

HIPOTIROIDISMO: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE MORTALIDAD EN CHILE ENTRE LOS AÑOS 2002 Y 2019

María Ahumada Molina^a
Begoña Del Río Fernández^{a*}
Antonio Leporati Verdugo^a
Josefina Lobos Poblete^a
Juan Osorio Villalobos^a
Javiera Soto Lizana^a
Antonia Valencia Gutiérrez^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 28 de septiembre, 2021. Aceptado en versión corregida el 01 de diciembre, 2021.

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo es un trastorno de la glándula tiroidea que genera déficit de hormona tiroidea. Se relaciona con un aumento de las enfermedades cardiovasculares. Es más prevalente en mujeres y adultos mayores. **Objetivo:** Describir la epidemiología del hipotiroidismo en Chile para dimensionar su impacto en la salud de la población chilena. **Metodología:** Análisis descriptivo de datos de mortalidad por hipotiroidismo en Chile, registrados en el DEIS-MINSAL, entre el año 2002 y 2019. **Resultado:** Se observa una disminución en la tasa de mortalidad. Esta tasa es mayor en mujeres y aumenta con la edad. A nivel regional la mortalidad es mayor en el norte. La mayoría de los registros de mortalidad corresponden a hipotiroidismo no especificado. **Discusión:** El hipotiroidismo en Chile tiene una alta prevalencia, pero baja mortalidad. El impacto probablemente radica en los efectos cardiovasculares. La mayoría de las regiones con mortalidad elevada presentan también una yoduria elevada, por lo que podría haber una asociación. Falta especificar la etiología del hipotiroidismo en las bases de datos nacionales. **Conclusión:** El hipotiroidismo es frecuente y se requieren estudios adicionales para determinar el impacto en la mortalidad por causa cardiovascular en Chile. Se debería evaluar cómo afecta el consumo de sal yodada y otras sustancias como percloratos y pesticidas en la prevalencia y mortalidad.

Palabras clave: Hipotiroidismo, Mortalidad, Epidemiología.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo (HT) es un trastorno en el cual la glándula tiroidea no produce suficientes hormonas¹⁻³. La tiroidea produce tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), hormonas esenciales para el metabolismo humano y participan en procesos de función cerebral, desarrollo neural, entre otros^{1,3}. La materia prima para su síntesis es el yodo, obtenido principalmente de la dieta^{1,2,4}.

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), estimulando la producción hipofisaria de hormona tiroestimulante (TSH), ésta estimula la síntesis y secreción de T3 y T4. Las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TRH y TSH por feedback negativo³.

El HT se puede clasificar como primario por déficit de T3-T4 (más del 99% de los casos)⁵, secundario por deficiencia TSH y terciario por deficiencia de TRH^{4,6}. Además, se puede clasificar en HT clínico (TSH elevada y T4 libre (T4L) normal), o subclínico (TSH elevada y T4L normal pero insuficiente para los requerimientos del paciente).

El déficit de hormonas tiroideas tiene múltiples repercusiones, sobre todo a nivel cardiovascular⁷. Aumenta la resistencia vascular sistémica, disminuye el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, aumentando el riesgo de insuficiencia cardíaca. Además, produce aumento del colesterol total y LDL, hipertensión arterial diastólica

y aumento de la circunferencia de cintura, aumentando el riesgo cardiovascular^{4,7}.

Las manifestaciones clínicas son variadas, e incluyen aumento de peso, intolerancia al frío, fatiga, disnea, alteración de ánimo, constipación, irregularidad menstrual, debilidad muscular, piel seca, caída del pelo, entre otros^{3,4}. Los principales factores de riesgo son: edad mayor⁴, sexo femenino, raza blanca⁸, déficit o exceso de yodo, tratamientos con radioyodo o radiación en cuello⁹, fármacos (litio y amiodarona)⁹ y comorbilidades (DM1, enfermedad celíaca, vitíligo y Síndrome de Down)⁴.

El HT es una patología frecuente a nivel mundial. Su prevalencia en población general es entre 0-5% para HT clínico^{4,5} y 3-12% para HT subclínico¹⁰. Se ha descrito mayor prevalencia en mujeres¹¹⁻¹⁵, y ésta aumenta con la edad^{9,12-14,16}. La principal etiología es el déficit de yodo⁹. Se ha informado menor incidencia de HT en países con sal yodada¹⁷, donde predominan las Tiroiditis Autoinmunes^{5,9}.

Se ha reportado mayor prevalencia de HT en poblaciones expuestas a organoclorados, dioxinas, éteres de difenilo polibromados (PBDE) y percloratos^{18,19}. Las poblaciones que viven en zonas con menores temperaturas tienen mayor prevalencia de HT. Estudios demuestran una variación estacional de TSH, la cual disminuye en climas fríos¹⁰.

El HT se asocia con un aumento de la mortalidad, riesgo que aumenta aún más si hay patología

*Correspondencia: bdelriof@udd.cl
2021, Revista Confluencia, 4(2), 36-41



cardiaca de base²⁰. La mortalidad por enfermedad coronaria y el riesgo de padecer un evento coronario aumentan con niveles de TSH >10 mU/L²¹.

La complicación más grave es el coma mixedematoso. Esta es la expresión máxima de un HT sin tratamiento. Habitualmente es desencadenado por infecciones sistémicas, cirugías, y complicaciones cardiovasculares, entre otros²². Tiene una incidencia de 0,22/ millón-año²³ y una letalidad de un 20-25%^{24,25}.

Este proyecto nace a partir de la importante prevalencia de esta patología en el país, además de presentar una historia natural bien definida, por lo que es posible intervenir evitando complicaciones y mortalidad asociada. El objetivo general de este estudio es describir la epidemiología del HT con el fin de dimensionar su impacto en la salud de la población chilena. Los objetivos específicos son: 1) describir la mortalidad en Chile en cuanto a: tiempo, lugar y persona, y 2) describir la prevalencia e incidencia en Chile a partir de otras fuentes.

METODOLOGÍA

Este estudio descriptivo cuantitativo corresponde a un análisis de datos secundarios registrados en las bases del DEIS-MINSAL respecto a las muertes totales y por HT en Chile entre el año 2002 y 2019. Los códigos CIE-10 de HT incluidos se especifican en la Tabla 1.

Tabla 1: Diagnósticos CIE-10 seleccionados para el estudio*.

Código	Diagnóstico
E00.9	Hipotiroidismo por carencia congénita de yodo – Síndrome congénito de carencia de yodo, no especificado
E01.8	Hipotiroidismo por carencia de yodo adquirida
E02	Hipotiroidismo subclínico por carencia de yodo
E03.0	Hipotiroidismo congénito con bocio difuso
E03.1	Hipotiroidismo congénito sin bocio
E03.2	Hipotiroidismo debido a medicamentos y otras sustancias exógenas
E03.3	Hipotiroidismo postinfeccioso
E03.5	Coma mixedematoso
E03.8	Otros hipotiroidismos especificados
E03.9	Hipotiroidismo no especificado
E06.3	Tiroiditis autoinmune
E89.0	Hipotiroidismo post procedimiento
P72.2	Hipotiroidismo neonatal transitorio

*Se incluyeron todos los códigos CIE-10 concordantes con HT clínico y subclínico. Para esto se buscó “hipotiroidismo” utilizando el buscador eCIEMaps v 3.3.8 donde se obtuvieron los códigos especificados en la tabla.

Se realizó una descripción de la mortalidad según las variables epidemiológicas tiempo, lugar, sexo y edad de la población. Para la descripción en el tiempo, se calculó la tasa de mortalidad ajustada por edad mediante el método directo, y con el fin de realizar una comparación más fidedigna entre el

primer y último año de estudio, se utilizó como población estándar la población en Chile del año 2019. También se incluyó una descripción de la estacionalidad con el número de defunciones al mes por año.

Según lugar, se realizó un ajuste de tasas por edad con el método indirecto, puesto que no se disponía de datos de la población total por región en dicho período para realizar un ajuste por método directo. Por lo tanto, se calculó la razón de mortalidad estandarizada (RME) para cada región de Chile utilizando como tasa estándar el promedio de defunciones observadas por grupo etario entre 2015 y 2019. Este promedio fue calculado utilizando como denominador la población del 2017, ya que corresponde a la población a mitad del período. Según sexo, se ajustaron por edad las tasas de mortalidad por método directo usando como población estándar la población total del 2019. Según edad, se utilizaron las tasas de mortalidad promedios entre los años 2015 y 2019, utilizando como denominador la población del 2017, correspondiente a la población a mitad de período. Luego, se describió la distribución de mortalidad de HT según diagnóstico CIE-10.

Respecto a la información de la situación en Chile de otras fuentes, se revisaron artículos especificados en la Tabla 2.

En relación al apego a las normas éticas, el estudio solo contempla el uso de bases de datos secundarias, anonimizados, y públicamente disponibles en el DEIS-MINSAL.

Tabla 2. Artículos revisados para resultados: “situación en Chile de otras fuentes”.

Artículos y Fuentes
MINSAL. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Dep Salud Pública, Esc Med Pontif Univ Católica Chile. 2008;1-101.
Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010 [Internet]. Vol. 1, Gobierno de Chile. 2010 [citado 28 de junio de 2021]. 778 p. Disponible en: https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf
Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria S de SP. Encuesta nacional de salud 2016-2017 Segunda entrega de resultados. Ens 2016-2017 [Internet]. 2018 [citado 28 de junio de 2021];(Encuesta Nacional de Salud):50. Disponible en: http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf
Subsecretaría de salud pública división de prevención y control de enfermedades. S técnica A. Guía clínica AUGE. Hipotiroidismo en personas de 15 años y más. Ser Guías Clínicas MINSAL [Internet]. 2013 [citado 28 de junio de 2021];1° edición:23. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/09/Hipotiroidismo-personas-de-15-años-y-más.pdf
Ammann R R, Bravo M P, Quinchavil D R, Novik A V. Calidad de vida en pacientes con hipotiroidismo TT - Quality of life in patients with Hypothyroidism. Rev chil endocrinol diabetes [Internet]. 2017 [citado 9 de julio de 2021];10(3):95-9. Disponible en: http://www.revistasoched.cl/3_2017/4.pdf

RESULTADO

Descripción de Mortalidad

Tiempo

Entre el 2002 y 2013 (Figura 1), se observa que la tasa total de mortalidad ajustada se mantuvo entre 0,3 y 0,6 por cada 100.000 habitantes, teniendo un punto mínimo en 2003. Desde el 2014 se ve un incremento sostenido en la tasa, llegando a un punto máximo de aproximadamente 1,03 por 100.000 habitantes en el 2016, equivalente a un 263,94% más que en el 2003. Luego se ve un descenso brusco en el 2018 llegando a los 0,39 por 100.000 habitantes y se mantiene similar en el 2019. Al comparar las tasas del 2002 y 2019, se ve una disminución del 30,7%.

En relación a la estacionalidad, entre 2002 y 2019, la mayoría de las defunciones alcanzan un mayor número entre los meses de mayo y octubre.

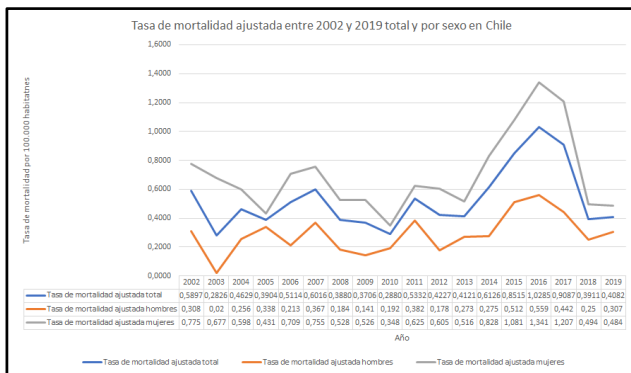


Figura 1. Tasa de mortalidad ajustada entre 2002 y 2019 total y por sexo.

Lugar

A lo largo de Chile (Figura 2), se observa que las regiones que presentan una RME sobre el país son: Arica y Parinacota, Antofagasta, Atacama y Bio-Bio. El resto de las regiones presentan un riesgo similar o menor al del país.

Antofagasta fue la región con mayor RME llegando a tener un 150% más riesgo que en todo el país. Por otro lado, la región con menor RME fue la de Los Lagos, teniendo un riesgo 42% menor al del país.

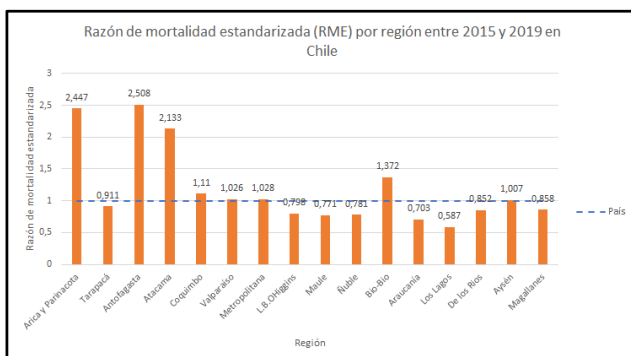


Figura 2. RME por región entre 2015 y 2019.

Sexo

Al comparar las tasas ajustadas de mortalidad (Figura 1), se ve que las mujeres tienen mayor mortalidad por HT que los hombres, y que la población general para todos los años. El 2016, año en que se presentó la mayor mortalidad, se ve que el riesgo de morir de las mujeres fue 3,59 veces mayor que el de los hombres.

La menor diferencia entre ambos sexos se presentó en el año 2005 donde las mujeres presentaron 1,83 veces más riesgo que los hombres.

Edad

El grupo etario más afectado, en todos los años, es el de ≥ 80 años. Entre los 0 y 24 años no se registraron muertes por HT y entre los 25 y 29 solo se registró una defunción. Entre los 30 y 64 años la tasa se mantiene entre 0,1 y 0,4 muertes por 100.000 habitantes. Luego, el grupo de 65-69 años tiene una tasa de mortalidad promedio cerca de 3 veces mayor que el grupo de 60-64 años. Entre los 70 y 79 años la tasa aumenta discretamente. Finalmente, en el grupo de ≥ 80 años asciende súbitamente hasta 16,8 por 100.000 habitantes, equivalente a 24 veces el riesgo de morir por HT de la población general.

Según Diagnóstico

Para todos los años, la mayor proporción de muertes registradas corresponden a hipotiroidismos no especificados con un 90,6% de los registros entre el año 2002 y 2019. Le sigue el coma mixedematoso con un 7,4% y la tiroiditis autoinmune con un 0,9%. El resto de las etiologías presenta un número de muertes muy inferior en comparación a las previamente mencionadas.

Descripción basada en otras fuentes de información para Chile

Incidencia y prevalencia

La incidencia de HT en Chile para el año 2008 en mujeres fue de 2,88 cada 1000 individuos, y en hombres 1,56 cada 1000 individuos²⁶. La ENS evaluó la prevalencia de sospecha de HT en la población general adulta en Chile incluyendo HT subclínico y clínico. La prevalencia de sospecha de HT según la ENS 2009 - 2010 en la población general fue de 19,4%²⁷, y según la ENS 2016 - 2017, de 18,6%²⁸, sin diferencia significativa entre ambas. La ENS 2016 - 2017 señala que un 2,2% de la población presentó HT clínico²⁷.

No existen diferencias significativas entre las prevalencias de mujeres y hombres, (18,9% y 18,2% respectivamente). La prevalencia de HT aumenta con la edad, siendo 31,3% en mujeres mayores de 65 años²⁹.

No hay diferencia significativa entre la prevalencia en zonas rurales y urbanas. Las Regiones de: Tarapacá, Antofagasta, Biobío y Aysén tienen



prevalencias significativamente mayores que la Región Metropolitana²⁷.

El HT presenta mayores prevalencias en niveles educacionales bajos, siendo esta de 27,2% en aquellos con menos de 8 años de estudio, 19,9% con 8-12 años y 12,7% con más de 12 años²⁷.

Calidad de vida

En relación al componente físico, no existe gran diferencia entre los pacientes hipotiroideos y la población general, no así en la esfera psicológico-psiquiátrica, ya que el HT se encuentra relacionado a depresión, somnolencia, bradipsiquia y astenia³⁰.

La mayoría de los pacientes en tratamiento alcanza niveles normales de TSH²⁹ (53,3% de los pacientes tratados)²⁷.

El HT no ha mostrado tener un impacto significativo en la calidad de vida²⁹, ya que la mayoría de los casos son asintomáticos²⁷.

Yodo

En el año 1979 en Chile, se instauró una política de yodación de la sal. De esta manera, se logró disminuir la incidencia de HT y bocio endémico. Actualmente, Chile se encuentra según la OMS, como un país "suficiente de Yodo". Con los años la población chilena ha tenido un alto consumo de yodo³¹⁻³².

DISCUSIÓN

El HT es un trastorno mundialmente prevalente. La prevalencia internacional es de 0-5% para HT clínico y de 3-12% para HT subclínico^{4,5,10}. En Chile, la prevalencia de sospecha de HT en población adulta es 18,6%²⁸ la cual posiciona al país dentro de los mayores índices de prevalencia de esta patología. Pese a esto, la tasa de mortalidad fue solo de 0,41 muertes por 100.000 habitantes en 2019, según los datos del DEIS. Esto se debe a que las personas con HT no fallecen por éste, sino que por las complicaciones asociadas. Existe una asociación fisiopatológica entre HT y factores de riesgo cardiovascular (FRCV)^{4,13}. Además, aumenta la mortalidad por enfermedad coronaria y cardiovascular^{20,21}. No hay datos nacionales sobre la asociación entre HT y mortalidad por causas cardiovasculares. Sería interesante determinar el rol del HT como FRCV y cuántas defunciones cardiovasculares se asocian a un diagnóstico previo de HT considerando que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte específica en Chile^{27,28,31}.

Al analizar en el tiempo, la prevalencia de HT clínico y subclínico del 2009-2010 al 2016-2017 se mantuvo sin diferencias significativas^{27,28}. La mortalidad disminuyó un 30,7% entre los años 2002 y 2019, esto podría deberse a que el año 2013 el tratamiento está patología fue incluida en el GES. Si el tratamiento es controlado, los pacientes logran alcanzar niveles normales de TSH²⁹. Un 53,3% tiene niveles de TSH dentro del rango normal³³. En base a

estas cifras, las tasas de mortalidad por causas de HT podrían estar asociadas con aquellos pacientes que no presentan un control óptimo, puesto que existe una asociación entre el mal control farmacológico y la incidencia de coma mixedematoso^{3,4,23-25}.

A lo largo de Chile, las prevalencias son mayores en las regiones de: Tarapacá, Antofagasta, Biobío y Aysén²⁸. Respecto a mortalidad, las regiones del norte presentan una RME mayor que en el resto del país (exceptuando Tarapacá), mientras que las regiones centro y sur presentaron una RME menor o similar a la del país (exceptuando Biobío). En la literatura se describe que tanto el déficit como exceso de yodo en la dieta es un factor de riesgo para HT¹⁷. Actualmente Chile se encuentra "sobre los requerimientos de yodo", lo que probablemente se asocia con mayores índices de prevalencia de patologías tiroideas^{28,32}. La ENS 2009-2010 muestra que, en las regiones de Arica y Parinacota, Tarapacá y Antofagasta, las medianas de yoduria son superiores a las del resto del país²⁷. Esto podría explicar los resultados obtenidos, sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar si existe asociación entre el consumo de sal yodada y mortalidad por HT por región. De existir una relación, se debería reevaluar la política de yodación de sal en Chile.

Por otro lado, se ha informado una mayor prevalencia de HT en poblaciones expuestas a percloratos y organoclorados¹⁸. En Chile no existen estudios que determinen la presencia de estos residuos en los alimentos³³, por lo que sería importante estudiar y evaluar su asociación con la prevalencia de HT. Otro factor relacionado a mayor prevalencia es el bajo nivel educacional, existiendo mayor riesgo en poblaciones con menos años de estudio²⁷.

Se describe internacionalmente que el HT es más frecuente en mujeres¹¹⁻¹⁵, sin embargo, a nivel nacional esta diferencia no es significativa^{27,28}. Por otro lado, en la investigación actual se evidencia que las mujeres tienen las mayores tasas de defunciones ajustadas por edad en Chile en 2002-2019, en comparación a los hombres y a la población general.

La tasa de mortalidad promedio aumenta a medida que aumenta la edad, siendo particularmente alta en el tramo de 80 y más años llegando a tener 24 veces más riesgo de morir por HT que la población general. Esto se relacionaría con el aumento de la prevalencia relacionado con la edad evaluado en la ENS 2009-2010²⁷. Lo anterior podría explicarse debido al envejecimiento natural de la glándula, donde se produce un aumento de tejido fibroso con disminución de tamaño y celularidad de los folículos tiroideos³⁴.

En esta investigación, el HT no especificado fue la causa más frecuente de mortalidad en Chile. Se describe que, en los países suficientes de yodo, como Chile³², la etiología que predomina es la



autoinmune^{5,9,29}. Por lo tanto, se podría plantear que en Chile existe una tendencia a no especificar la etiología de HT según la CIE-10.

CONCLUSIÓN

En este trabajo se realizó una descripción epidemiológica completa en base a datos del DEIS MINSAL y fuentes externas. Se concluye que el HT es una patología frecuente y de baja mortalidad en Chile. El impacto de esta enfermedad radica en los cambios cardiovasculares secundarios. Se requieren estudios adicionales para determinar el impacto del HT en la mortalidad por causas cardiovasculares, la cual es la primera causa de mortalidad.

La mortalidad por HT predomina en mujeres y en las regiones de: Arica y Parinacota, Antofagasta, Atacama, Coquimbo y Biobío. Es relevante determinar cómo afecta el consumo de sal yodada y otras sustancias en la prevalencia y mortalidad por HT en Chile para poder desarrollar políticas de prevención en primaria y así mejorar los indicadores.

Por otro lado, es importante mejorar el sistema de clasificación de enfermedades en Chile, con el fin de especificar correctamente la etiología del HT y así mejorar la información disponible.

Por último, es necesario recalcar la importancia de mantener, entregar y realizar un seguimiento adecuado del tratamiento, para prevenir un impacto en la calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thyroid I of M (US) C on MC of R, Stone MB, Wallace RB. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction [Internet]. Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction. National Academies Press; 2003 [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221544/>
2. Jameson J, Mandel SJ WA. Trastornos de la glándula tiroidea | Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 20e [Internet]. 2018 [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.suscripciones.udd.cl:2443/content.aspx?bookid=1717§ionid=114938238#1137943427>
3. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls [Internet]. 12 de mayo de 2021 [citado 7 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism [Internet]. Vol. 390, The Lancet. 2017 [citado 30 de abril de 2021]. 1550–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/>
5. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. Adv Ther [Internet]. 2019 [citado 7 de julio de 2021];36:47-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>
6. Trifu DS, Gil-Fournier Esquerra N, Peláez Torres N, Álvarez Hernández J. Hypothyroidism. Med. [Internet]. 2020 [citado 7 de julio de 2021];13(13):72734.

- Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-hipotiroidismo-articulo-S0304541220301712>
7. Jiskra J. Hyperthyroidism and the heart. Kardiol Rev. 2018;20(3):167-72.
 8. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. Proc Nutr Soc [Internet]. 2019 [citado 7 de julio de 2021];78(1):34–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/s0029665118001192>
 9. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2018 [citado 7 de julio de 2021];14(5):301–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
 10. Kim YA, Park YJ. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. Endocrinol Metab [Internet]. 2014 [citado 7 de julio de 2021];29(1):20–9. Disponible en: <https://doi.org/10.3803/enm.2014.29.1.20>
 11. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2014 [citado 7 de julio de 2021];99(3):923–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
 12. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull [Internet]. 2011 [citado 7 de julio de 2021];99(1):39–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
 13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med [Internet]. 28 de febrero de 2000 [citado 18 de abril de 2021];160(4):526–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10695693/>
 14. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 [citado 18 de abril de 2021];87(2):489–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836274/>
 15. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1995 [citado 7 de julio de 2021];43(1):55–68. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
 16. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. J Am Med Assoc [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 18 de mayo de 2021];292(21):2591–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572717/>
 17. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1983 [citado 28 de junio de 2021];57(4):859–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6309889/>
 18. Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid [Internet]. Vol. 23, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009 [citado



- 28 de junio de 2021]. p. 801–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942155/>
19. Oulhote Y, Chevrier J, Bouchard MF. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (pbdes) and hypothyroidism in canadian women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 28 de junio de 2021];101(2):590–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606679/>
 20. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JDS, Cao ZY, Zheng WP, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med* [Internet]. 2 de diciembre de 2017 [citado 19 de abril de 2021];15(1):21. Disponible en: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0777-9>
 21. Rodondi N, Den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2010 [citado 7 de julio de 2021];304(12):1365–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
 22. Iida K, Hino Y, Ohara T, Chihara K. A case of myxedema coma caused by isolated thyrotropin stimulating hormone deficiency and hashimoto's thyroiditis [Internet]. Vol. 58, *Endocrine Journal*. Endocr J [Internet]. 2011 [citado 30 de abril de 2021]. p. 143–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206138/>
 23. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid Emergencies [Internet]. Vol. 96, *Medical Clinics of North America*. *Med Clin North Am* [Internet]. 2012 [citado 30 de abril de 2021]. p. 385–403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22443982/>
 24. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor R V. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: Prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* [Internet]. febrero de 2004 [citado 30 de abril de 2021];180(2):347–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14765987/>
 25. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism [Internet]. Vol. 36, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2007 [citado 30 de abril de 2021]. p. 595–615. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673121/>
 26. MINSAL. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible [Internet]. Santiago: Departamento de Salud Pública; 2008 [citado 7 de julio de 2021];1–101. Disponible en: https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Informe_final_estudio_carga_2007.pdf
 27. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010 [Internet]. Vol. 1, Gobierno de Chile. 2010 [citado 28 de junio de 2021]. 778 p. Disponible en: https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64df_e040010165012d23.pdf
 28. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria S de SP. Encuesta nacional de salud 2016-2017 Segunda entrega de resultados. *Ens 2016-2017* [Internet]. 2018 [citado 28 de junio de 2021];(Encuesta Nacional de Salud):50. [citado 7 de julio de 2021]. Disponible en: http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf
 29. Subsecretaría de salud pública división de prevención y control de enfermedades. S técnica A. Guía clínica AUGÉ. Hipotiroidismo en personas de 15 años y más. *Ser Guías Clínicas MINSAL* [Internet]. 2013 [citado 28 de junio de 2021]. 1° edición. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/09/Hipotiroidismo-personas-de-15-años-y-más.pdf
 30. Ammann R R, Bravo M P, Quinchavil D R, Novik A V. Calidad de vida en pacientes con hipotiroidismo TT - Quality of life in patients with Hypothyroidism. *Rev chil endocrinol diabetes* [Internet]. 2017 [citado 9 de julio de 2021];10(3):95–9. Disponible en: http://www.revistasoched.cl/3_2017/4.pdf
 31. Ministerio de Salud. Estadística de defunciones por causa básica de muerte [Internet]. Departamento de Estadística e Información de Salud. 2020 [citado 28 de junio de 2021]. p. 2020. Disponible en: https://public.tableau.com/app/profile/deis4231/viz/DefuncionesSemanales1_1_16102396688650/DEF
 32. Cid C, Torche A, Herrera C, Bastías G, Barrios X. Propuestas para Chile. En: *Propuestas para Chile* [Internet]. 2018 [citado 28 de junio de 2021]. p. 176–209. Disponible en: http://politicaspUBLICAS.uc.cl/wp-content/uploads/2015/05/Propuestas-para-Chile-2014_Cap?itulo-9_Silva.pdf
 33. Elika. Residuos De Pesticidas En Alimentos [Internet]. 2011 [citado 7 de julio de 2021]; Disponible en: <http://www.cvuas.de/pub/beitrag.asp?subid=1&T>
 34. Boix E, Picó A. Funciones endocrinas y envejecimiento. *Endocrinol nutr (Ed impr)* [Internet]. 2000 [citado 9 de julio de 2021];47(4):113–21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-funciones-endocrinas-envejecimiento-9907>

