

Perfil tiroideo en mujeres con hipotiroidismo subclínico y manifestaciones clínicas presentes

Thyroid profile in women with subclinical hypothyroidism and present clinical manifestations

Bayron Segundo Burgos-Cedeño^{1,2*}, Marioneya Izaguirre Bordelois¹, Emily Villacis Poveda³

¹ Universidad Técnica de Manabí, Ecuador

² Instituto Postgrado Universitario Técnica de Manabí, Ecuador

³ Laboratorio Clínico, Universidad Estatal Del Sur de Manabí, Ecuador

*byron94_burgos@hotmail.es



Recibido: 20 de abril de 2022

Aceptado: 5 de julio de 2022

Resumen

Introducción: El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un diagnóstico bioquímico definido por un rango de niveles normales de T4 libre y valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con o sin síntomas de hipotiroidismo. **Objetivo:** Analizar los resultados del perfil tiroideo en mujeres con diagnóstico del hipotiroidismo subclínico y su relación con las manifestaciones clínicas presentes. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática mediante la búsqueda bibliográfica en diferentes bases científicas: PubMed, Cochrane, Google Scholar, SciELO, Scopus y ScienceDirect, los artículos elegidos al principio fueron seleccionados y evaluados en base a las directrices PRISMA 2020 y la evaluación de riesgo de sesgo, con los criterios de inclusión y exclusión fueron elegidos 37 estudios. **Resultados:** las pruebas usadas para detectar hipotiroidismo subclínico fueron el perfil tiroideo (T3, T4 y TSH), y la prueba de anticuerpos contra tiroides, la prevalencia mayor encontrada fue en Perú para el año 2018 con 14,50 %, el perfil tiroideo presentados tanto en gestantes y mujeres infértiles mayormente presentaban T3, T4 normales y el TSH elevado con síntomas inespecíficos. **Conclusiones:** Las investigaciones coinciden en que las pruebas del perfil tiroideo en personas con hipotiroidismo subclínico a menudo muestran triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) normales y TSH elevada, síntomas leves o asintomáticos, frecuentemente en mujeres en edad reproductiva, y que a menudo causan problemas de fertilidad y complicaciones en embarazadas.

Palabras clave: hipotiroidismo, métodos diagnósticos, hormona estimulante de la tiroides, triyodotironina, tiroxina.

Abstract

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SCH) is a biochemical diagnosis defined by a range of normal free T4 levels and elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) values in patients with or without symptoms of hypothyroidism. **Objective:** To analyze the results of the thyroid profile in women diagnosed with subclinical hypothyroidism and its relationship with the clinical manifestations present. **Methods:** A systematic review was carried out through the bibliographic search in different scientific bases: PubMed, Cochrane, Google Scholar, SciELO, Scopus and ScienceDirect, the articles chosen at the beginning were selected and evaluated based on the PRISMA 2020 guidelines and the risk of bias assessment, with the inclusion and exclusion criteria, 37 studies were chosen. **Results:** the tests used to detect subclinical hypothyroidism were the thyroid profile (T3, T4 and TSH), and the thyroid antibody test, the highest prevalence found was in Peru for the year 2018 with 14.50%, the thyroid profile presented in both pregnant women and infertile women mostly presented normal T3, T4 and elevated TSH with nonspecific symptoms. **Conclusions:** Research agrees that thyroid profile tests in people with subclinical hypothyroidism often show normal triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) and elevated TSH, mild or asymptomatic symptoms, often in women of reproductive age, and often cause fertility problems and complications in pregnant women.

Key words: hypothyroidism, diagnostic methods, thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine .

1 Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un diagnóstico bioquímico definido por una serie de niveles normales de T4 libre y valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Los pacientes pueden o no tener síntomas atribuibles al hipotiroidismo y afecta al 4-10 % de la población, especialmente a adultos de mediana edad y mayores.² Diversos estudios han demostrado que el 30 % de los pacientes con hipotiroidismo desarrollan hipotiroidismo subclínico a nivel mundial después de 10 años, y solo el 4 % de los pacientes con hipotiroidismo recuperan valores normales de TSH.^{2,3,4}

A nivel mundial la prevalencia reportada en estudios oscila entre 3,9 % y 6,5 % (1,5). Las mujeres tienen el doble de probabilidades que los hombres, y tres veces más los caucásicos.² La incidencia de hipertiroidismo en los Estados Unidos es de 0,38/1000, mientras que la incidencia de hipotiroidismo subclínico es de 4,3 %-8,5 %, el 6,2 % de las mujeres de mediana edad tienen niveles elevados de TSH y la prevalencia de adultos hospitalizados es del 3,1 %.²

Los pacientes afectados generalmente se identifican mediante "pruebas de rutina" al evaluar bocio, infertilidad, presencia de enfermedad autoinmune, hipercolesterolemia, hiperprolactinemia, baja estatura o signos y síntomas comunes o inespecífico, a veces sugestivo de hipotiroidismo, la enfermedad tiene un impacto significativo en los resultados reproductivos, las complicaciones pueden incluir una mayor incidencia de infertilidad, aborto espontáneo, resultados obstétricos y fetales adversos.² Por lo que algunos autores^{2,3} se refieren a esta entidad como "hipotiroidismo leve" en lugar de "subclínico" (ya que los pacientes pueden presentar algunos síntomas),

El hipotiroidismo puede afectar directamente a la fertilidad ya que provoca disfunción ovárica y cambios en el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo. La prevalencia de la enfermedad manifiesta es de aproximadamente 0,4-0,5 %, mientras que el hipotiroidismo subclínico varía entre 2-4 %.² El hipotiroidismo clínico o subclínico durante el embarazo tiene un impacto negativo en la salud materna e infantil y es un problema que afecta a un gran número de mujeres en edad reproductiva, se estima que entre el 0,5 y el 1,5 % de las mujeres han experimentado previamente un tratamiento de hipotiroidismo durante el embarazo; 2-6 % de mujeres embarazadas sufren de hipotiroidismo subclínico.²

El hipotiroidismo subclínico está presente en aproximadamente 2 % a 13 % de las mujeres infértiles que se presentan en México, se observó infertilidad tanto primaria como secundaria en estas pacientes con antecedentes de aborto recurrente (8). El 2019 en Colombia, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres menopáusicas menores de 60 años fue de 6,42 %.²

Por todo lo anterior, se decide realizar una revisión de la literatura para analizar los resultados del perfil tiroideo en

mujeres con diagnóstico del hipotiroidismo subclínico y su relación con las manifestaciones clínicas presentes

2 Métodos

Se realizó una revisión sistemática mediante la búsqueda bibliográfica en diferentes bases científicas: PubMed, Google Scholar, SciELO, Scopus y ScienceDirect, así como en páginas web oficiales de salud (Organización Mundial de la Salud (OMS)/Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Ministerio de Salud Pública (MSP)). Para delimitar la búsqueda a la temática y problemática relacionadas a los objetivos planteados, usando la terminología MeSH (Medical Subject Heading) con los siguientes términos; "subclinical hypothyroidism", usando como conector "AND" para "thyroid profile", "women of childbearing age", "prevalence" and "Risk factor's".

Se analizaron los títulos y resúmenes con el fin de mejorar la búsqueda y minorar los riesgos de errores, seleccionando los artículos que fueran beneficioso para el estudio y para la recolección de información se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión; artículos de texto completo, de revisión, originales, textos de divulgación científica y páginas oficiales de la OMS referentes al tema de investigación; considerando artículos sin restricción de idioma y de todos los países que nos brinden información acerca de la prevalencia y factores de riesgo del hipotiroidismo subclínico en mujeres de edad fértiles (gestantes y con infertilidad), publicados en los últimos siete años (2015-2022). Se excluyeron cartas al editor, tesis, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

De acuerdo con la ley, se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual, respetando los derechos de autor, realizándose una adecuada citación y referenciación de la información de acuerdo con las normas Vancouver. Por lo que esta investigación se considera sin riesgo.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se usó la herramienta QUADAS-2 desarrollada por la universidad de Bristol (<https://bit.ly/3gID09S>). Los artículos fueron evaluados dependiendo del riesgo de sesgo (alto, bajo, algunas consideraciones) con la participación de 3 investigadores que analizaron el proceso de búsqueda, selección de los estudios y análisis de manera independiente entre sí.

3 Resultados

En la selección inicial se incluyeron 27,781 artículos de las bases de datos antes mencionadas, una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de síntesis publicación, fecha de publicación, diseño de estudios, autores, región, métodos diagnósticos, prevalencia y los factores de riesgo, entre otros. Tras la búsqueda final, se estableció un total de 37 referencias que cumplieran con los criterios de inclusión. Para su elaboración se siguió las directrices de

la declaración PRISMA² para la correcta realización de la revisión (Figura ??).

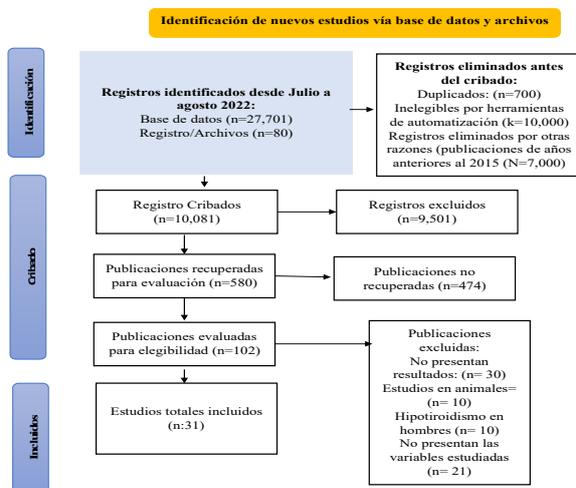


Fig. 1: Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda (Prisma)

Todos los estudios fueron validados según el riesgo de sesgo donde se determinó que el 58 % presentaron riesgo de sesgo bajo, mientras que el 29 % fue de riesgo de sesgo alto y el 12 % presentaron algunas consideraciones (Figura ??). Por lo que el 58 % de los estudios incluidos son de alto impacto y no presentaron riesgo de sesgo.

Tabla 1: Perfil tiroideo y síntomas presentes en hipotiroidismo subclínico

Pruebas de laboratorio	Síntomas	Valores	Ref.	Sesgo
Perfil tiroideo TSH, T3, T4	Ausencia o leves.	TSH ↑ de 10 UI/ml	Leniz y Rivera / 2020 (15)	Alto
		T3 normal	Diez / 2019 (16)	Alto
		T4 normal	Hernández-Salcedo / 2021 (17)	Bajo
			Liberman / 2018 (18)	Alto
Pruebas de anticuerpos contra la tiroides.		AcTPO + O -	Vanderpump / 2018 (19)	Bajo
			Meyerovitch, et al/2018 (20)	Alto
			Chueca y Berrade / 2018 (21)	Alto

ABREVIATURAS: TSH= hormona estimulante de la tiroides; T3= triyodotironina; T4= tiroxina; ↑=Elevado; AcTPO= Anticuerpos antitiroideos; += Positivo; -= Negativo, HSC= Hipotiroidismo subclínico

Llevando a cabo una relación de los resultados con los objetivos establecidos en el presente trabajo, se obtuvo que:

Las principales pruebas de laboratorio para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (Tabla ??) fueron: La hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), así como también las pruebas de anticuerpo contra tiroides, según siete artículos de los 37 artículos seleccionados indican sobre las pruebas usadas y los síntomas que los pacientes de HSC presentan suelen ser leves o incluso no presentan.

Por otro lado, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico (Tabla ??) en un periodo de 2015 a 2019 indica que 2018 la prevalencia en Perú fue de 14,5 %, y en Colombia ese mismo año fue de 11,8 %, en España fue de 9,2 % en 2015, 6,25 % en Argentina para el año 2016, y en España nuevamente para el año 2020 fue de 6,12 % lo que demuestra una disminución entre el periodo 2015 a 2020, 5 % para México en 2019, en Ecuador para el periodo de 2018 a 2019 la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 3,30 %, en Perú para el año 2019 hubo una variación entre 1 % a 4,8 %, en comparación con el año 2018 que existió una alta prevalencia de la enfermedad dentro de la población peruana y en 2016 para Estados Unidos la prevalencia fue de 1,3 %.

Tabla 2: Prevalencia de hipotiroidismo subclínico

Autor/es	País	Año	Prevalencia	Sesgo
Lizarzaburu, et al (22)	Perú	2018	14,50%	Algunas consideraciones
Chaves, et al (5)	Colombia	2018	11,8%	Alto
Mariscal, et al (23)	España	2015	9,2	Bajo
Urciuoli, et al (24)	Argentina	2016	6,25%	Bajo
Mohedano, et al (25)	España	2020	6,12%	Bajo
Lugo, et al (26)	México	2019	5%	Bajo
Chica, et al (27)	Ecuador	2018/2019	3,30%	Bajo
Gutiérrez, et al (28)	Perú	2019	varia entre el 1% a 4,8%	Alto
Krysicki, et al (29)	EE. UU	2016	1,3%	Bajo

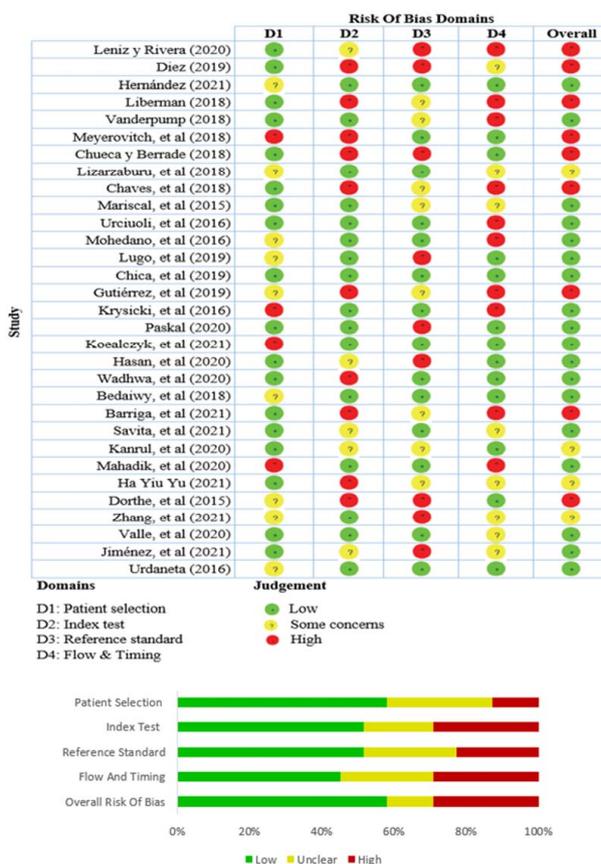


Fig. 2: Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda (Prisma)

La tabla ?? muestra que, cinco artículos^{2,3,4,5,6} reportaron pacientes con problemas de infertilidad, mientras que seis artículos^{7,8,9,10,11,12} fueron en mujeres gestantes, por otro lado, nueve artículos^{13,14,15,16,17,18,19} que manifestaban el perfil tiroideo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico señalaron TSH alto, FT4 y T3 normales, valores que iniciaran la presencia de hipotiroidismo subclínico.

Sin embargo, dos artículos presentaron valores disminuidos de T3² y FT4,² esto podría tomarse en cuenta para el diagnóstico de laboratorio. Mientras que los síntomas inespecíficos más frecuentes estaban; la obesidad, abortos espontáneos, infertilidad, trastornos menstruales, síndrome de ovario poliquístico.

Tabla 3: Perfil tiroideo en mujeres con hipotiroidismo subclínico y sus síntomas inespecíficos

Autor/año	N	Edad	HSC	Pacientes		Perfil Tiroideo				Manifestaciones clínicas	Sesgo
				Gestantes	Fertilidad	TSH	FT4	T3	Anti-TPO		
Paskar. (30)/2020	171	22 - 35	Si	No	Si	↑	N	N	S/N	SOP, trastornos menstruales, subfertilidad, el aborto espontáneo.	Bajo
Kowalczyk, et al (31) /2021	190	18 - 35	Si	Si	No	↑	N	N	S/N	Obesidad	Bajo
Hasan, et (32) /2020	465	12 - 40	Si	Si	No	↑	N	N	S/N	SOP, trastornos menstruales, subfertilidad, el aborto espontáneo	Bajo
Wadhwa, et al (33) /2020	79	20 - 40	Si	Si	No	↑	N	↓	S/N	Obesidad, difusión menstrual.	Bajo
Bedaiwy, et al (34) /2018	137	20 - 40	Si	Si	No	↑	↓	N	S/N	resistencia a la insulina similar, niveles de andrógenos comparables	Bajo
Barriga, et al (35) /2021	1	17	Si	Si	No	↑	N	N	+	amenorrea primaria	Alto
Savita, et al (36) /2021	500	18 - 45	Si	Si	No	↑	N	N	S/N	Pérdida de Cabello, fatiga, intolerancia al frío, piel seca, estreñimiento, pérdida de peso, mala memoria.	Bajo
Kanrul-Hasan, et al (37)/2020	465	12 - 40	Si	No	Si	↑	N	N	+	Irregularidad menstrual, acné, subfertilidad, un familiar de primer grado con disfunción tiroidea, acantosis nigricans.	Algunas consideraciones
Mahadik, et al (38)/2020	198	18 - 45	Si	No	Si	↑	N	N	S/N	aborto espontáneo, anemia, preeclampsia, hipertensión gestacional	bajo
Ha-Yiu Yu (39)/2021	6287	20 - 29	Si	No	Si	↑	N	N	S/N	Aborto, Preclamsia	Algunas consideraciones
Dorthe, et al (40) /2015	11254	18 a 45	No	No	Si	↑	N	N	+	Aborto, hipertensión	Alto

ABREVIATURAS: TSH= hormona estimulante de la tiroides; T3= triyodotironina; T4= tiroxina; ↑=Elevado; AcTPO= Anticuerpos antitiroideos; += Positivo; -= Negativo, HSC= Hipotiroidismo subclínico

Al revisar el resultado de los diferentes estudios se nota que los trastornos de fertilidad son uno de los síntomas más recurrentes por lo cual se decide hacer un análisis de este aspecto en específico. La tabla 4 indica que, de los 7 artículos revisados, cuatro^{2,3,3,3} indicaron que la fertilidad

en mujeres disminuye con la edad por lo que es más difícil llegar a concebir y tres artículos^{2,3,3} señalaron que la infertilidad se presenta en mujeres diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico.

Tabla 4: Perfil tiroideo en mujeres con hipotiroidismo subclínico y sus síntomas inespecíficos

Autor/año	N	Edad	HSC		Infertilidad		Observación	Sesgo
			SI	NO	SI	NO		
Zhang, et al (41) 2021	6426	< 25 a <40	X		X		La fertilidad disminuye con la edad	Algunas consideraciones
Valle-Pimienta, et al (42)	214	18 a 31	X		X		La disfunción tiroidea es una condición que reduce la probabilidad de quedar embarazada	Bajo
Jimenez-Ibañez, et al (43) /2021	55	15 a 49	X		X		Mayor incidencia durante los años fértiles.	Bajo
Lugo, et al (44)	398	26 a 37	X		X		Las mujeres con hipotiroidismo subclínico e infertilidad se ubican en la cuarta década de la vida	Bajo
Urdaneta (45)	100	15 a 49	X		X		Existe una mayor prevalencia de HSC entre las mujeres con Infertilidad	Bajo
Paskar (30) /2020	171	22 a 35	X		X		La fertilidad disminuía con la edad	Bajo
Kanrul, et al (37) /2020	465	12 a 40	X		X		La fertilidad disminuida con la edad	Algunas consideraciones

4 Discusión

El hipotiroidismo subclínico, se define como la hormona estimulante de la tiroides (TSH) elevada y tiroxina libre (FT4) normal, aumenta con la edad, se asocia con factores de riesgo cardiovascular, lípidos en sangre y es común en la población general. Aunque el estudio realizado por Delitala, *et al.*² han mostrado niveles elevados de lípidos en sangre en pacientes con hipotiroidismo subclínico, otros estudios no han confirmado estos datos. Los estudios analizados en la presente revisión señalan que las pruebas de laboratorio fundamentales para detectar hipotiroidismo subclínico son las pruebas de perfil tiroideos como la determinación de hormona estimulante de la tiroides (TSH) mayor de 10 UI/ml y la determinación de tiroxina (T4), y triyodotironina (T3) normales, complementando con la presencia de anticuerpos antitiroideos mediante las pruebas de anticuerpo antitiroideos (anti TPO).

Onyebuchi (48) en su estudio indica que la enfermedad de la tiroides en forma subclínica es muy común y es crucial que se tenga en cuenta debido a la amplia gama de posibles complicaciones en mujeres embarazadas tales como abortos espontáneos, en cuanto a Korevaar (49) señala que una de las complicaciones son el aumento de la concentración de prolactina y aumento de la concentración de TSH en el infundíbulo.

En cuanto a la prevalencia, Hinojosa, *et al* (50) en su estudio observacional, transversal, ambispectivo evaluaron a mujeres de 18 a 43 años de edad señalaron que la prevalencia del 2017 en México de hipotiroidismo subclínico fue de 48 %, y en el análisis realizado en esta revisión un estudio indico que la prevalencia en el año 2019 fue de 5 %, demostrando una notoria disminución en este país. Por otro lado, en Perú, la prevalencia de Hipotiroidismo subclínico en un periodo de 2015 a 2019 fue de 14,5 % a diferencia del 2019 donde la prevalencia fue variando entre 1 % a 4,8 %, 11,8 % en Colombia para el 2018, 9,2 % en España para el 2015 y para el 2020 hubo una disminución y en Ecuador fue de 3,30 %, mientras que en otros países indicaron según otros estudios la prevalencia fue menor durante el periodo de 2015 a 2020.

Urdaneta, *et al*² indica que aproximadamente 2 al 13 % de las mujeres experimentan infertilidad tanto primaria como secundaria de las mujeres que consultan a un médico por infertilidad con antecedentes de abortos, tienen hipotiroidismo subclínico. Y existen factores que juegan un papel importante en la fertilidad de una mujer, sin embargo, en la presente revisión, los estudios indican que las mujeres tienen más probabilidades de tener hipotiroidismo subclínico que los hombres, pero se desconoce el motivo de este predominio.²

Estudios realizados anteriormente sobre el hipotiroidismo subclínico en mujeres indican que los síntomas más comunes suelen ser alteraciones en su menstruación, abortos espontáneos, estos síntomas son inespecíficos para el diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico por ello es importante el diagnóstico correcto, además de que esos mismos estudios señalan que la enfermedad suele influir en la fertilidad coincidiendo con la evidencia recopilada en la presente revisión señalando que las mujeres con infertilidad presentaron trastornos menstruales, síndrome de ovario poliquístico, aborto espontáneo recurrentes, anemia y entre las mujeres en etapa gestantes presentaban obesidad, resistencia a la insulina, abortos espontáneos, pérdida de cabello, fatiga, intolerancia al frío, hipertensión, hipertensión, entre otras manifestaciones, coincidiendo con varios estudios realizados donde señalan que las manifestaciones clínicas en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico se encuentran entre ellas, la intolerancia al frío, fatiga, depresión.^{?,?,?}

Los estudios recopilados en esta revisión señalaron que en cuanto avanzada sea la edad disminuye la fertilidad (61). La evidencia demuestra que el hipotiroidismo puede tener efecto en la fertilidad (tabla 4) esto puede deberse directamente a que se produce disfunción ovárica y alteración en el eje hipotálamo-hipófisis- tiroides. Aunque, los resultados de los estudios indicaron que el hipotiroidismo subclínico influye en la infertilidad de mujeres de edad reproductiva, no fueron suficientes para afirmar la asociación.

5 Conclusiones

En cuando a las mujeres que son diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico, las investigaciones concuerdan de que el perfil tiroideo en estos casos presenta T3 y T4 normales, con un TSH elevado complementando con la prueba de ActPO positivo y en la mayoría de los casos no están asociados a síntomas o no son específicos.

Los estudios analizados indican que el hipotiroidismo subclínico presenta complicaciones en mujeres gestantes como los abortos espontáneos, preeclampsia, eclampsia, entre otros. El hipotiroidismo subclínico suele estar relacionada con la infertilidad y afecta mayormente a mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años). Los factores de riesgos pueden ser, antecedentes de problemas tiroideos, sobrepeso u obesidad,

La identificación temprana de hipotiroidismo subclínico es fundamental ya que, en mujeres de edad fértil al ser diagnosticada a tiempo en algunos casos el tratamiento puede corregir el problema con la infertilidad, y en gestantes con hipotiroidismo subclínico ayuda a prevenir complicaciones durante el embarazo evitando riesgos para la salud del bebé y de la madre.

6 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

7 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

8 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

1. Henry Osorio J, Augusto Aguirre C. Prevalencia de hipotiroidismo en una población dislipidémica. *Rev. Fac. Med.* 2016 Agosto; 64(4).
2. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Abordaje del hipotiroidismo subclínico en el adulto. *Revista Médica Sinergia.* 2020 Febrero; 5(2): p. Doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.358>
3. Ross D, Cooper D, Mulder J. Subclinical hypothyroidism in norepregnant adults. *UpToDate.* 2019; 7883(37).
4. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice.* 2018 Noviembre; 18(6).
5. Chaves W, Amador D, Tovar H. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de consulta externa. *Acta Médica Colombiana.* 2018; 43(1).
6. Fardella C, Poggi H, Gloger S. Alta prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica en sujetos que concurren a control de salud. *Rev. méd. Chile.* ; 129(2).
7. Kim YA, Joo Park Y. Prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad tiroidea subclínica. *Endocrinol Metab (Seúl).* 2015 Marzo; 29(1).
8. Urdaneta J, Labarca L, García J, Levy A, Cepeda M. Hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles. *Rev. argent. endocrinol. metab.* 2013 Diciembre; 50(4): p. 233-240. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342013000400003
9. de Jesús Bohórquez J, ton Manuel MM. Hipotiroidismo Subclínico: Un Diagnóstico Olvidado. *iMedPub Journals.* 2019 Junio; 15(3).
10. Hernández Mijares A. El hipotiroidismo subclínico, aspectos aún por dilucidar. *Revista Clínica Española.* 2016; 213.
11. Jiménez-Ibañez LC, Conde-Gutiérrez YdS, Torres-Trejo JA. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. *Scielo.* 2020 MAYO; 88(5): p. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i5.3156>
12. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun; 3(2): p. 76-94. doi: 10.1159/000362597.
13. Espitia De La Hoz FJ. Hipotiroidismo en mujeres en la posmenopausia, prevalencia en el Eje Cafetero, Colombia,

- 2016-2019. Rev. Med. 2021 Junio; 28(2): p. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/4868>. DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.29.4868>
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones 30. sistemáticas. Revista Española de Cardiología. 2021 Septiembre; 74(9).
 15. Léniz J, Rivera S. Hipotiroidismo subclínico: ¿Tratar o no tratar? Rev. Escuela de medicina. 2020.
 16. Diez J. Analysis of the natural course of subclinical hy- 31. perthyroidism. Am J Med Sci. 2019; 337.
 17. Hernández-Salcedo PG. Hipotiroidismo subclínico: ¿cómo y cuándo tratar? Seminario de Actualización en Endocrinología. 2021 Abril.
 18. Liberman C. Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico. Revista Médica Clínica Las Condes. 2018 32. Septiembre; 24(5).
 19. Vanderpump M. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol. 2018; 43.
 20. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M. Serum thyro- 33. tropin measurements in the community. Arch Intern Med. 2018; 167(1533-1538).
 21. Chueca Guindulain M, Berrade Zubiri S. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. Rev Esp Endocrinol. 2019; 5(2).
 22. Lizarzaburu-Robles JC, Cornetero-Muro V, Núñez- 34. Quevedo V. Hipotiroidismo subclínico y estimación de su frecuencia en síndrome metabólico y obesidad en un. Revista Peruana de Epidemiología. 2018 Abril; 17(1).
 23. Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE, Vega Alonso T. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportuna de la población. Gac Sani. 2015 Diciembre; 29(2).
 24. Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC, Arevalo de Cros- 35. sa G, Schmidt A. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2016 Junio; 53(2).
 25. Mohedano López E, Sanchís Osuna LM, González Vargas 36. JM, Jiménez Hurtado R, Luque Romero LG. Características epidemiológicas del hipotiroidismo en un área del sur de España (Sevilla). Rev Clin Med Fam. 2020 Septiembre; 13(2).
 26. Lugo Montoya SF, García Pérez LU, Domínguez Morales E, Martínez Hernández CM. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad. Dialnet. 2019 Febrero.
 27. Chica Navas YG, Valla Yautibug NA. Prevalencia y evolu- 38. ción de hipotiroidismo subclínico en pacientes de consulta externa de. UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO. 2019.
 28. Gutiérrez Cabezas SE, Hernandez Ocampo EM, Camargo Madrid VH, Arteaga Vásquez CA, Ramos Tuñoque M. 39. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de hipotiroidismo. An. Fac. med. 2019 Junio; 80(2).
 - Krysicki M, Jaworska M. The incidence of hypothyroidism symptoms and risk factors for cardiovascular events in subclinical hypothyroidism. Pol Merkur Lekarsk. 2016 Julio; 37(217).
 - Paskar S. Evaluación de detección de los niveles de hormona estimulante de la tiroides y prolactina y su impacto en los resultados de los programas de tecnología de reproducción asistida en mujeres en edad reproductiva joven. Problemas de reproducción. 2020; 26(6).
 - Kowalczyk C, Radosz P, Baranski K, Pluta D, Kowalczyk , Franik G, et al. The Influence of Treated and Untreated Subclinical Hypothyroidism on Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Endocrinol. 2021 Noviembre;: p. 8427150. doi: 10.1155/2021/8427150.
 - Hasan KA, Tuz Zahura Aalpona F, Selim S. Impacto del hipotiroidismo subclínico en los parámetros metabólicos y reproductivos en el síndrome de ovario poliquístico: un estudio transversal de Bangladesh. Eur Endocrinol. 2020 Octubre; 16(2): p. 156-160. doi: 10.17925 / EE.2020.16.2.156.
 - Wadhwa L, Marghret M, Arora S. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. J Hum Reprod Sci. 2020 Octubre-Diciembre; 13(4): p. 272-276. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_14_20.
 - Bedaiwy MA, Abdel-Rahman MY, Tan J, Abdelhafez FF, Abdelkareem AO. Clinical, Hormonal, and Metabolic Parameters in WomeClinical, Hormonal, and Metabolic Parameters in Women with Subclinical Hypothyroidism and Polycystic Ovary Syndromen with Subclinical Hypothyroidism and Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. Journal of Women's Health. 2018 May; 7(5): p. 659 - 664 DOI: 10.1089/jwh.2017.6584.
 - Barriga P P, Montiel G C. Insuficiencia Ovárica Primaria en Adolescentes: Revisión de la literatura a propósito de un caso clínico. Rev. chil. obstetra ginecol. 2021 Abril; 86(2).
 - Savitha V, Mahesh M, Madhu B. The Prevalence of Thyroid Diseases in Pregnancy and it's Relation to Iron Deficiency - A Hospital Based Study. The Journal of the Association of Physicians of India. 2022 Abril; 70(4).
 - Kamrul H, Zahura Aalpona FT. Impact of Subclinical Hypothyroidism on Reproductive and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome – A Cross-sectional Study from Bangladesh. European Endocrinology. 2020 Octubre; 16(2).
 - Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. Study of thyroid function in pregnancy, its feto-maternal outcome; a prospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Diciembre; 20(1): p. 769. doi: 10.1186/s12884-020-03448-z.
 - Yu YH, Filion KB, Reynier P, Platt RW, H Y Yu O. Use of levothyroxine among pregnant women with subclinical

- hypothyroidism in the United Kingdom: A population-based assessment. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Octubre; 55. 9(5).
40. Feldthusen AD, L Pedersen P, Larsen J, Kristensen TT. Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy*. 2015 Agosto 17;; p. 132718. doi: 10.1155/2015/132718.
 41. Zhang Y, Wu W, Liu Y. Analysis of basal serum TSH, FT3, and FT4 levels based on age, sampling time in women with infertility. *BMC Women's Health*. 2021 Agosto; 57. 21(317).
 42. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *AMC*. 2020 Agosto; 24(4).
 43. Jimenez-Ibañez LC, del Socorro Conde-Gutierrez Y. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. *Ginecol. obstet*. 2020 Mayo; 88(5).
 44. Lugo Montoy SF, García Pérez LU, Domínguez Morales E. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad. *Horizonte sanitari*. Septiembre 2019; 18(3).
 45. Urdaneta J. Hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*. 2016; 50(4).
 46. Urdaneta J, Labarca L, García J, Levy A, Cepeda M. Hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles. *Rev. argent. endocrinol. metab*. 2017 Diciembre; 50(4).
 47. Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, mangatia p. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Minerva Med*. 2019 Diciembre; 110(6).
 48. Onyebuchi O. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical Endocrinology*. 2015 Mayo; 84(6).
 49. Korevaar T. The association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care. *Thyroid*. 2018; 10.
 50. Hinojosa-Rodríguez K, Martínez-Cruz N, Ortega-González C, López-Rioja M. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres subfértiles. *Ginecol. obstet*. 2017 Octubre; 85(10).
 51. Palacios-Sacoto MF. Radioterapia y factores asociados a la presencia de Hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con tumores hematológicos y sólidos del Hospital de Solca, Quito. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR. 2016.
 52. Gordillo Iñiguez AM, Mogrovejo Palacios DR. Influencia del hipotiroidismo e hipertiroidismo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. *Cambios*. 2019.
 53. So S, Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod Med Biol*. 2020 Marzo; 19(3): p. 232-242. doi: 10.1002/rmb2.12325.
 54. Maraka S, Singh Ospina NM. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc*. 2018 Mayo; 2(6).
 55. Karbownik-Lewińska M, Stępnik J, Lewiński A. Potential Risk Factors for Isolated Hypothyroxinemia in Women of Childbearing Age-Results from Retrospective Analysis. *J Clin Med*. 2021 Noviembre; 10(22).
 56. Song JL, Chang MS, Yong BJ, Yun YC, Young SS. Risk factors for hypothyroidism and thyroid hormone replacement after hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2021 Junio; 406(4).
 57. Brito Sandoval F, Reyes-Muñoz E, J PP. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres con hipotiroidismo subclínico y pérdida. *Rev Mex Med Reprod*. 2018; 74(5).
 58. Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C Sotomayor; Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólico. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes gestantes y su resultante neonatal en un centro de atención privada de Guayaquil, Ecuador. 2014; 4(2).
 59. Coboz-Valencia SM. Incidencia de Hipotiroidismo en mujeres embarazadas del servicio de ginecología del Hospital IESS Riobamba [Tesis]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. 2015 Enero;; p. Disponible en: <http://dspace.espace.edu.ec/bitstream/123456789/7319/1/94T00324.pdf>
 60. Nuñez-Delgado N. Hipotiroidismo subclínico en el embarazo. *Rev Med de Costa Rica y Centro Americana*. 2016; 73(620).
 61. Fernandes J, Pizzi R. Aspectos ético-legales en la esterilización quirúrgica voluntaria. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016 Junio; 76(1).

