., 2006).

Como el estudio realizado por Lijima y colaboradores en un estudio prospectivo con una población de 1179 mujeres embarazadas sanas a la cuales se les realizó un cribado de 7 anticuerpos. El 10% de esta población tuvo anticuerpos antitiroideos positivos, fue la prevalencia más alta de todos los anticuerpos medidos en el estudio. Los resultados arrojados demostraron un aumento de aborto espontaneo en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos en comparación con mujeres sin anticuerpos positivos o mujeres positivas a diferentes anticuerpos (Iijima et al., 1997). Resultados similares fueron encontrados en diferentes estudios (Bagis, Gokcel, and Saygili 2004).

Diferentes teorías han tratado de explicar la relación entre anticuerpos antitiroideos positivos y el aborto espontaneo, desde una enfermedad autoinmune generalizada hasta un empeoramiento de una enfermedad tiroidea leve debido al embarazo, además de la relación con otros factores como la edad materna (Roberto Negro et al. 2006). Durante mucho tiempo se ha discutido la necesidad de tratamiento a mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos. Debido a que esta población de mujeres eutiroideas tiende a tener una disminución de los niveles de T4 libre, lo que puede ocasionar complicaciones obstétricas y falta de desarrollo neurológico en la descendencia (Negro et al., 2006).

Aunque el mecanismo no está bien dilucidado, el aumento de anticuerpos antitiroideos disminuye la actividad de TSH y T4 libre, por lo tanto, hay un aumento de TSH durante el embarazo. Hasta el momento no existe suficiente información

para iniciar tratamiento con levotiroxina en mujeres embarazadas positivas para anticuerpos antitiroideos, por los que la ATA 2017 recomienda individualizar cada caso y mantener una vigilancia constante. Las pacientes con enfermedades tiroideas que mantienen un tratamiento adecuado antes y durante el embarazo pueden llevar su embarazo sin complicaciones incluso algunas pacientes con tratamiento inadecuado pueden tener embarazos sin complicaciones (Abalovich et al., 2004).

Muchas enfermedades autoinmunes se presentan en mujeres en edad fértil probablemente por la disminución de la vigilancia inmunológica. El embarazo es un estado de gran importancia para la inmunología debido a que es un aloinjerto. La inmunidad humoral y celular pueden verse alteradas por este proceso y propiciar ciertas complicaciones durante el embarazo (Jansson et al. 1984).

La preeclampsia y la hipertensión gestacional son patologías frecuentes, que causan una gran cantidad de complicaciones durante el embarazo incluyendo aumento de la mortalidad materna y fetal. La preeclampsia se caracteriza por un aumento de las tensiones arteriales sistémicas, que tienen un inicio después de las 20 semanas de gestación con presencia de proteinuria o no (ACOG 2020). Algunos factores de riesgo identificados fueron hipertensión crónica, diabetes, obesidad, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos etc. (Bartsch et al., 2016). Sin embargo, un gran porcentaje de pacientes presentan como factor de riesgo único la nuliparidad en ausencia de los ya descritos. No se sabe exactamente la razón de este suceso, sin embargo, se han planteado varias teorías y la más aceptada es la falta de exposición a los antígenos paternos.

Criterios de diagnóstico para la preeclampsia

Presión arterial

- Presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con presión arterial previamente normal
- Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más. (La hipertensión grave se puede confirmar en un intervalo corto (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna).

Y

proteínuria

- 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas (o esta cantidad extrapolada de una recolección cronometrada) o
- Proporción proteína/creatinina de 0.3 mg/dL o más o
- Lectura de tira reactiva de 2+ (usado solo si no hay otros métodos cuantitativos disponibles)

O en ausencia de proteinuria, hipertensión de inicio reciente con el inicio reciente de cualquiera de los siguientes:

- Trombocitopenia: Recuento de plaquetas inferior a $100\,000 \times 10^9 /L$
- Insuficiencia renal: concentraciones de creatinina sérica superiores a 1,1 mg/dl o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal
- Deterioro de la función hepática: concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas al doble de la concentración normal
- Edema pulmonar
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales

Tabla 10.- Criterios de diagnóstico para la preeclampsia. Recuperado de (ACOG 2020)

La preeclampsia es una patología multifactorial, aunque en el centro de esta patología se encuentra el tejido placentario. Una de las hipótesis, refiere que el tejido placentario en pacientes con preeclampsia puede tener hipoperfusión, este tejido isquémico libera sustancia a la circulación materna que provoca el aumento de las tensiones arteriales. Se han realizado diferentes experimentos en animales que han

observado aumento de las tensiones arteriales al provocar isquemia uteroplacentaria (Chaiworapongsa et al. 2014).

Esta hipoperfusión probablemente tiene su origen en la transformación de las arterias espirales. Los trofoblastos permiten el aumento del calibre de los vasos espirales, al destruir la media de las arterias, esto se logra de manera fisiológica en un embarazo normal. Sin embargo, cuando no se logra este cambio de las arterias, puede ser de manera total o parcial provoca una implantación inadecuada de la placenta (Chaiworapongsa et al., 2014). Aunque también se correlacionan diferentes factores genéticos, inmunológicos y ambientales para el desarrollo de la preeclampsia. La preeclampsia es un estado dependiente de la placenta por lo que al expulsar la placenta del útero las tensiones arteriales disminuyen en el momento o varias semanas postparto.

El enfoque del tratamiento de la preeclampsia depende de la clasificación de la preeclampsia si la paciente cuenta con datos de severidad o sin ellos ver cuadro 2. Para la preeclampsia sin datos de severidad el manejo expectante con vigilancia estrecha, es preferible hasta que el feto haya llegado al menos hasta las 37 semanas de gestación (ACOG 2020). A las pacientes con datos de severidad se recomienda un manejo expectante al menos hasta las 34 semanas de gestación de acuerdo a una revisión Cochrane del 2017. Sin embargo, se necesita más información para confirmar o refutar los resultados.

Preeclampsia con características graves

- Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia (a menos que la terapia antihipertensiva se inicie antes de este tiempo)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $100\,000 \times 10^9 /L$)
- Deterioro de la función hepática que no se explica por diagnósticos alternativos y según lo indicado por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (a más del doble del límite superior de concentraciones normales), o por dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o epigástrico que no responde a los medicamentos
- Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1,1 mg/dl o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal)
- Edema pulmonar
- Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos
- Alteraciones visuales

Tabla 11.- Criterios de preeclampsia con características graves. Recuperado de (ACOG 2020).

La preeclampsia parece aumentar el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo o posterior a él, parece haber una relación positiva entre la tirosina quinasa 1 un factor antiangiogénico y el aumento de TSH como lo observó Levin y colaboradores en 2009 en un estudio de casos y controles (Levine et al., 2009). Cabe destacar que los niveles de Anticuerpos antiperoxidasa se distribuyeron de manera similar en el grupo de caso y el de controles. Los niveles de las hormonas tiroideas, parecen dañar las células endoteliales aumentando el riesgo de eclampsia y preeclampsia (Zhou et al., 2014).

1.4.2 Deterioro cognitivo

Los niveles de levotiroxina y tirotropina y su relación con la disminución del coeficiente intelectual en la descendencia, se ha observado en diversos estudios. Uno de los principales fue el realizado por Haddow y colaboradores publicados en el año de 1999, se realizaron más de 15 pruebas para valorar el desarrollo cognitivo entre la descendencia de un grupo hijos de madre con hipotiroidismo en el embarazo y otro grupo de mujeres sanas. Promediando 4 puntos más bajos de coeficiente intelectual los hijos de madres hipotiroideas. Estos resultados demuestran que una detección oportuna puede mejorar considerablemente el coeficiente intelectual en niños en riesgo (Ames et al., 1999).

La TSH es necesaria para la adecuada migración del sistema nervioso central, se ha demostrado en experimentos con ratones, que son necesarios para el desarrollo del hipotálamo. Lo que sugiere que en el ser humano pueda tener un efecto similar (Harder et al., 2018). Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que no solo el hipotiroidismo manifiesto genera resultados adversos en la descendencia. Henrichs y colaboradores, realizaron un estudio de cohorte con más de 3000 mujeres y sus hijos, donde se observó que los niños con madres con presencia de niveles normales de TSH y disminución de T4L tienen mayor riesgo de sufrir afectación en el neurodesarrollo. Lo que pone nuevamente en el mapa la necesidad de desarrollar medidas para el tamizaje de patologías tiroideas durante el embarazo (Henrichs et al., 2010b).

1.5. Contexto sociocultural

Zapotitlán Salinas es un municipio localizado al sureste del estado de Puebla, ubicado al occidente de la ciudad de Tehuacán. El municipio cuenta con una superficie de 485 km²; la mayor parte de su territorio es caracterizado por sus suelos someros y pedregosos que dificultan actividades económicas como la agricultura y

la ganadería debido a la alcalinidad de su superficie. El clima semidesértico y la ausencia de lluvias durante una buena parte del año crean el ambiente adecuado para el desarrollo de la producción de sal que se obtiene de manera rudimentaria.

Las características del suelo se deben a los vestigios de diversos mares que atravesaban la región millones de años atrás. Por lo que el agua de los diferentes pozos de la región se caracteriza por la combinación de ciertos minerales que hacen que la sal obtenida sea única en el mundo. El agua de la región se encuentra en una cuenca endorreica es decir no cuenta con una salida directa al mar. Durante los meses de lluvia el agua arrastra consigo diversos minerales, y esta agua es captada por diversos pozos que tienen origen desde hace siglos y aún siguen utilizándose (Barrera & Bringas Alvarado, 2009).

Los registros históricos de la región revelan que la comunidad de Zapotitlán Salinas llegó a ser una comunidad muy importante para el comercio antes y después de la conquista del imperio español. La región de Zapotitlán estuvo bajo el control de la cultura Popoloca, cuyo asentamiento de las salineras en el cerro Cuthá permitió el desarrollo de la economía de la región y mantuvo en contacto el golfo de México con el estado de Oaxaca (Gámez, 2003).

Diversos productos son creados con el fin de poder establecer relaciones comerciales, sin embargo, productos como el pulque, el ónix, y la sal representan más que un simple producto debido a que conservan técnicas milenarias que son transmitidas por generaciones en pequeñas sociedades. Lo que genera que la técnica por sí sola representa una parte muy importante de la cultura de una región. Durante la época prehispánica el desarrollo de la producción de la sal se realizaba desde el sureste y centro del valle de Tehuacán hasta la región de Zapotitlán (Castellon Huerta. 2018).

Esta situación propicia que la región fuera muy importante para el imperio azteca pues los popolocas tributaban sal a sus opresores pues se utilizaba para actividades culinarias, religiosas, para la conservación de alimentos y con fines medicinales. Por

lo que se tiene registro de posibles conflictos entre pueblos vecinos debido al control de estas salineras (Castellon Huerta 2018).

Los estudios actuales revelan que la producción de la sal en este municipio tuvo un antes y un después de la conquista del Nuevo Mundo. Se han encontrado restos de fogones y múltiples restos de cerámica en una franja de 12 kilómetros que se cree eran los territorios que se dedicaban a la producción de sal. Estos hallazgos han llegado a plantear la hipótesis que la producción de sal se lograba mediante el hervir el agua concentrada de sales minerales llamada salmuera por muchas horas hasta permitir la evaporación del agua y la cristalización de la sal (Castellon Huerta, 2018). Este proceso necesitaba una gran cantidad de materia vegetal como combustible y la producción era mínima. Esta sal era producida, almacenada y transportada en forma de barras, razón por la cual eran llamadas “panes” de sal (Thome-ortiz et al., 2017).

Posteriormente la conquista española ayudó a cambiar y a mejorar estas técnicas, cuyos procedimientos continúan vigentes hasta nuestros días. Durante el transcurso de la colonia en México la producción de sal fue tan importante, que incluso se crearon leyes para proteger a las familias que se dedicaban a la producción de sal, prohibiendo que se sacaran de sus territorios para servir de mozos o esclavos (Barrera and Bringas Alvarado, 2009).

Aunque la sal en general está compuesta de cloro y sodio, no todas las sales son iguales en especial las sales producidas de manera artesanal pues existen diferentes sabores y texturas dependiendo de la concentración de diferentes componentes que están presentes en el momento de su elaboración. Actualmente se lleva a cabo por medio de pozos de los que se extrae agua cargada de minerales, y se coloca en piletas de cal o de cemento de 10 cm de profundidad, y de varios metros de superficie, estas piletas son llamadas salineras y están una al lado de otra en una especie de collage debido a los diferentes colores del agua que representan los diferentes estados por lo que debe pasar la sal para llegar a su etapa final y poder cosecharse. El agua que está en las piletas se evapora permitiendo que el sedimento en el fondo de la salinera se cristalice. Para que

ocurra este proceso en todo momento un maestro evalúa la sal, y determina el momento perfecto para lograr cambiar la sal de una pileta a otra para permitir una mayor de calidad de sabor y textura de la sal. Estos procesos resumidos previamente solo se logran bajo ciertas condiciones ambientales, que la región de Zapotitlán permite explotar de manera práctica.

Actualmente de acuerdo a las cifras oficiales Zapotitlán es un municipio que contaba con 8595 habitantes para el año 2020, de estos habitantes 6266 personas viven en alguna situación de pobreza, es un municipio donde solo 3 poblaciones podrían considerarse urbanas. Las demás poblaciones son poblaciones marginadas, con difícil acceso a la salud pues de acuerdo a lo reportado por la secretaria del bienestar solo 2452 personas tienen acceso a servicios de salud (Dirección General de Planeación y Análisis DGPA, 2020). En el año 2010 las unidades médicas en el municipio eran 4 con 4 médicos en el municipio esto representa una gran brecha de marginación en materia económica y de salud (SEDESOL, 2016). El consumo de sal producida en esta región está limitada al propio municipio de Zapotitlán y sus alrededores. Actualmente no se sabe con exactitud cuántas personas consumen sal de tipo artesanal y cual es porcentaje de la dieta que representa su consumo. Por lo tanto, se desconoce cuál es porcentaje de personas que la consumen y si representa un peligro para la salud.

Capítulo II

2. Planteamiento del Problema

El hipotiroidismo es la segunda patología endocrina más común en mujeres embarazadas. El hipotiroidismo materno que no es tratado puede causar deterioro del desarrollo neurológico en la descendencia. (Zimmermann, 2012). En áreas de deficiencia crónica de yodo severa, puede ocurrir disminución en la producción de hormona tiroidea materna desde la concepción en adelante. Se requiere hormona tiroidea para la migración neuronal, la mielinización del cerebro durante la vida fetal (de Escobar et al., 2004), durante estos períodos críticos se causan daños irreversibles en el cerebro, con retraso mental y anomalías neurológicas, la mayor complicación, es el cretinismo; además de aumento del riesgo de parto prematuro, bajo peso, enfermedad hipertensiva del embarazo, amenaza de aborto o pérdida del embarazo (Alexander et al., 2017).

De acuerdo a Zimmerman “El cretinismo endémico es la expresión extrema de las anomalías en el desarrollo físico e intelectual causadas por la deficiencia de yodo, pero las deficiencias cognitivas asociadas con la deficiencia de yodo pueden no limitarse a áreas remotas con deficiencia grave de yodo”.

En los Estados Unidos se reporta una prevalencia de TSH elevada en el 2-3% de mujeres embarazadas sanas, con un 2.5 -3% de hipotiroidismo subclínico, y 0.3 a 0.5% de hipotiroidismo clínico (Beharier et al., 2020; Yalamanchi & Cooper, 2015) estos valores son similares en diferentes regiones del mundo sin embargo pueden variar por el criterio diagnóstico y la prevalencia de factores de riesgo como deficiencia de yodo. En 2014 América latina Medeiros et al, realizaron una encuesta sobre el cribado y el tratamiento del hipotiroidismo en el embarazo de acuerdo a sus conclusiones los datos pueden reflejar la gestión de las mujeres embarazadas tanto preexistentes como hipotiroidismo recién diagnosticado son subóptimos en todos los casos, sin embargo, no está claro si esto es por falta de conocimientos o problemas logísticos (da Silva Medeiros et al., 2014).

En México desde la década de 1960 se implementó la yodación de la sal, por lo tanto, de acuerdo The Iodine Global Network scorecard of iodine nutrition en 2020 México se considera un país con suficiencia de yodo (Red Global de Yodo (IGN)). Como resultado de estas acciones en 2016 se mantuvo en menos de 1 caso de bocio endémico por cada 100,000 habitantes. Se estima que la sal artesanal mexicana para consumo directo a nivel nacional representa entre 3% (3.59 millones de habitantes) y 5% (5.99 millones de habitantes) que están en riesgo de sufrir deficiencia de yodo y sus consecuencias en especial los niños menores de 5 años y mujeres embarazadas. Sin embargo, son pocos los estudios para la búsqueda activa de hipotiroidismo materno y cada uno difiere drásticamente en los resultados reportados probablemente debido a la heterogeneidad de los estudios y de los criterios diagnósticos reportados; además diversos estudios demuestran la presencia de deficiencia de yodo en regiones específicas de diferentes países industrializados.

La región de Zapotitlán es un uno de los 217 municipios del estado de Puebla se localiza al sur del estado, su cabecera municipal está situada en la población de Zapotitlán Salinas, el municipio cuenta con una población de 8495 habitantes repartidos en toda la región; y de acuerdo al INEGI en el año 2015 se registraron 161 nacimientos en todo el municipio; de acuerdo al CONEVAL (SEDESOL, 2016) es un municipio donde el 72.7% de la población vive en pobreza; las pocas actividades económicas importantes que se llevan a cabo son agricultura, pastoreo y la producción de sal artesanal. Estos factores de riesgo representan un grave problema de salud pública. Sumado a esto de acuerdo al CONEVAL en el municipio de Zapotitlán Salinas, solo existen 4 unidades médicas con un solo médico en cada unidad, esto representa que 41.2% de la población de dicho municipio no cuenta con acceso a los servicios de salud. Por lo tanto, no se cuenta con una estadística confiable acerca de los problemas durante el embarazo de las mujeres de esta región.

De acuerdo a las recomendaciones de la ATA recomienda un cribado basado en riesgos en lugar de un cribado universal. Sin embargo, Chrysoula et al realizaron un estudio comparando la rentabilidad del cribado universal, el cribado basado en el riesgo y el no cribado. Una de sus conclusiones fue que ambos son rentables y representan un ahorro de costos cuando asumimos que el hipotiroidismo materno no tratado da como resultado una disminución del coeficiente intelectual del niño (Dosiou et al., 2012). De acuerdo al análisis de Chrysoula en 2004 el déficit de coeficiente intelectual en un niño de dos años representa una relación costo efectividad de \$ 15 513 de dólares por año de vida de los hijos de madres con hipotiroidismo clínico y subclínico cuando se utiliza TSH y anticuerpo antiperoxidasa como cribado (Dosiou et al., 2008). Una de las formas más sencillas de mejorar la cognición en áreas con deficiencia es la suplementación con yodo. La suplementación con yodo representa un coste anual estimado de US \$0.02--0.05 por niño cubierto (Zimmermann, 2012). Por lo tanto, el cribado, la prevención y el tratamiento del hipotiroidismo materno, son económicamente rentables y representan un ahorro de millones de dólares anuales; además de la mejoría de la calidad de vida de miles de madres y de sus hijos en riesgo de nacer con diversas enfermedades. En el año de 1978, el entonces director ejecutivo del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), H. R. Labouisse escribió: “la carencia de yodo es tan fácil de evitar que es un crimen permitir que un solo niño nazca con incapacidad mental por este motivo” (Latham, 2002).

Zapotitlán es uno de los pocos municipios en México donde una de sus actividades económicas se relaciona con la producción de sal artesanal. De acuerdo a la NOM-040-SSA1-1993: Especificaciones sanitarias de la sal yodada y sal yodada fluorada, toda sal para consumo en México debe contener Yodo y/o flúor de acuerdo a las especificaciones para cada región de México, sin embargo, la sal artesanal está exenta de esta normativa de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-005-SAGARPA-2018, Sal de mar artesanal-Especificaciones mínimas de calidad agroalimentaria.

Durante la búsqueda de literatura no se ha encontrado algún estudio cuyo propósito sea la búsqueda activa de hipotiroidismo materno o el número de hogares que consumen sal artesanal en este municipio, por lo tanto, este estudio sería el primero describir los factores de riesgo en mujeres embarazadas de esta región; al llenar este vacío de información, las autoridades podrán tomar medidas adecuadas para mejorar la calidad de vida de las mujeres embarazadas y sus hijos.

Las características de la región y los problemas que enfrenta nos hacen querer responder a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo materno en mujeres embarazadas residentes de una población productora de sal artesanal?

3. Objetivos

3.1. Objetivo General:

Medir la prevalencia de hipotiroidismo materno en una población de mujeres embarazadas residentes de Zapotitlán Salinas.

3.1.2 Objetivos Específicos:

- Determinar la relación de hipotiroidismo materno y factores de riesgo en el municipio de Zapotitlán Salinas, Puebla en 2022.
- Describir las características clínicas y bioquímicas de las mujeres embarazadas residentes de Zapotitlán Salinas en Puebla.
- Identificar a las mujeres embarazadas que consumen sal artesanal en el municipio de Zapotitlán Salinas, Puebla en 2022.

Capítulo III

4. Metodología

Dado que el objetivo del estudio es analizar la prevalencia de hipotiroidismo materno y su relación con el consumo artesanal se decidió que el diseño del estudio sería **no experimental**, que se aplicará de manera **transversal**; debido a la diversa literatura encontrada se procederá a realizar un estudio **descriptivo**, para identificar todas las características que aumentan el riesgo de hipotiroidismo de mujeres embarazadas residentes de Zapotitlán Salinas.

El estudio se realizó en la comunidad de Zapotitlán Salinas en enero del año 2022. La población de estudio estará conformada por mujeres embarazadas, sin importar edad o trimestre, residentes de la población de Zapotitlán Salinas y sus juntas auxiliares de los alrededores que no cuenten con un diagnóstico bioquímico previo de enfermedad tiroidea. Por lo tanto, se realizará la muestra a todas las mujeres embarazadas residentes de Zapotitlán Salinas, que acepten la invitación para realizar el estudio y se presenten el día del estudio. En nuestro estudio no se discriminó a ninguna paciente por religión, etnia o dialecto, los únicos pacientes que no participaron son los que no cumplían con los criterios de inclusión. Se procuró que el potencial beneficio de detección fuera igual para todas las participantes. Los beneficios potenciales de nuestros estudios superan claramente los riesgos; no se realizaron estudios invasivos o que perjudicarán a la madre o al hijo durante el estudio, se tomaron muestras sanguíneas, por lo que de acuerdo al REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD se considera un estudio de riesgo mínimo. Todas las pacientes fueron informadas de forma oral y escrita de los objetivos, los potenciales beneficios y riesgos del estudio. Firmando el consentimiento informado sabiendo que en cualquier momento pueden decidir libremente rechazar o abandonar el estudio cuando lo decidan.

Criterios de inclusión:

- Mujeres embarazadas sin importar edad o trimestres de gestación residentes de Zapotitlán Salinas y juntas auxiliares.
- Mujeres con diagnóstico bioquímico o ultrasonográfico de embarazo.
- Mujeres que acepten la invitación al estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Mujeres que no deseen participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

- Mujeres que decidan retirarse del estudio.
- Mujeres que por cualquier razón no terminen las evaluaciones.

La población de mujeres embarazadas al momento del estudio fue de 19 pacientes candidatas, de acuerdo al censo del centro de salud de Zapotitlán Salinas. Se realiza tamaño de muestra considerando la fórmula para una proporción, considerando un tamaño de muestra de 10 participantes, con una frecuencia esperada de 3% de casos (ATA 2017), IC 80%, con una población de 10 participantes. La información obtenida de las encuestas y la exploración física se vaciará a una base de datos del programa Excel para Office 365. El análisis de datos se realizará con el programa IBM SPSS Statistics Base 25.0

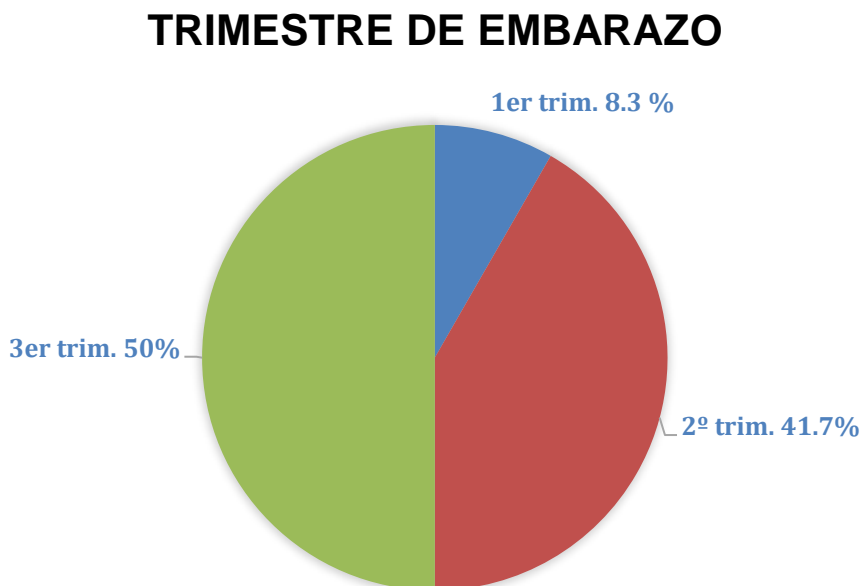
Capítulo IV

5. Resultados

El presente estudio contempló 12 pacientes de 19 pacientes embarazadas registradas en el censo de la unidad regional de salud de Zapotitlán, que cumplieron con los criterios de inclusión y se presentaron al estudio. A las pacientes que participaron en el estudio se les realizó una cuantificación de TSH.

Los resultados obtenidos fueron dos pacientes con una TSH fuera de rango de acuerdo al trimestre de gestación dando una prevalencia de 16%. Con una TSH media de 1.83 miliunidades/L \pm 1.19.

En el momento del estudio el 50% (n=6) de las pacientes informaron cursar su tercer trimestre de embarazo, el 41.7% (n=4) informaron cursar su segundo trimestre y solo el 8.3% (n=1) cursaba el primer trimestre al momento de la toma de muestra, lo datos los observamos en la gráfica 2.



Gráfica 2.- Trimestre del embarazo actual. Gráfica creada por el autor.

La media de la edad fue de 24.92 años \pm 6.84. Con la mínima edad registrada de 16 años y la mayor de 39 años, las pacientes se dividieron en dos grupos, en

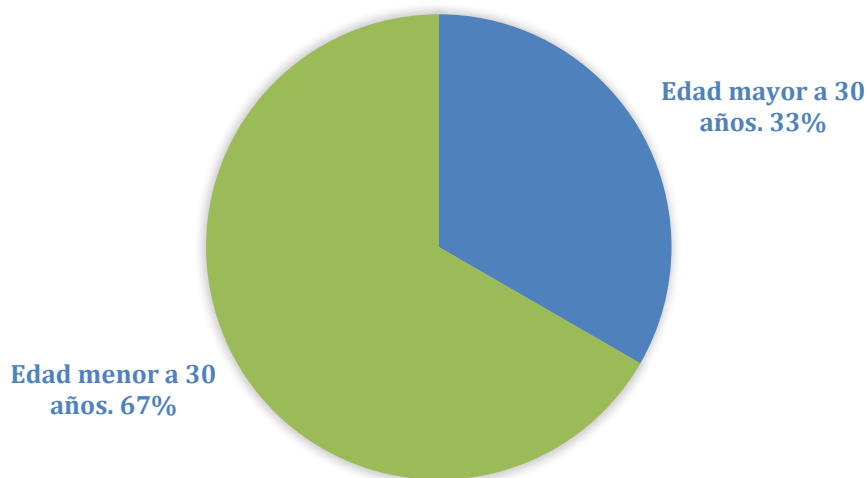
pacientes menores de 30 años y pacientes mayores de 30 años, al ser una edad factor de riesgo de acuerdo a las recomendaciones de la ATA en la Tabla 12.

| Edad | Número de pacientes |
|----------------------|---------------------|
| Edad mayor a 30 años | 4 |
| Edad menor a 30 años | 8 |

Tabla 12.- Edad de las pacientes estudiadas dividida de acuerdo a los factores de riesgo descritos por la ATA (2017). Tabla creada por el autor.

En la gráfica 3 podemos observar que solo el 33% (n=4) de las pacientes presentan el factor de riesgo de la edad, mientras que el resto de pacientes 66% (n=8) fueron mujeres sin factor de riesgo.

EDAD MATERNA



Gráfica 3.- Edad materna. Gráfica creada por el autor.

Los antecedentes gineco-obstétricos adversos y la multiparidad representan factores de riesgo de acuerdo a la lista de actores de riesgo de la ATA 2017. El 50% (n=6) de las pacientes reportaron que se encontraban cursando su primer embarazo. Solo el 16.6% (n=2) de los pacientes refirieron tener un aborto y 25%

(n=3) refirieron tener al menos 1 cesárea. La media del número de embarazos fue de 2.08 embarazos. La tabla 13 resume los resultados de los antecedentes gineco-obstétricos de los pacientes.

| Paciente | Embarazo | Aborto | Cesárea | Parto |
|----------|----------|--------|---------|-------|
| 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 4 | 1 | 2 | 0 |
| 6 | 6 | 0 | 0 | 5 |
| 7 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 3 | 0 | 0 | 2 |
| 9 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 10 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 11 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 13.- Resultados sobre antecedentes Gineco-obstétricos. Tabla creada por el autor.

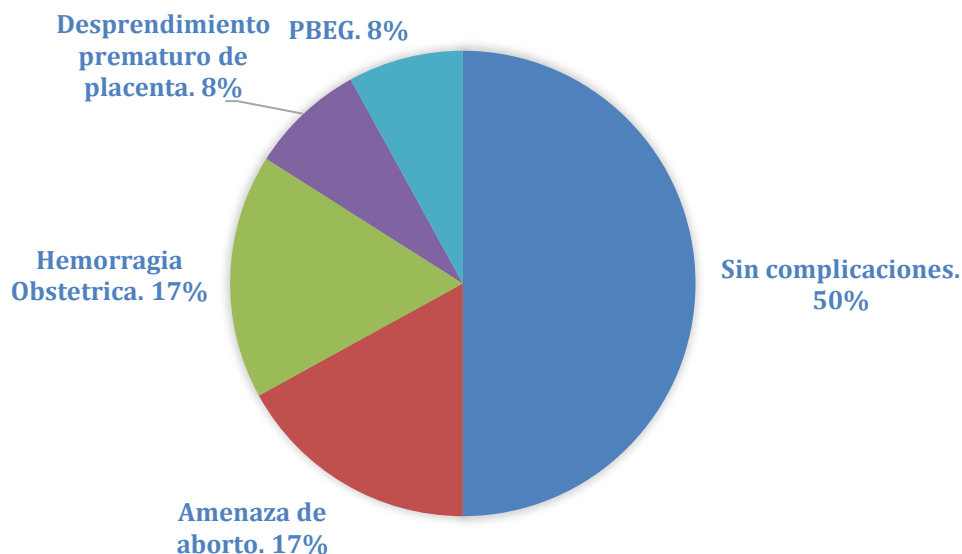
Los antecedentes de patología tiroidea son factores de riesgo de acuerdo a las guías actuales. Como nos podemos dar cuenta la siguiente tabla resume las respuestas de las pacientes a las preguntas de antecedentes de patología tiroidea. Las pacientes que respondieron al menos un antecedente de enfermedad tiroidea fueron 5 pacientes (41%) Ver tabla 14.

| Antecedentes | SI | No |
|---|-------------|--------------|
| Antecedentes Heredo familiares de enfermedad tiroides | 8.3% (n=1) | 91.7% (n=11) |
| Problemas de Infertilidad | 8.3% (n=1) | 91.7% (n=11) |
| Antecedentes de enfermedad tiroidea* | 16.6% (n=2) | 83.4% (n=10) |
| Uso de amiodarona, Litio o yodo contrastado | 16.6% (n=2) | 83.4% (n=10) |
| Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 1 | 0% (n=0) | 0% (n=0) |
| Antecedente de enfermedad Autoinmune | 16.6% (n=2) | 83.4% (n=10) |
| Anticuerpos antitiroideos positivos | 8.3% (n=1) | 83.4% (n=11) |

Tabla 14.- Resultados sobre antecedentes de enfermedad tiroidea. Tabla creada por el autor. *Los antecedentes de enfermedad tiroidea referidos por las pacientes fueron Hipertiroidismo y Cáncer de tiroides.

Las complicaciones durante el embarazo las podemos observar en la gráfica 4, el 50% (n=6) de las pacientes refirieron tener alguna complicación durante su embarazo, el 8% (n=1) refieren desprendimiento prematuro de placenta, el 17% (n=2) refirieron hemorragia obstétrica, y otro 17% (n=2) refirieron amenaza de aborto. Un 8% (n=1) refirió peso bajo para la edad gestacional (PBEG). Por lo que se observa en la grafica la mitad de las pacientes tienen una complicación que se ha relacionado con patología tiroidea.

COMPLICACIONES



Gráfica 4.- Complicaciones durante el embarazo actual o previo creada por el autor. Gráfica creada por el autor.

Los resultados anteriores permiten dividir las pacientes en bajo y alto riesgo. Las pacientes de alto riesgo se refieren a las pacientes que tienen 1 o más factores de riesgo. Los incisos fueron tomados de los factores de riesgo de la ATA (2017) para cribado de hipotiroidismo materno. Podemos observar en la tabla siguiente que 67% (n=8) de las pacientes presentan alto riesgo de patología tiroidea.

| Riesgo | Número de paciente |
|-------------|--------------------|
| Riesgo Bajo | 4 |
| Riesgo Alto | 8 |

Tabla 15.- Edad de las pacientes estudiadas dividida de acuerdo a los factores de riesgo descritos por la ATA (2017). Tabla creada por el autor.

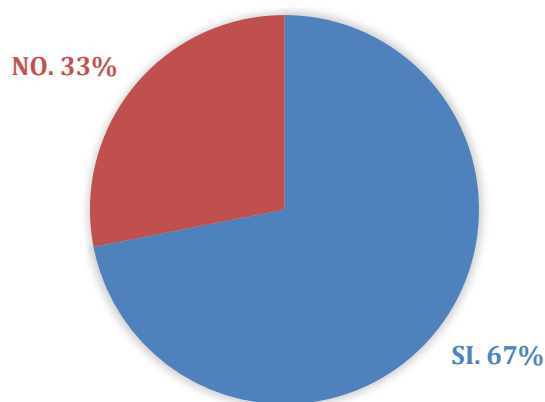
Se realizó una tabla de 2x2 utilizando los valores de la variable Independiente (Riesgo alto y bajo) en las filas y la variable dependientes (Hipotiroidismo materno) en las columnas con el programa IBM SPSS obteniendo un nivel de significancia de 1. Por lo tanto, no es significativo. Ver tabla 16.

| Resultados | | | |
|--------------------------------|----------------|------|-----------------------------|
| | Hipotiroidismo | Sana | Totales de filas marginales |
| Riesgo alto | 1 | 7 | 8 |
| Riesgo bajo | 1 | 3 | 4 |
| Totales de columnas marginales | 2 | 10 | 12 |

Tabla 16.- Prueba exacta de Fisher de acuerdo al riesgo. Tabla de 2x2 creada por el autor.

En la siguiente gráfica se muestra el porcentaje de pacientes que usan sal artesanal, 66.7% (n=8) de los pacientes respondieron afirmativamente al uso de sal artesanal, contra un 33.3% (n=4) que negaron su uso.

USO DE SAL ARTESANAL



Gráfica 5.- Porcentaje de pacientes que usan sal artesanal. Gráfica creada por el autor

Todas las pacientes un 100% (n=8) que respondieron afirmativamente al uso de sal artesanal producida en el municipio respondieron que su consumo era diario durante la preparación de alimentos.

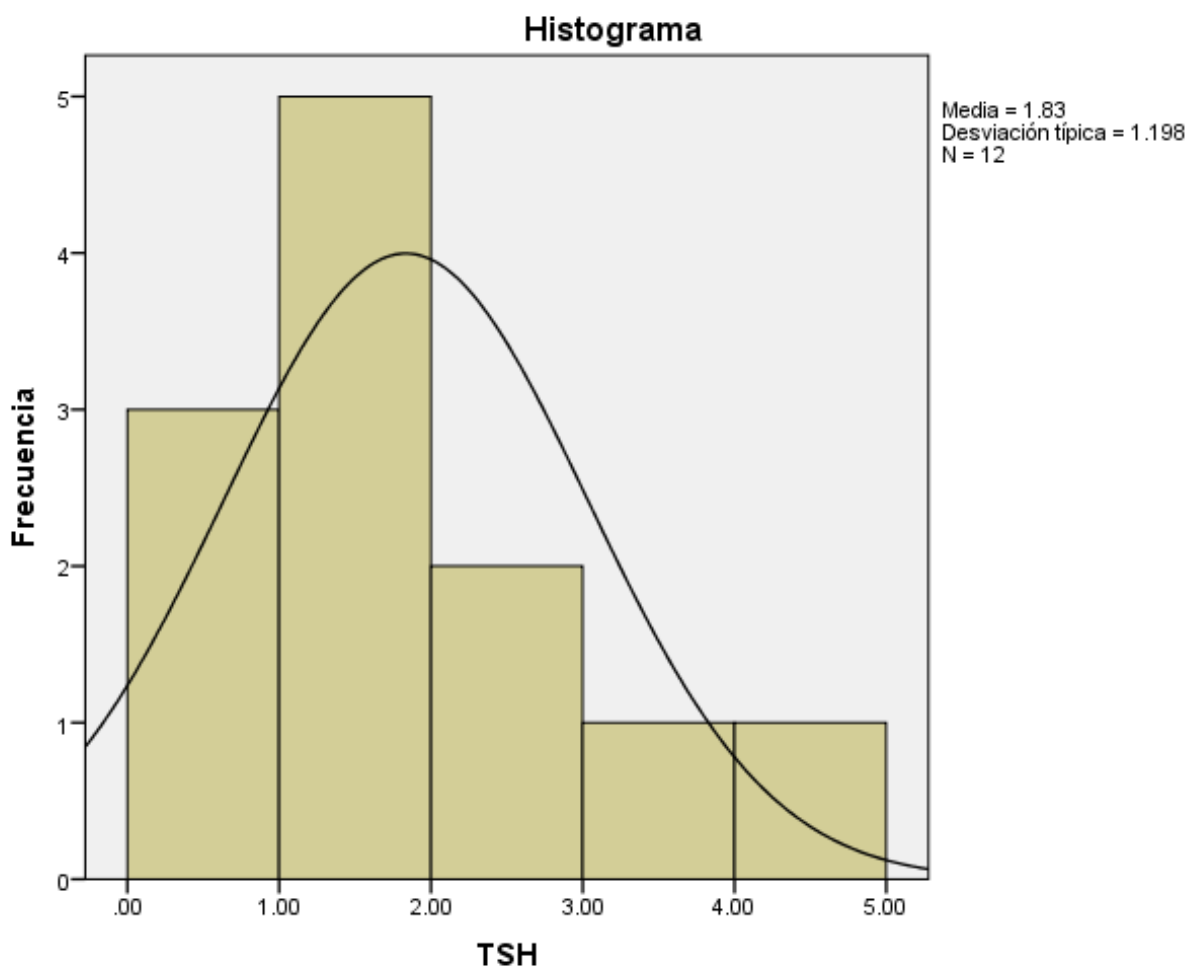
Se realizó una tabla de 2x2 utilizando los valores de la variable Independiente (Consumo de sal artesanal) en las filas y la variable dependientes (Hipotiroidismo materno) en las columnas con el programa IBM SPSS obteniendo la tabla 17.

| Resultados | | | |
|--------------------------------|----------------|------|-----------------------------|
| | Hipotiroidismo | Sana | Totales de filas marginales |
| Consume sal artesanal | 1 | 7 | 8 |
| No consume sal artesanal | 1 | 3 | 4 |
| Totales de columnas marginales | 2 | 10 | 12 |

Tabla 17.- Prueba exacta de Fisher de acuerdo al consumo de sal artesanal. Tabla de 2x2 creada por el autor.

Posteriormente se realiza la Prueba exacta de Fisher debido a que en 3 de las casillas hay una frecuencia esperada menor a 5. El resultado obtenido es un nivel de significancia de 1 por lo tanto el resultado no es significativo ($p > 0.05$).

De manera adicional se realiza la Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk a la variable continua de TSH con un resultado de 0.586 al ser superior 0.05 se considera como una variable con un comportamiento normal. Los resultados estadísticos de TSH se muestran en la tabla 18 y se muestra el histograma en la gráfica 6.



Gráfica 6.- Histograma de TSH. Gráfica creada por el autor.

Estadísticos

TSH

| | | |
|------------|----------|------------------|
| N | Válidos | 12 |
| | Perdidos | 0 |
| Media | | 1.8342 |
| Mediana | | 1.7500 |
| Moda | | .03 ^a |
| Desv. típ. | | 1.19765 |
| Varianza | | 1.434 |
| Mínimo | | .03 |
| Máximo | | 4.01 |

Tabla 18.- Medidas de tendencia central y dispersión de la variable TSH. Tabla creada por el autor.

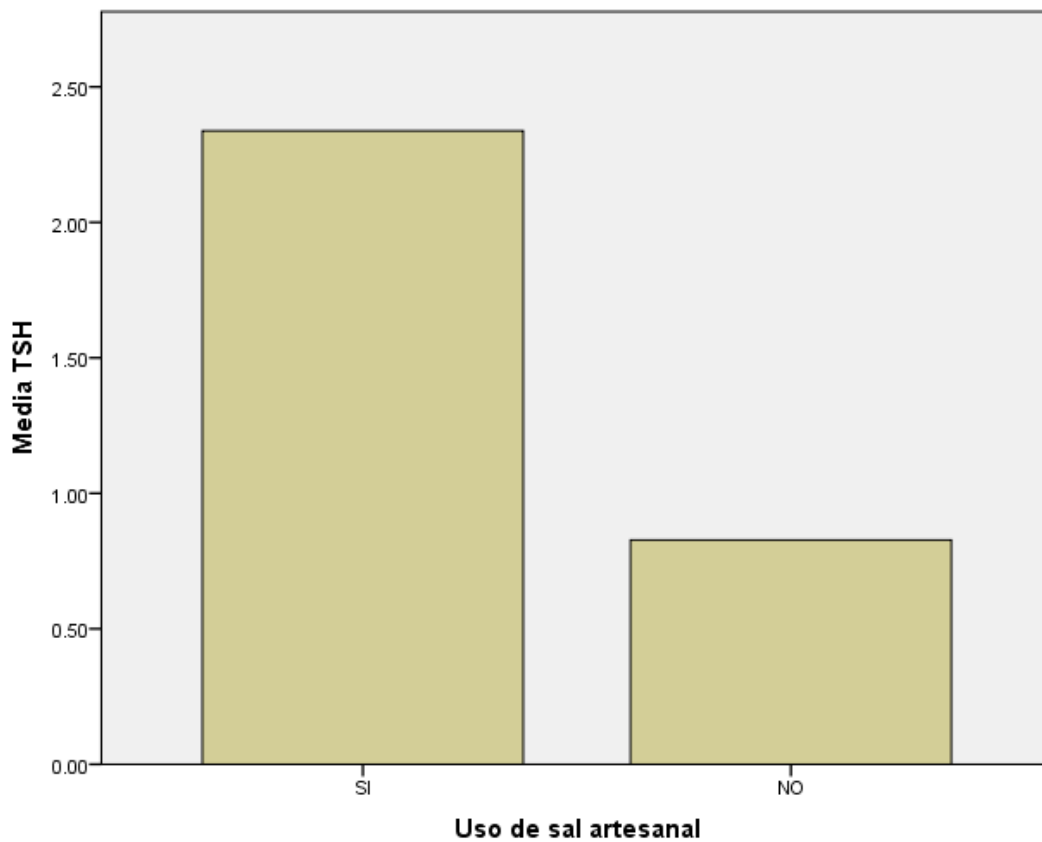
Se realiza la Prueba de correlación de Pearson para variables cuantitativas para distribución normal.

Correlaciones

| | | TSH | Consumo de Sal |
|----------------|------------------------|--------|----------------|
| TSH | Correlación de Pearson | 1 | 0.621* |
| | Sig. (bilateral) | | 0.031 |
| | N | 12 | 12 |
| Consumo de Sal | Correlación de Pearson | 0.621* | 1 |
| | Sig. (bilateral) | 0.031 | |
| | N | 12 | 12 |

Tabla 19.- Prueba de correlación de Pearson. Tabla creada por el autor *. La correlación es significativa al nivel <0,05 (bilateral).

El valor de r es de 0.621 lo que sugiere una correlación significativa con un 95% de confianza, por lo que se puede afirmar que hay una correlación entre los niveles de TSH y el uso de sal artesanal. Se muestra que el aumento de la media de TSH es mayor en pacientes que consumen sal artesanal en comparación con quienes no lo consumen. En la siguiente gráfica se observa la correlación de la media de TSH con el consumo de sal libre de yodo gráfica 6.



Gráfica 7.- Correlación entre el uso de sal artesanal y la media de TSH. Gráfica creada por el autor

6. Discusión de Resultados

El total de la población a estudiar era de 19 pacientes que se encontraban en el censo de la unidad integral de salud. Sin embargo, sólo 12 se presentaron y consintieron participar en el estudio. Los resultados de esta investigación demostraron una incidencia de 16% en un grupo de 12 pacientes embarazadas. Una prevalencia de hipotiroidismo de 16% es alarmante cuando lo esperado en una población pequeña es que no haya ningún caso. Esto contrasta con lo reportado en la literatura internacional de acuerdo a Sullivan 2019 el hipotiroidismo materno afecta entre el 2 al 3% de mujeres durante el embarazo (Sullivan, 2019), una prevalencia de 16% es muy alta comparada con la literatura internacional y de los pocos estudios nacionales como la prevalencia de 5 casos por cada 1000 consultas reportado por (González-Velázquez et al 2013) y lo reportado por (López-Muñoz et al., 2016) 1.63 casos por cada 1000 consultas. Los dos estudios anteriores reportaron a pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo, un pequeño porcentaje de mujeres se detectó durante el embarazo. Por lo tanto, la prevalencia de mujeres embarazadas con problemas tiroideos podría ser mayor. Un estudio nacional con el que se podría comparar la alta prevalencias es el estudio realizado por Alonso Cruz-Cruz y colaboradores donde se reportó una prevalencia de 33.9% una prevalencia del doble a la observada en este estudio. Sin embargo, la población de estudio fue en un instituto nacional, por lo tanto, es un hospital de concentración para diversas patologías durante el embarazo.

En nuestro estudio tenemos que tener en cuenta varias situaciones dentro del grupo de las pacientes estudiadas con TSH fuera de rango para el trimestre de gestación, se utilizaron los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Tiroides para determinar la elevación de TSH, sin embargo, si se utilizan otros criterios como el de la ATA 2017 una paciente se encontraría dentro de rangos normales (J. Lazarus et al., 2014). Por lo tanto, el diagnóstico de hipotiroidismo depende de los criterios utilizados, hasta el momento no hay valores de referencia propios de México por lo que se puede estar sobreestimado o subdiagnosticado los casos de hipotiroidismo

hasta no tener criterios internos para el diagnóstico. Además de no contar con valores de referencia propios de México, otra limitante en el estudio fue el pequeño tamaño de la muestra debido a la dificultad del traslado de las pacientes y los pocos servicios de salud que afectan los resultados obtenidos.

Todos los reactivos de la encuesta se basaron en la lista de la verificación de factores de riesgo de la ATA 2017. Los participantes se clasificaron en dos grupos de bajo riesgo (sin ningún factor de riesgo) y alto riesgo (con uno o más factores de riesgo) similar al estudio realizado por (Amiri et al., 2022). Se realizó una tabla de 2x2 para evaluar si existe diferencia entre los dos grupos, sin embargo, la prueba estadística arrojó resultados no significativos. Es de llamar la atención que una de las pacientes que tuvieron una TSH elevada pertenecía al grupo de bajo riesgo. Esto concuerda con diferentes estudios donde se han informado que los estudios basados en casos pueden ser poco sensibles y específicos para detectar un gran número de mujeres embarazadas de bajo riesgo con enfermedad tiroidea (Berbara et al., 2020). El cribado sólo a las pacientes por factores riesgo continúa en debate.

Al menos el 67% de las pacientes respondieron que usan sal artesanal para la cocción de sus alimentos, estos resultados contrastan con un estudio realizado por García-Solís y colaboradores en 2011 donde solo 5% de las pacientes embarazadas refirieron consumir este tipo de sal sin yodo (García-Solís et al., 2011). Se realizó la prueba exacta de Fisher en una tabla de 2x2 para determinar si existe diferencia entre el grupo que consume sal artesanal y el que no con el diagnóstico de hipotiroidismo materno, el valor estadístico es de 1 por lo que los resultados no son estadísticamente significativos, por lo que no se encuentra diferencia entre los grupos que consumen sal artesanal y los que no. Estos resultados son similares a los de García-Solís y colaboradores donde el desenlace del estudio es yodo urinario y no se encontró diferencia entre la población que consume sal artesanal y la que no la consume (García-Solís et al., 2011).

La media de TSH en mujeres que consumen sal sin yodo producida en el municipio fue superior comparado con mujeres que no la consumen, este fenómeno se podría explicar por una exposición a una deficiencia leve o moderada de yodo y como consecuencia una elevación de la TSH para mantener la T4 sérica dentro de los rangos normales (Andersson & Braegger, 2022). Se tendría que cuantificar T3 y T4 para poder determinar si hay alguna variación en estos niveles. Para poder corroborar si existe deficiencia de yodo en nuestra población estudiada se tendrán que realizar pruebas de yodo urinario. De llegar a confirmarse una deficiencia de yodo en esta población los resultados podrían concordar con los estudios realizados por (García-Solís et al., 2011; Martínez-Salgado et al., 2002; Vidal et al., 2014) donde los 3 estudios en 3 diferentes regiones de México reportan un 30% de pacientes embarazadas con deficiencia leve de yodo.

Dentro de los resultados de las encuestas de las pacientes se encontraron dos casos especiales, la primera fue una paciente en tratamiento con levotiroxina, por antecedente de cáncer de tiroides tratado quirúrgicamente y con TSH de 0,03 mu/L. El segundo caso fue una paciente gestante en su tercer trimestre de embarazo gemelar, la paciente registró una TSH de 4.02 mu/L; este resultado se encuentra por arriba de los criterios marcados por la Asociación Europea de endocrinología y por arriba de los criterios de la ATA, sin embargo, al ser un embarazo múltiple, es esperado que se encuentren fuera de rango sin indicar precisamente hipotiroidismo materno como lo demuestra (Chen et al., 2021), por lo que se tendría que realizar T4 y T4L en suero para llegar al diagnóstico de hipotiroidismo en esta paciente.

La población de Zapotitlán salinas, es una localidad con alta marginación, por lo que el acceso a los servicios de salud es precario, solo 3 poblaciones en el municipio podrían considerarse urbanas. Las demás poblaciones son poblaciones rurales con alta marginación, con difícil acceso a la salud, de acuerdo a lo reportado por la secretaria del bienestar 2452 de habitantes un 28.5 % de la población aproximadamente no tienen acceso a servicios de salud de primer nivel (Dirección

General de Planeación y Análisis (DGPA), (2020). En diferentes regiones el nivel de pobreza puede ser factor de riesgo para una incidencia mayor de hipotiroidismo, como el estudio realizado por Min-li en 2018 donde demuestra una incidencia global de 10.5% en mujeres embarazadas de regiones urbanas y las habitantes que residen en regiones de pobreza rural tienen una tasa más alta (14,5%) de pacientes afectadas (Li et al., 2018). La mitad de las pacientes tuvieron al menos una complicación durante su embarazo que se relaciona con la difusión de la glándula tiroidea. Sin embargo, solo una paciente de las dos reportadas con aumento de TSH presentó una complicación, por lo que las complicaciones del resto de pacientes se podrían explicar por la dificultad de acceder a un servicio de salud.

Actualmente se trata de proteger las técnicas milenarias de producción de sal, con proyectos de ley como el PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-005-SAGARPA-2018, Sal de mar artesanal-Especificaciones mínimas de calidad agroalimentaria. Proyecto de ley donde no obliga a los productores la adición de otras sustancias como yodo al producto final. Las poblaciones que consumen este tipo de sal pueden estar en riesgo de tener alguna deficiencia de yodo y por ende alguna disfunción tiroidea.

Debido a que durante las primeras semanas de embarazo el desarrollo embrionario del feto es crucial, el beneficio de la suplementación posterior a este periodo podría ser nulo, por lo tanto, los esfuerzos deben ir enfocados a la prevención y no al tratamiento. Existen alternativas a la yodación de la sal artesanal que permitirían conservar técnicas ancestrales y mantener niveles adecuados de yodo en la población, como un consumo mixto de sal yodada y sal artesanal, el uso de suplementos alimenticios con yodo antes del embarazo o el uso de capsulas de lipodol, una sustancia yodada oleosa, asequible en presentación de capsulas, que ha demostrado ser un buen suplemento de yodo incluso en lugares donde la yodación de la sal no ha sido suficiente para normalizar los niveles en la población (Tayier et al., 2022).

Existen diferentes características que se presentan en las pacientes estudiadas que de acuerdo a criterios de la ATA 2017 deben ser analizados para realizar cribado en la búsqueda activa de hipotiroidismo materno.

7. Conclusiones

- La prevalencia de hipotiroidismo materno en mujeres gestantes en el municipio de Zapotitlán salinas en nuestro estudio fue de 16%.
- Las participantes de nuestro estudio que consumen sal artesanal tienen medias de TSH más elevadas que el grupo de mujeres que consumen sal yodada.
- En nuestro estudio no hubo diferencias en el diagnóstico de hipotiroidismo entre el grupo de mujeres que consumen sal artesanal y en el que no lo consume.
- No hubo diferencias entre los grupos de mujeres embarazadas con alto y bajo riesgo con el diagnóstico de hipotiroidismo materno.

8. Limitaciones

- La dificultad para reunir a las pacientes durante el estudio representó una limitación pues no todas las pacientes pudieron acudir a valoración debido a la dificultad para el traslado por lo que la muestra obtenida es pequeña.
- La ATA recomienda utilizar valores bioquímicos locales, pero en México no hay valores de TSH establecidos para su población.
- No se sabe exactamente cuál es el impacto de alimentos procesados con sal yodada o los disruptores endocrinos en el nivel de yodo de las mujeres embarazadas y por ende en desarrollo de hipotiroidismo materno.
- Se necesita realizar T4 y T3 en pacientes con TSH elevada para determinar si existe hipotiroidismo clínico o subclínico.
- El diagnóstico de hipotiroidismo se debe complementar con los niveles de anticuerpos antitiroideos para determinar el tratamiento adecuado.

9. Perspectivas

- En estudios futuros se necesita delimitar niveles de TSH para la población mexicana.
- Se necesita realizar estudios con casos de control, longitudinales en varias poblaciones similares para determinar si existe relación entre el consumo de hipotiroidismo materno y consumo de sal artesanal.
- Se necesita implementar campañas de cribado para hipotiroidismo a mujeres embarazadas. Existe evidencia que demuestra una mejoría en la calidad de vida de las mujeres embarazadas y sus hijos además de ser económicamente rentables.
- La actualización de las guías de práctica clínica para realizar cribado de TSH durante el embarazo mejoraría el control de las complicaciones relacionadas de este padecimiento.

Capítulo V

10. Anexos

Consentimiento Informado

Se me ha explicado que mi participación consistirá en evaluar mi estado de salud, esto implica la realización de encuestas, seré sometido a toma de signos vitales, mediciones de peso y talla; y toma de muestras sanguíneas.

Además de lo anterior estoy consciente que las muestras sanguíneas que me serán tomadas y que tienen riesgo mínimo de dolor, infección y hematoma. Declaró que se me ha informado que los beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: detección de hipotiroidismo materno para poder iniciar tratamiento necesario en mi centro de salud si es necesario, y de esta manera prevenir alguna complicación durante el embarazo, nacimiento o infancia de mi bebe. Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionadas con el protocolo de investigación. Entiendo que, de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación seré eliminado del protocolo. El coordinador del proyecto me ha explicado que, de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer de manera verbal, individual y en total confidencialidad. Se me explicara la posible causa y se me orientara para búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en cualquier momento en lo que considere conveniente, sin que ello me afecte de alguna manera. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD: Se garantiza a los pacientes la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas se procede a firmar el presente documento.

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactorias. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados y difundidos con fines científicos. Convengo a participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fecha de este consentimiento. He explicado al sujeto de la investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apego a ella.

Nombre y firma del participante

Testigo

Nombre y firma de quien obtiene
el consentimiento

Testigo

Cuestionario

Buenos días:

Estamos trabajando en un estudio que servirá para elaborar una tesis profesional para la Licenciatura de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Complejo Regional Sur.

Quisiéramos pedir tu ayuda para que contestes algunas preguntas que no te tomarán mucho tiempo. Tus respuestas serán confidenciales y anónimas, solo se usarán tus respuestas con fines académicos.

Las personas que fueron seleccionadas, fueron seleccionadas de acuerdo a su disposición de ayudar a responder las siguientes preguntas, por lo tanto, no habrá ningún problema si decide no continuar con el cuestionario y retirarse del estudio.

Te pedimos que contestes este cuestionario con la mayor sinceridad posible. No hay respuestas correctas ni incorrectas.

Una persona capacitada te ayudara a responder este cuestionario. Ya que existen preguntas en las que sólo se puede responder a una opción; otras son de varias opciones y también se incluyen preguntas abiertas.

¡Muchas gracias por tu colaboración!

Instrucciones:

El cuestionario se aplicará por una persona capacitada,

Emplee un lápiz o un bolígrafo para responder el cuestionario.

Debe comentar a la persona encuestada que en este cuestionario hay preguntas abiertas y cerradas, No hay respuestas correctas o incorrectas

Marque con claridad la opción elegida con una cruz o tache, o bien, una "paloma" (símbolo de verificación).

Explíquele que el entrevistado es libre de detener y renunciar al cuestionario en el momento que lo decida.

Si no puede contestar una pregunta o si la pregunta no tiene sentido para usted, por favor pregúntele a

la persona que le entregó este cuestionario

Comente la importancia de su participación.

CONFIDENCIALIDAD

Las respuestas serán absolutamente confidenciales.

Nombre: _____

Número telefónico _____

EDAD: _____

Número de Gesta _____

Número de partos pretérmino _____

Número de abortos _____

IMC _____

Número de partos _____

Actualmente cuantas semanas de embarazo

Número de Cesárea _____

tiene: _____

| | | |
|--|--|------------------------|
| ¿Usted tiene familiares cercanos (padres, abuelos, hermanos) que padecen hipotiroidismo o cáncer de tiroides? | SI | NO |
| ¿Usted en algún momento de su vida ha tenido problemas de infertilidad? Se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección | SI | NO |
| ¿Usted tiene antecedentes de hipotiroidismo, cirugía de tiroides o radiación de cabeza y cuello? | SI | NO |
| ¿Usted usa o ha usado recientemente litio, amiodarona y yodo con contraste? | SI | NO |
| ¿Usted padece Diabetes Mellitus tipo 1? | SI | NO |
| ¿Usted padece algún tipo de Diabetes? | SI | NO |
| ¿Usted padece alguna enfermedad autoinmune? P.ejemplo: Enfermedad de Addison, Celiacía (esprúe) (enteropatía por gluten), Dermatomiositis, Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, Esclerosis múltiple, Artritis reumatoidea etc. | SI | NO |
| ¿Usted se ha realizado un estudio de anticuerpos antitiroideos? | SI | NO |
| En caso de la pregunta anterior sea sí, ¿los anticuerpos antitiroideos fueron positivos? | SI | NO |
| ¿Usted consume sal artesanal producida en el municipio? | SI | NO |
| En caso de que la respuesta sea sí ¿Con qué frecuencia consume sal artesanal? | Diario | 2 o 3 veces por semana |
| En el embarazo actual o los embarazos anteriores ha tenido alguna complicación como | <ul style="list-style-type: none"> ○ OTRO _____ ○ ABORTO _____ ○ Parto pretérmino _____ ○ Peso bajo para la edad gestacional <ul style="list-style-type: none"> ○ Preeclampsia ○ Desprendimiento de placenta <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemorragia obstetrica | |

11 Referencias

- Abalovich, M., Gutierrez, S., Alcaraz, G., Maccallini, G., Garcia, A., & Levalle, O. (2004). Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Https://Home.Liebertpub.Com/Thy*, 12(1), 63–68. <https://doi.org/10.1089/105072502753451986>
- Accorona, R., Gazzini, L., & Calabrese, L. (2019). The muses of Pre-Raphaelites had goiter. In *Journal of Endocrinological Investigation* (Vol. 42, Issue 12, pp. 1513–1514). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01068-9>
- Accorona, R., Huskens, I., Meulemans, J., Cappelli, C., Nicolai, P., & Lombardi, D. (2018). Thyroid Swelling: A Common Phenomenon in Art? *European Thyroid Journal*, 7(5), 272–278. <https://doi.org/10.1159/000488315>
- Alemu, A., Terefe, B., Abebe, M., & Biadgo, B. (2016). Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *International Journal of Reproductive Biomedicine (Yazd, Iran)*, 14(11), 677–686. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981252>
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Almandoz, J. P., & Gharib, H. (2012). Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 203–221. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2012.01.005>
- Alonso Cruz-Cruz, E., Ramírez-Torres, A., Pimentel-Nieto, D., Miguel Roque Sánchez, A., & Alonso Cruz Cruz Vicente Guerrero, E. (2014). Correspondencia. *Www.Femecog.Org.Mx Ginecol Obstet Mex*, 717–724. www.femecog.org.mx
- Ames, J., Addow, E. H., Lenn, G., Alomaki, E. P., Alter, W., Llan, C. A., Osephine, J., Illiams, R. W., Eorge, G., Night, J. K., Une, J., Agnon, G., O'h Eir, H. E., Itchell, A. L. M., Osalie, R., Ermos, J. H., Usan, S., Aisbren, E. W., Aix, D. F., & Lein, Z. K. (1999). Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological

- Development of the Child. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>, 341(8), 549–555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>
- Amiri, M., Nazarpour, S., Ramezani Tehrani, F., Sheidaei, A., & Azizi, F. (2022). The targeted high-risk case-finding approach versus universal screening for thyroid dysfunction during pregnancy: thyroid-stimulating hormone (TSH) and/or thyroid peroxidase antibody (TPOAb) test? *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(9), 1641–1651. <https://doi.org/10.1007/S40618-021-01738-7/TABLES/4>
- Andersson, M., & Braegger, C. P. (2022). The Role of Iodine for Thyroid Function in Lactating Women and Infants. *Endocrine Reviews*, 43(3), 469. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAB029>
- Andersson, M., Karumbunathan, V., & Zimmermann, M. B. (2012). Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. *The Journal of Nutrition*, 142(4), 744–750. <https://doi.org/10.3945/jn.111.149393>
- Aranda Villamayor, C. (1964). LA YODATACION DE LA SAL COMO MEDIDA NACIONAL DE PREVENCION DEL BOCIO EN MEXICO. *Salud Públ. Mex*, VI(5), 809–812.
- Bagis, T., Gokcel, A., & Saygili, E. S. (2004). Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy and the Postpartum Period: Relationship to Spontaneous Abortion. <https://Home.Liebertpub.Com/Thy>, 11(11), 1049–1053. <https://doi.org/10.1089/105072501753271743>
- Barrera, E., & Bringas Alvarado, -Olivia. (2009). LA RUTA DE LA SAL PREHISPÁNICA DE ZAPOTITLÁN SALINAS, UNA ESTRATEGIA DE DESARROLLO COMUNITARIO BASADA EN LOS. *Revista Cultura, Tecnología y Patrimonio Del Centro Universitario de Los Valles de La Universidad de Guadalajara*.
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. (2020). Glándula tiroides. In *Ganong Fisiología médica*, 26a. McGraw-Hill Education. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175917831
- Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., Ray, J. G., Al-Rubaie, Z. T. A., Askie, L. M., Berger, H., Blake, J., Graves, L., Kingdom, J. C., Lebovic, G., Lord, S. J., Maguire, J. L., Mamdani, M. M., Meloche, J., Urquia, M. L., & van Wagner, V. (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and

meta-analysis of large cohort studies. *The BMJ*, 353. <https://doi.org/10.1136/BMJ.I1753>

Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P., & Rayman, M. P. (2013). Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The Lancet*, 382(9889), 331–337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60436-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60436-5)

Batistuzzo, A., & Ribeiro, M. O. (2020). Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(1), 89–95. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000201>

Beharier, O., Walfisch, A., Wainstock, T., Szaingurten-Solodkin, I., Landau, D., & Sheiner, E. (2020). Maternal Hypothyroidism during Pregnancy and the Risk for Infectious Morbidity of the Offspring. *American Journal of Perinatology*, 37(3), 291–295. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400980>

Berbara, T. M. B. L., de Moraes, N. S., Saraiva, D. A., Corcino, C. M., Schtscherbyna, A., Moreira, K. L., Teixeira, P. de F. dos S., & Vaisman, M. (2020). Selective case finding versus universal screening for detecting hypothyroidism in the first trimester of pregnancy: a comparative evaluation of a group of pregnant women from Rio de Janeiro. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(2), 159–164. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000209>

BLAS ROMAN CASTELLON HUERTA. (2018). Cuando la sal era una joya: Antropología, arqueología y tecnología de la sal durante el Posclásico en Zapotitlán Salinas, Puebla. In *Instituto Nacional de Antropología e Historia* (Primera). INSTITUTO NACIONAL DE ANT. https://books.google.com/books/about/Cuando_la_sal_era_una_joya.html?id=TDd7DwAAQBAJ

Blatt, A. J., Nakamoto, J. M., & Kaufman, H. W. (2012). National Status of Testing for Hypothyroidism during Pregnancy and Postpartum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 777–784. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2038>

- Can, A. S., & Rehman, A. (2021). Goiter. *The 5-Minute Pediatric Consult, 8th Edition*, 398–399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562161/>
- Carlé, A., Pedersen, I. B., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2014). Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case–control study. *European Journal of Endocrinology*, 171(5), 593–602. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0481>
- Castillo Lara, M., Vilar Sánchez, Á., Cañavate Solano, C., Soto Pazos, E., Iglesias Álvarez, M., González Macías, C., Ayala Ortega, C., Moreno Corral, L. J., & Fernández Alba, J. J. (2017). “Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy.” *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1624-x>
- Caturegli, P., de Remigis, A., Chuang, K., Dembele, M., Iwama, A., & Iwama, S. (2013). Hashimoto’s Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid*, 23(2), 142. <https://doi.org/10.1089/THY.2012.0554>
- Caturegli, P., de Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 391–397. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2014.01.007>
- Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews. Nephrology*, 10(8), 466. <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2014.102>
- Charles Robert Harington, B., & Barger, G. (1927). Chemistry of Thyroxine: Constitution and Synthesis of Thyroxine. *Biochemical Journal*, 21(1), 169. <https://doi.org/10.1042/BJ0210169>
- Chen, Z., Yang, X., Zhang, C., Ding, Z., Zhang, Y., Korevaar, T. I. M., & Fan, J. (2021). Thyroid Function Test Abnormalities in Twin Pregnancies. *Thyroid*, 31(4), 572–579. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0348>
- Cooper, D. S., & Ladenson, P. W. (2019). La glándula tiroides. In D. G. Gardner & D. Shoback (Eds.), *Greenspan. Endocrinología básica y clínica, 10e*. McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1167516705>

- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Spong, C. Y., & Casey, B. M. (2021). Embriogénesis y desarrollo fetal. In *Williams Obstetricia, 26e*. McGraw-Hill Education.
<http://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?aid=1190183831>
- da Silva Medeiros, M. F., de Oliveira Cerqueira, T. L., Silva Junior, J. C., Amaral, M. T. R., Vaidya, B., Poppe, K. G., de Carvalho, G. A., Gutierrez, S., Alcaraz, G., Abalovich, M., & Ramos, H. E. (2014). Uma avaliação internacional do rastreo e manejo do hipotireoidismo durante a gestação na América Latina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58(9), 906–911.
<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003382>
- de Escobar, G. M., Obregón, M. J., & del Rey, F. E. (2004). Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology, Supplement*, 151(3). <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025>
- Dirección General de Planeación y Análisis (DGPA), S. de B. (2020). Informe anual sobre la situación de pobreza y rezago social 2022 Unidad de Planeación y Evaluación de Programas para el Desarrollo.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/698314/21_209_PUE_Zapotitl_n.pdf
- Doggui, R., & el Atia, J. (2015). Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Annales d'endocrinologie*, 76(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/J.ANDO.2014.12.002>
- Dosiou, C., Barnes, J., Schwartz, A., Negro, R., Crapo, L., & Stagnaro-Green, A. (2012). Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(5), 1536–1546. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2884>
- Dosiou, C., Sanders, G. D., Araki, S. S., & Crapo, L. M. (2008). Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: A cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology*, 158(6), 841–851. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0882>
- DuBose, J., Barnett, R., & Ragsdale, T. (2004). Honest and sensible surgeons: the history of thyroid surgery. *Current Surgery*, 61(2), 213–219.
<https://doi.org/10.1016/J.CURSUR.2003.07.021>

- Eskander, A., Kang, S. Y., Harris, M. S., Otto, B. A., Adunka, O., Weber, R. S., & Teknos, T. N. (2020). Trastornos de la cabeza y el cuello. In F. C. Brunicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, L. S. Kao, J. G. Hunter, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Schwartz. Principios de Cirugía*, 11e. McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?aid=1175752346>
- Estandarte Ortiz, A. M. (2017). *Suficiencia de yodo y estado nutricional de madres gestantes lactantes y su relación con la suficiencia de yodo de sus hijos menores de seis meses en San Ildefonso, Amealco de Bonfil* [Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Maestro en Ciencias de la Nutrición Humana]. Universidad Autónoma de Queretaro.
- Fernández Martínez, P., Aguado García, R., Barajas Galindo, D. E., Hernández Moreno, A., Alejo Ramos, M., García Arias, S., Ballesteros Pomar, M. D., & Cano Rodríguez, I. M. (2018). Influence of thyroid peroxidase antibodies on TSH levels of pregnant women and maternal-fetal complications. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(8), 444–450. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.004>
- Flores-Rebollar, A., Moreno-Castañeda, L., Vega-Servín, N. S., López-Carrasco, G., & Ruiz-Juvera, A. (2015). Prevalencia de tiroiditis autoinmune y disfunción tiroidea en adultos Mexicanos sanos, con una ingestión de yodo levemente excesiva. *Nutrición Hospitalaria*, 32(2), 918–924. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.2.9246>
- Flores-Rebollar, Armando; Lendechy Velázquez, Marisol; Castro Sánchez, A., & López Carrasco, Guadalupe; Aída, R. Juvera. (2014). Urinary iodine excretion in healthy Mexican adults. *ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICIÓN Órgano Oficial de La Sociedad Latinoamericana de Nutrición*, 63(3), 153–160.
- Francisco Pizarro, I. (2013). Tiroides y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes... default, kocher. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 882–885. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70239-6](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70239-6)
- Galia, A., Andag-Silva, A., Kho, S., & Ol, T. (2010). Validation of the UST Thyroid Scoring Index Against Ultrasensitive Assays for Thyroid-Stimulating Hormone and Free Thyroxine. *Undefined*.
- Gómez, A. (2003). Los popolacas de Tecamachalco-Quecholac Historia, cultura y sociedad de un señorío prehispánico. *Benemérita Universidad Autónoma de*

Puebla, Facultad de Filosofía y Letras, Dirección de Regionalización, Dirección de Fomento Editorial, 301–306.

- García-García C. (2016). Fisiología tiroidea. *Med Int Méx*, 32(5), 569–575.
- García-Solís, P., Solís-S., J. C., García-Gaytán, A. C., Reyes-Mendoza, V. A., Robles-Osorio, L., Hernández-Montiel, H. L., & Leo-Amador, G. E. (2011). Iodine nutrition status in pregnant women in Mexico. *Thyroid*, 21(12), 1367–1371. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0197>
- Ghanbari, M., & Ghasemi, A. (2017). Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sciences*, 187, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.012>
- Gil Carcedo-Sañudo, E., Heras-Flórez, P. de las, Herrero-Calvo, D., Fernández-Cascón, S., & Vallejo-Valdezate, L. Á. (2020). Anatomía quirúrgica de las glándulas tiroideas y paratiroides. *Rev. ORL (Salamanca)*, 11(2), 1–17. <https://doi.org/10.14201/orl.21494>
- Glinoe, D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. In *Endocrine Reviews* (Vol. 18, Issue 3, pp. 404–433). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0300>
- González-Velázquez, Alán; Ávalos-Guerrero, Ángel; Ramírez-Montiel, M. L., & Rosales-Lucio, Jaqueline; Pichardo-Cuevas, Mauricio; Contreras-Carretero, N. A. (2013). Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo. *Rev Invest Med Sur Mex*, 20(1), 11–16.
- Harder, L., Dudazy-Gralla, S., Müller-Fielitz, H., Hjerling Leffler, J., Vennström, B., Heuer, H., & Mittag, J. (2018). Maternal thyroid hormone is required for parvalbumin neurone development in the anterior hypothalamic area. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(3). <https://doi.org/10.1111/JNE.12573>
- Hennessey, J. v. (2017). The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. In *Endocrine* (Vol. 55, Issue 1, pp. 6–18). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8>
- Henrichs, J., Bongers-Schokking, J. J., Schenk, J. J., Ghassabian, A., Schmidt, H. G., Visser, T. J., Hooijkaas, H., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Hofman, A., Jaddoe, V. V. W., Visser, W., Steegers, E. A. P., Verhulst, F. C., de Rijke, Y. B., &

- Tiemeier, H. (2010a). Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(9), 4227–4234. <https://doi.org/10.1210/JC.2010-0415>
- Henrichs, J., Bongers-Schokking, J. J., Schenk, J. J., Ghassabian, A., Schmidt, H. G., Visser, T. J., Hooijkaas, H., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Hofman, A., Jaddoe, V. V. W., Visser, W., Steegers, E. A. P., Verhulst, F. C., de Rijke, Y. B., & Tiemeier, H. (2010b). Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: The Generation R Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4227–4234. <https://doi.org/10.1210/JC.2010-0415>
- Hetzel, B. S. (1983). IODINE DEFICIENCY DISORDERS (IDD) AND THEIR ERADICATION. In *The Lancet* (Vol. 322, Issue 8359, pp. 1126–1129). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0)
- Hipertensión Gestacional y Preeclampsia | ACOG.* (n.d.). Retrieved June 30, 2022, from <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Dana Flanders, W., Harry Hannon, W., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 489–499. <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.2.8182>
- Iijima, T., Tada, H., Hidaka, Y., Mitsuda, N., Murata, Y., & Amino, N. (1997). Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*, 90(3), 364–369. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00283-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00283-4)
- Jansson, R., Tötterman, T. H., SÄllström, J., & Dahlberg, P. A. (1984). Intrathyroidal and Circulating Lymphocyte Subsets in Different Stages of Autoimmune Postpartum Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 58(5), 942–946. <https://doi.org/10.1210/JCEM-58-5-942>
- Kim, S. jin, Kim, M. J., Yoon, S. G., Myong, J. P., Yu, H. W., Chai, Y. J., Choi, J. Y., & Lee, K. E. (2019). Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary

- cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-40708-1>
- Konstantinidou, S., & Konstantinidou, E. (2018). The thyroid gland in ancient Greece: a historical perspective. *Hormones*, 17(2), 287–291. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0039-z>
- Lacroix, L., Pourcher, T., Magnon, C., Bellon, N., Talbot, M., Intaraphairot, T., Caillou, B., Schlumberger, M., & Bidart, J. M. (2004). Expression of the Apical Iodide Transporter in Human Thyroid Tissues: A Comparison Study with Other Iodide Transporters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(3), 1423–1428. <https://doi.org/10.1210/JC.2003-030542>
- Langer, P. (1971). Extrathyroidal effect of thiocyanate and propylthiouracil: the depression of the protein-bound iodine level in intact and thyroidectomized rats. *The Journal of Endocrinology*, 50(3), 367–372. <https://doi.org/10.1677/JOE.0.0500367>
- Dirección General de Planeación y Análisis (DGPA), S. de B. (2020). *Informe anual sobre la situación de pobreza y rezago social 2022 Unidad de Planeación y Evaluación de Programas para el Desarrollo*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/698314/21_209_PUE_Zapotitl_n.pdf
- Latham, M. C. (2002). Trastornos por carencia de yodo. In *NUTRICIÓN HUMANA EN EL MUNDO EN DESARROLLO* (1st ed.). Colección FAO: Alimentación y nutrición N° 29. <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s00.htm#Contents>
- Lazarus, J., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European Thyroid Journal*, 3(2), 76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- Lazarus, J. H., Bestwick, J. P., Channon, S., Paradice, R., Maina, A., Rees, R., Chiusano, E., John, R., Guaraldo, V., George, L. M., Perona, M., Dall’Amico, D., Parkes, A. B., Joomun, M., & Wald, N. J. (2012). Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 493–501. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1106104/SUPPL_FILE/NEJMOA1106104_DISCLOSURES.PDF

- Leko, M. B., Gunjača, I., Pleić, N., & Zemunik, T. (2021). Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/IJMS22126521>
- Levine, R. J., Vatten, L. J., Horowitz, G. L., Qian, C., Romundstad, P. R., Yu, K. F., Hollenberg, A. N., Hellevik, A. I., Asvold, B. O., & Ananth Karumanchi, S. (2009). Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *The BMJ*, 339(7734), 1355–1358. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B4336>
- Li, M., Wang, R., Cheng, X., Mao, D., Yang, L., Piao, J., Lu, S., Qiu, L., & Yang, X. (2018). [Thyroid function for Chinese pregnant women in 2010-2012]. *Wei Sheng Yan Jiu = Journal of Hygiene Research*, 47(5), 728–732. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593297/>
- López-Muñoz, E., Ibarra-Avalos, J. A., Chan-Verdugo, R. G., Mateos-Sánchez, L., & Sánchez-Rodríguez, O. (2016). Prevalence of hypothyroidism during pregnancy in a highly specialised referral centre in Mexico. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(8), 1069–1075. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1196482>
- Marine, D., & Kimball, O. P. (1917). The prevention of simple goiter in man. A survey of the incidence and types of thyroid enlargements in the schoolgirls of Akron (Ohio), from the 5th to the 12th grades, inclusive-The plan of prevention proposed. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 3(1), 40–48. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:S0022214317900320>
- Martínez, M., Soldevila, B., Lucas, A., Velasco, I., Vila, L., & Puig-Domingo, M. (2018). Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, 65(2), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2017.11.016>
- Martínez-Salgado, H., Castañeda-Limones, R., Campo, D. L.-M. del, Ramos-Hernández, R. I., Orozco-López, M., Rivera-Dommarco, J., Mendoza, I., & Magos, C. (2002). Deficiencia de yodo y otros posibles bociógenos en la persistencia del bocio endémico en México. *Gac Méd Méx*, 138(02), 149–156.
- Meeker, J. D., & Ferguson, K. K. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and

- adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1396–1402. <https://doi.org/10.1289/EHP.1103582>
- Moleti, M., Presti, V. P. Io, Campolo, M. C., Mattina, F., Galletti, M., Mandolino, M., Violi, M. A., Giorgianni, G., de Domenico, D., Trimarchi, F., & Vermiglio, F. (2008). Iodine Prophylaxis Using Iodized Salt and Risk of Maternal Thyroid Failure in Conditions of Mild Iodine Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2616–2621. <https://doi.org/10.1210/JC.2008-0352>
- Monaghan, A. M., Mulhern, M. S., McSorley, E. M., Strain, J. J., Dyer, M., van Wijngaarden, E., & Yeates, A. J. (2021). Associations between maternal urinary iodine assessment, dietary iodine intakes and neurodevelopmental outcomes in the child: a systematic review. *Thyroid Research*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13044-021-00105-1>
- Moore, K. L., Dalleyll, A. F., & Agur, A. M. (2018). Cuello. In *MOORE Anatomía con orientación clínica* (pp. 990–1060). Wolters Kluwer. <https://cienciasbasicas.lwwhealthlibrary.com/content.aspx?sectionid=243012662&bookid=2884>
- Moreno-Reyes, R., Glinoeer, D., van Oyen, H., & Vandevijvere, S. (2013). High Prevalence of Thyroid Disorders in Pregnant Women in a Mildly Iodine-deficient Country: A Population-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(9), 3694–3701. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2149>
- Nazarpour, S., Tehrani, F. R., Rahmati, M., Minooe, S., Simbar, M., Noroozadeh, M., & Azizi, F. (2018). Validation of billewicz scoring system for detection of overt hypothyroidism during pregnancy. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3). <https://doi.org/10.5812/ijem.64249>
- Negro, R., Formosa, G., Coppola, L., Presicce, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., & Dazzi, D. (2007). Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(1), 3–8. <https://doi.org/10.1007/BF03347388>
- Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D., & Hassan, H. (2006). Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid

- Disease: Effects on Obstetrical Complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(7), 2587–2591. <https://doi.org/10.1210/JC.2005-1603>
- Nilsson, M., & Fagman, H. (2017). Development of the thyroid gland. In *Development (Cambridge)* (Vol. 144, Issue 12, pp. 2123–2140). Company of Biologists Ltd. <https://doi.org/10.1242/dev.145615>
- Niwattisaiwong, S., Burman, K. D., & Li-Ng, M. (2017). Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(3), 236–244. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15053>
- Quinn, F. A., Reyes-Mendez, M. A., Nicholson, L., Compean, L. P., & Tavera, M. L. (2014). Thyroid function and thyroid autoimmunity in apparently healthy pregnant and non-pregnant Mexican women. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(9), 1305–1311. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0350>
- Quiroga-Sánchez VG. (2013). Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea. *Rev Endocrinol Nutr*, 21(4), 154–158.
- Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6), 101367. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2019.101367>
- Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19(10), 102649. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2020.102649>
- Red global de yodo (IGN) - Inicio. (n.d.). Retrieved April 14, 2021, from <https://www.ign.org/>
- Riedel, C., Dohán, O., de la Vieja, A., Ginter, C. S., & Carrasco, N. (2001). Journey of the iodide transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, 26(8), 490–496. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(01\)01904-1](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(01)01904-1)

- Riesco-Eizaguirre, G., & Santisteban, P. (2008). Transportador de yodo (NIS) y su aplicación diagnóstica y terapéutica en diferentes enfermedades. *Endocrinología y Nutrición*, 55(3), 107–110. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)70645-4](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)70645-4)
- Roberts, C. G. P., & Ladenson, P. W. (2004). Hypothyroidism. *Lancet*, 363(9411), 793–803. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15696-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15696-1)
- Sadler, T. W. (2019). Cabeza y Cuello. In *LANGMAN: Embriología médica* (14e ed., pp. 284–312). WOLTERS KLUWER. <https://cienciasbasicashealthlibrary.bibliotecabuap.elogim.com/book.aspx?bookid=2899>
- Sal yodada fluorurada | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx.* (n.d.). Retrieved April 24, 2022, from <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/sal-yodada-fluorurada>
- Sarkar, S., Banerjee, S., Sarkar, R., & Sikder, B. (2016). A Review on the History of ‘Thyroid Surgery.’ *The Indian Journal of Surgery*, 78(1), 32. <https://doi.org/10.1007/S12262-015-1317-5>
- SEDESOL. (2016). Informe Anual Sobre La Situación de Pobreza y Rezago Social. In *Informe Anual Sobre La Situación De Pobreza Y Rezago Social*. http://www.dof.gob.mx/SEDESOL/Chiapas_108.pdf
- Shu, Insoo; Sosa, J. A. (2022). Capítulo 37 Tiroides. In *SABISTON: TEXTBOOK OF SURGERY: THE BIOLOGICAL BASIS OF MODERN SURGICAL PRACTICE* (20e ed., pp. 873–917). Elsevier Inc. All rights reserved. <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/book/3-s2.0-B9780323640626120018>
- Soldin, O. P., Tractenberg, R. E., Hollowell, J. G., Jonklaas, J., Janicic, N., & Soldin, S. J. (2004). Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin, and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid*, 14(12), 1084–1090. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1084>
- Solecki, R., Kortenkamp, A., Bergman, Å., Chahoud, I., Degen, G. H., Dietrich, D., Greim, H., Håkansson, H., Hass, U., Husoy, T., Jacobs, M., Jobling, S., Mantovani, A., Marx-Stoelting, P., Piersma, A., Ritz, V., Slama, R., Stahlmann, R., van den Berg, M., ... Boobis, A. R. (2017). Scientific principles for the identification of endocrine-

- disrupting chemicals: a consensus statement. *Archives of Toxicology*, 91(2), 1001–1006. <https://doi.org/10.1007/S00204-016-1866-9>
- Stagnaro-Green, A., & Glinoe, D. (2004). Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 18, Issue 2, pp. 167–181). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.007>
- Sullivan, S. A. (2019). Hypothyroidism in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 62(2), 308–319. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000432>
- Taylor, P. N., & Lazarus, J. H. (2019). Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(3), 547–556. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.010>
- Tayier, R., Wang, C., Ma, P., Yuan, Y., Zhang, Y., Wu, S., & Zhang, L. (2022). Iodine Nutritional Status of Pregnant Women After 14 Years of Lipiodol Supplementation: a Cross-Sectional Study in Historically Iodine-Deficient Areas of China. *Biological Trace Element Research*, 1–9. <https://doi.org/10.1007/S12011-022-03123-8/FIGURES/2>
- Teng, W., Shan, Z., Patil-Sisodia, K., & Cooper, D. S. (2013). Hypothyroidism in pregnancy. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 1, Issue 3, pp. 228–237). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8)
- Terris, D. J., & Duke, W. S. (2016). *Thyroid and Parathyroid Diseases: Medical and Surgical Management: Vol. 2nd editio.* Thieme. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1241662&lang=es&site=ehost-live>
- Thome-ortiz, M., Hubert, R., Chistine Jesus Contreras, M. de, Cita, D., & Chistine, M. de. (2017). TURISMO CULINARIO Y PATRIMONIO HISTÓRICO: LA RUTA DE LA SAL PREHISPÁNICA EN ZAPOTITLÁN SALINAS, MEXICO. *DOS ALGARVES: A MULTIDISCIPLINARY E-JOURNAL*, 30, 72–84. <https://doi.org/10.18089/DAMeJ.2017.30.6>
- Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135(6), e261–e274. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003893>

- Tomer, Y. (2010). Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(7), 715–725. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1644>
- V, L. (2004). A short history of the thyroid gland. *Hormones (Athens, Greece)*, 3(4), 268–271. <https://doi.org/10.14310/HORM.2002.11137>
- Vaidya, B., Anthony, S., Bilous, M., Shields, B., Drury, J., Hutchison, S., & Bilous, R. (2007). Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(1), 203–207. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-1748>
- Vanderpump, M. P. J., Tunbridge, W. M. G., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D. M., Rodgers, H., Tunbridge, F., & Young, E. T. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology*, 43(1), 55–68. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.1995.TB01894.X>
- Vidal, Z. E. O., Rufino, S. C., Tlaxcalteco, E. H., Trejo, C. H., Campos, R. M., Meza, M. N., Rodríguez, R. C., & Arroyo-Helguera, O. (2014). Oxidative stress increased in pregnant women with iodine deficiency. *Biological Trace Element Research*, 157(3), 211–217. <https://doi.org/10.1007/S12011-014-9898-6>
- Vila, L., Velasco, I., González, S., Morales, F., Sánchez, E., Laila, J. M., Martínez-Astorquiza, T., Puig-Domingo, M., Arena, J., Ares, S., Arrizabalaga, J. J., Arrobas, T., Bandrés, N., María, O., Berbel, P., Bezanilla López, C., Caballero, Á., de la Vieja Escolar, A., Donnay Candil, S., ... Wengrowicz, S. (2012). Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinología y Nutrición*, 59(9), 547–560. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2012.06.014>
- Wartofsky, L. (2006). Myxedema Coma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35(4), 687–698. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2006.09.003>
- World Health Organization. (2007). *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. (3rd ed). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.

- Yalamanchi, S., & Cooper, D. S. (2015). Thyroid disorders in pregnancy. In *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 27, Issue 6, pp. 406–415). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000226>
- Yamamoto, J. M., Benham, J. L., Nerenberg, K. A., & Donovan, L. E. (2018). Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 8(9), e022837. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022837>
- Yoshida, A., Taniguchi, S., Hisatome, I., Royaux, I. E., Green, E. D., Kohn, L. D., & Suzuki, K. (2002). Pendrin Is an Iodide-Specific Apical Porter Responsible for Iodide Efflux from Thyroid Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(7), 3356–3361. <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.7.8679>
- Zhou, J., Li, W., Du, J., Qiao, C., Shang, T., & Liu, X. (2014). Correlation between thyroid hormones and renal function in severe pre-eclampsia patients with hypothyroidism. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 49(11), 811–815.
- Zimmermann, M. B. (2007). The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Public Health Nutrition*, 10(12A), 1584–1595. <https://doi.org/10.1017/S1368980007360965>
- Zimmermann, M. B. (2009). Iodine deficiency. In *Endocrine Reviews* (Vol. 30, Issue 4, pp. 376–408). Oxford Academic. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
- Zimmermann, M. B. (2012). The Effects of Iodine Deficiency in Pregnancy and Infancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26(SUPPL. 1), 108–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01275.x>
- Zimmermann, M. B. (2020). Iodine supplements for mildly iodine-deficient pregnant women: are they worthwhile? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(2), 247–248. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAA116>
- Zimmermann, M. B., Jooste, P. L., & Pandav, C. S. (2008). Iodine-deficiency disorders. In *The Lancet* (Vol. 372, Issue 9645, pp. 1251–1262). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)