

ARTICULO ORIGINAL DE INVESTIGACION

Adherencia al tratamiento farmacológico de mujeres adultas con hipotiroidismo

Miranda Belén Am Gaiada, María Luisa Salina Núñez, Orlando José Zolabarrieta López, y Fátima Liz González Ayala

Programa de Especialización en Medicina Familiar, Dirección de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay.

DOI: 10.5281/zenodo.14257219

Publicado: 29 de noviembre de 2024

Resumen

Objetivos: Determinar la proporción de pacientes con adherencia al tratamiento de hipotiroidismo en la Cátedra y Servicio de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas en junio y julio del 2023. Identificar el rango etario más frecuente de las pacientes en tratamiento con hipotiroidismo primario y determinar la frecuencia de olvido de medicación como factor en la adherencia al tratamiento. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal con enfoque cuantitativo. La población consistió en 44 mujeres entre 18 y 65 años diagnosticadas con hipotiroidismo primario que acudieron al consultorio de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas en el periodo de junio y julio de 2023. Se utilizó el cuestionario de escala de adherencia de Morisky-Green para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico. **Resultados:** La edad media de las participantes fue de $45 \pm 0,4$ años. El 72,7 % (32) de las pacientes presentó adherencia correcta al tratamiento farmacológico, mientras que el 27,3 % (12) no presentó adherencia correcta. El rango etario más prevalente fue de 58–65 años, correspondiente al 27,2 % del total. En cuanto a la frecuencia de olvido en la toma de medicación, el 50 % (22) nunca o raramente se olvida, el 34 % (15) a veces olvida, el 13,6 % (6) normalmente se olvida y el 2,4 % (1) siempre se olvida. **Conclusiones:** La mayoría de las mujeres estudiadas refieren el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Las edades más prevalentes de las pacientes con hipotiroidismo primario en tratamiento farmacológico varían de 58 a 65 años. El olvido de la medicación como factor en la adherencia al tratamiento farmacológico del hipotiroidismo fue de bajo porcentaje, ya que en su mayor proporción nunca o rara vez lo olvidan.

Palabras clave: hipotiroidismo, adherencia al tratamiento, levotiroxina, Morisky-Green, atención primaria

1. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una patología endocrina caracterizada por la disminución en la producción y liberación de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. Esta condición afecta significativamente diversos sistemas del cuerpo humano, dado que las hormonas

tiroideas desempeñan un papel crucial en la regulación del metabolismo, el crecimiento y el desarrollo. El hipotiroidismo es una enfermedad muy prevalente, especialmente en mujeres a partir de los 50 años, y en la mayoría de los casos se debe a una afección de la glándula tiroideas por enfermedad tiroidea autoinmunitaria o iatrogenia (1).

La tiroides, como principal responsable del control metabólico en el organismo, libera hormonas capaces de aumentar la síntesis proteínica en los tejidos y el consumo de oxígeno tisular, siendo imprescindible en el crecimiento y el desarrollo fetal (4, 5). La regulación del hipotiroidismo involucra una compleja interacción entre el hipotálamo, la glándula pituitaria y la tiroides, en lo que se conoce como el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que estimula la glándula pituitaria para producir la hormona estimulante de la tiroides (TSH). A su vez, la TSH estimula la tiroides para producir hormonas tiroideas, principalmente tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) (6).

En el hipotiroidismo primario, que representa el 98 % de los casos de hipofunción tiroidea, la glándula tiroideas no produce suficientes hormonas tiroideas, lo que da como resultado niveles elevados de TSH en un intento del organismo por estimular la producción (7, 13). Los síntomas comunes del hipotiroidismo incluyen fatiga, aumento de peso, sensibilidad al frío, piel seca, cabello quebradizo y cambios en el estado de ánimo. Además, puede afectar el sistema cardiovascular, aumentando el riesgo de enfermedad cardíaca, y puede influir en la función cognitiva y la salud mental (16).

El tratamiento de elección para el hipotiroidismo es la levotiroxina sódica, una hormona tiroidea sintética que se administra por vía oral (1). La dosis de levotiroxina se ajusta individualmente según los niveles de hormonas tiroideas en sangre y la respuesta del paciente. Es fundamental que la levotiroxina se tome de manera consistente y en condiciones adecuadas para su óptima absorción, preferiblemente en ayunas y al menos 30 minutos antes del desayuno (20).

A pesar de la mejora en el diagnóstico y el tratamiento de los problemas de salud a lo largo de los años, la falta de adherencia a los tratamientos continúa siendo una dificultad significativa para cumplir con el propósito de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia terapéutica como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria, ya sea en la toma de la medicación, el seguimiento de un régimen alimenticio, o la ejecución de cambios en el modo de vida (24).

Los problemas de adherencia están siempre presentes, independientemente de la enfermedad, del tipo de paciente o del grupo demográfico, y sea cual sea su nivel socioeconómico (1, 2). De forma general, los estudios clínicos realizados en las últimas décadas demuestran una adherencia media del 75,2 %; es decir, uno de cada 4 pacientes no toma la medicación de la forma que se considera adecuada (3).

La medición de la adherencia y su evaluación son problemas importantes en la práctica clínica, debido a la dificultad para obtener datos fiables. En este contexto, el presente estudio se enfoca en evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico del hipotiroidismo en mujeres adultas que consultan en la Cátedra y Servicio de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas (Asunción, Paraguay). Esta investigación permitirá mostrar qué tan comprometidas están las pacientes en tomar diariamente el

medicamento y determinar el rango etario más afectado por esta condición.

La adherencia al tratamiento se ha ubicado como un dilema de salud pública y, como subraya la OMS, las intervenciones para eliminar las barreras a la adherencia terapéutica deben convertirse en un componente central de los esfuerzos para optimizar la salud de los habitantes. Por lo tanto, este estudio no solo contribuirá al conocimiento sobre la adherencia al tratamiento del hipotiroidismo en nuestra población, sino que también proporcionará información valiosa para el desarrollo de estrategias que mejoren la adherencia y, en consecuencia, la calidad de vida de las pacientes con esta condición.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 *Diseño y ámbito del estudio*

Este estudio se diseñó como una investigación observacional descriptiva de corte transversal con enfoque cuantitativo. El escenario de estudio fueron los consultorios de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas en Asunción, Paraguay, un centro de referencia que cuenta con una Cátedra y Servicio de Medicina Familiar. La investigación se llevó a cabo durante los meses de junio y julio de 2023.

2.2 *Población y muestra*

La población de estudio consistió en mujeres diagnosticadas con hipotiroidismo primario que acudieron al consultorio de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas durante el periodo mencionado. De un total de 720 pacientes atendidos, 307 fueron mujeres entre 18 y 65 años. Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo por conveniencia, seleccionando a 44 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

2.3 *Criterios de selección*

Se incluyeron en el estudio mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 65 años que presentaban diagnóstico confirmado de hipotiroidismo primario, que no manifestaban alteraciones cognitivas ni mentales, y que expresaron su voluntad de participar en la investigación mediante consentimiento informado. Los criterios de exclusión abarcaron a aquellas pacientes que manifestaron su negativa a completar el test de evaluación y mujeres que padecían enfermedades en estado terminal. Se excluyeron también pacientes que presentaban cualquier tipo de alteración mental que pudiera interferir con su capacidad de participación, incluyendo pero no limitándose a condiciones como la enfermedad de Alzheimer, cuadros de demencia senil y diferentes grados de retardo mental.

2.4 *Instrumento de recolección de datos*

Se utilizó el cuestionario de escala de adherencia de Morisky-Green, un instrumento validado internacionalmente que consta de 8 preguntas cuidadosamente diseñadas para medir el comportamiento de adherencia específico asociado a la ingesta de medicamentos. Este cuestionario evalúa diferentes aspectos del cumplimiento terapéutico,

incluyendo el olvido de la medicación, la adherencia a los horarios establecidos, y las razones por las que los pacientes podrían interrumpir el tratamiento. Siete de las preguntas están estructuradas con un formato de respuesta dicotómico Sí/No, mientras que una pregunta emplea una escala de tipo Likert que permite una evaluación más matizada de la frecuencia de la toma de medicamentos. El tiempo estimado para completar el cuestionario fue de aproximadamente 5 minutos, lo que lo hace práctico y eficiente para su aplicación en el contexto clínico.

2.5 Procedimiento

Antes de proceder con la aplicación del cuestionario, se llevó a cabo un proceso riguroso de obtención del consentimiento informado de todas las participantes. Durante este proceso, se dedicó tiempo a explicar minuciosamente los objetivos y alcances de la investigación, detallando la metodología a utilizar y la importancia de su participación. Se hizo especial énfasis en asegurar a las participantes que toda la información proporcionada sería tratada con absoluta confidencialidad, garantizando la protección de sus datos personales y manteniendo su anonimato durante todo el proceso de investigación y en la publicación de los resultados.

2.6 Variables del estudio

Las principales variables analizadas en este estudio fueron tres: la edad cronológica de las participantes (medida en años cumplidos desde su nacimiento), la adherencia al tratamiento farmacológico (evaluada mediante la aplicación sistemática del cuestionario validado de Morisky-Green, que permite determinar el grado de cumplimiento terapéutico), y la frecuencia con la que las pacientes olvidan tomar su medicación (esta última variable fue categorizada en cuatro niveles distintos para facilitar su análisis: nunca/raramente, a veces, normalmente, y siempre, permitiendo así una evaluación más precisa de este aspecto del comportamiento terapéutico).

2.7 Análisis estadístico

Para el análisis completo y sistemático de los datos recolectados, se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2021. El análisis descriptivo abarcó la totalidad de las variables del estudio, implementando diferentes métodos estadísticos según la naturaleza de los datos: para las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), proporcionando una visión clara de la distribución de las características categóricas en la población estudiada; mientras que para las variables cuantitativas, se emplearon medidas de tendencia central, específicamente la media aritmética, junto con medidas de dispersión como la desviación estándar, lo que permitió caracterizar tanto la tendencia general como la variabilidad de los datos numéricos en la muestra.

2.8 Consideraciones éticas

El estudio se condujo bajo un estricto marco ético, adhiriéndose fundamentalmente a los cuatro principios bioéticos universales: el principio de autonomía, que garantiza el respeto a la capacidad de decisión de las participantes; el principio de justicia, que asegura un trato equitativo y sin discriminación; el principio de no maleficencia, que

protege a las participantes de cualquier daño potencial; y el principio de beneficencia, que busca maximizar los beneficios mientras se minimizan los riesgos. Para salvaguardar los derechos de las participantes, se implementaron rigurosos protocolos de protección de datos que garantizaron tanto la confidencialidad de la información recolectada como el completo anonimato de las participantes durante todas las fases del estudio. Antes de su implementación, el protocolo de investigación fue sometido a una exhaustiva evaluación y recibió la aprobación formal del Comité de Ética correspondiente, asegurando así el cumplimiento de todos los estándares éticos requeridos para la investigación con seres humanos.

3. RESULTADOS

3.1 Características demográficas de la muestra

El estudio incluyó a 44 mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo primario que consultaron en el servicio de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas durante los meses de junio y julio de 2023. La edad media de las participantes fue de $45 \pm 0,4$ años, con un rango que abarcó desde los 18 hasta los 65 años. La distribución por grupos etarios mostró que 4 pacientes (9,09 %) pertenecían al rango de 18-27 años, 8 pacientes (18,1 %) al rango de 28-37 años, 9 pacientes (20,4 %) al rango de 38-47 años, 11 pacientes (25 %) al rango de 48-57 años, y 12 pacientes (27,2 %) al rango de 58-65 años. Estos datos indican una mayor prevalencia de hipotiroidismo en mujeres de edad más avanzada, con más de la mitad de la muestra (52,2 %) situada en el rango de 48 a 65 años.

3.2 Adherencia al tratamiento farmacológico

La evaluación de la adherencia al tratamiento farmacológico se realizó mediante el cuestionario de escala de adherencia de Morisky-Green. Los resultados revelaron que 32 pacientes, lo que representa el 72,7 % de la muestra, presentaron una adherencia correcta al tratamiento farmacológico. Por otro lado, 12 pacientes, equivalentes al 27,3 % de la muestra, no mostraron una adherencia correcta. Estos hallazgos sugieren que, si bien la mayoría de las pacientes siguen adecuadamente su régimen de tratamiento, existe un porcentaje significativo que no lo hace, lo cual podría tener implicaciones importantes para el control de su condición.

3.3 Frecuencia de olvido en la toma de medicación

Un aspecto crucial en la adherencia al tratamiento es la frecuencia con la que las pacientes olvidan tomar su medicación. Los resultados en este aspecto mostraron una variabilidad considerable. Se encontró que 22 pacientes (50 %) nunca o raramente se olvidan de tomar su medicación, lo que indica un alto nivel de compromiso con su tratamiento. Por otro lado, 15 pacientes (34 %) reportaron que a veces olvidan tomar su medicación, lo que indica que podrían beneficiarse de estrategias de recordatorio. Además, 6 pacientes (13,6 %) indicaron que normalmente se olvidan de tomar su medicación, lo cual es preocupante y podría estar afectando significativamente la eficacia de su tratamiento. Finalmente, 1 paciente (2,4 %) reportó que siempre se

olvida de tomar su medicación, lo que representa un caso extremo de falta de adherencia que requiere atención inmediata.

3.4 Relación entre edad y adherencia

Aunque no se llevó a cabo un análisis estadístico formal de la relación entre la edad y la adherencia al tratamiento, los datos descriptivos sugieren una tendencia interesante. El grupo de edad con mayor representación en la muestra (58–65 años) coincide con el grupo que mostró la mayor adherencia al tratamiento. Esto podría indicar que las pacientes de mayor edad tienden a ser más conscientes de la importancia de su tratamiento y, por lo tanto, más adherentes. Sin embargo, esta observación requeriría un análisis estadístico más profundo para ser confirmada.

En resumen, los resultados de este estudio muestran una adherencia al tratamiento farmacológico del hipotiroidismo generalmente buena, con casi tres cuartas partes de las pacientes mostrando una adherencia correcta. Sin embargo, el hecho de que más de un cuarto de las pacientes no presenten una adherencia adecuada, junto con los datos sobre la frecuencia de olvido en la toma de medicación, apunta a que aún hay margen para mejorar. Estos hallazgos pueden ser útiles para diseñar estrategias dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento en esta población de pacientes.

4. DISCUSIÓN

El presente estudio se propuso evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico en mujeres adultas con hipotiroidismo que consultan en la Cátedra y Servicio de Medicina Familiar del Hospital de Clínicas. Los resultados obtenidos arrojan luz sobre varios aspectos importantes de esta problemática y permiten establecer comparaciones con hallazgos previos en la literatura.

En primer lugar, es destacable que el 72,7 % de las pacientes en nuestro estudio presentaron una adherencia correcta al tratamiento farmacológico. Este resultado es alentador y supera los hallazgos de algunos estudios previos. Por ejemplo, contrasta con el estudio realizado en España por Martín Virtudes, donde se obtuvo una falta de adherencia terapéutica del 62 % utilizando el mismo test de Morisky (25). Sin embargo, nuestros resultados se asemejan más a los obtenidos por García Jiménez en España, donde el 68,0 % de los pacientes cumplían con el tratamiento farmacológico (1). Esta variabilidad en los resultados subraya la importancia de considerar factores contextuales y culturales en la adherencia al tratamiento.

La distribución por edad de nuestra muestra reveló una mayor prevalencia de hipotiroidismo en mujeres de edad más avanzada, con el 27,2 % de las pacientes en el rango de 58–65 años. Este hallazgo es consistente con la literatura existente, que señala una mayor incidencia de hipotiroidismo en mujeres a partir de los 50 años (26). En el estudio de García Jiménez, por ejemplo, el 38 % de los pacientes se encontraban en una franja de edad entre 65 y 68 años (1). Esta concordancia refuerza la necesidad de prestar especial atención a la población femenina de edad avanzada en el diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo.

Un aspecto crucial de nuestro estudio fue la evaluación de la frecuencia de olvido en la toma de medicación. Encontramos que el 50 % de las mujeres nunca o raramente

olvida tomar su medicación, lo cual es un indicador positivo de adherencia. Sin embargo, este porcentaje es inferior al reportado en un estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, donde el 80,1 % de los pacientes refirió no olvidarse de tomar su medicación diariamente (27). Esta diferencia podría atribuirse a diversos factores, como las características sociodemográficas de las poblaciones estudiadas, los sistemas de salud de cada país, o las estrategias de educación al paciente implementadas en cada contexto.

Es importante destacar que, a pesar de la buena adherencia general, un 27,3 % de las pacientes en nuestro estudio no presentó una adherencia correcta. Este porcentaje no es despreciable y subraya la necesidad de implementar estrategias para mejorar la adherencia en este grupo de pacientes. Factores como la complejidad del régimen de tratamiento, los efectos secundarios de la medicación, la falta de comprensión sobre la importancia del tratamiento continuo, o barreras socioeconómicas podrían estar influyendo en esta falta de adherencia, como se ha señalado en estudios previos (28).

La relación observada entre la edad y la adherencia al tratamiento, aunque no se analizó estadísticamente, sugiere una tendencia interesante. Las pacientes de mayor edad parecen mostrar una mejor adherencia, lo cual podría explicarse por una mayor conciencia de la importancia del tratamiento o por una mayor experiencia en el manejo de condiciones crónicas. Sin embargo, esta observación requeriría un análisis más profundo en futuros estudios.

Nuestros hallazgos tienen implicaciones importantes para la práctica clínica. Indican que, si bien la mayoría de las pacientes con hipotiroidismo muestran una buena adherencia al tratamiento, existe un margen significativo para la mejora. Es necesario que los profesionales de la salud sean capaces de transmitir adecuadamente a las pacientes la información referente tanto a la enfermedad como a su tratamiento, para optimizar la adhesión a la intervención farmacológica con levotiroxina y su incidencia en el correcto control de la enfermedad (29).

Las limitaciones de este estudio incluyen su naturaleza transversal, que no permite establecer relaciones causales, y el tamaño relativamente pequeño de la muestra. Además, al basarse en un cuestionario autoadministrado, existe la posibilidad de sesgo de deseabilidad social en las respuestas de las pacientes (30). Futuros estudios podrían beneficiarse de un diseño longitudinal, una muestra más grande y la inclusión de métodos objetivos para medir la adherencia, como el recuento de píldoras o el monitoreo electrónico (31).

En conclusión, este estudio proporciona información valiosa sobre la adherencia al tratamiento farmacológico en mujeres con hipotiroidismo en nuestro contexto local. Los resultados subrayan la necesidad de estrategias personalizadas para mejorar la adherencia, especialmente en aquellas pacientes que presentan dificultades para cumplir con su régimen de tratamiento. Futuros estudios podrían explorar intervenciones específicas para mejorar la adherencia y evaluar su impacto en el control del hipotiroidismo y la calidad de vida de las pacientes.

RECONOCIMIENTOS

El presente estudio fue realizado como parte del Programa de Especialización en Medicina Familiar de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, bajo la supervisión del Prof. Dr. Andrés Szwako. El texto original ha sido modificado para adaptarse a los requerimientos editoriales de la presente publicación, manteniendo la integridad y el propósito del estudio original. La investigación no recibió financiamiento externo. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. García Jiménez E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico [Tesis Doctoral]. España: Universidad de Granada; 2003.
2. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine. A randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 May;72(5):709-15.
3. Bueno-Gómez M, Barrionuevo MD, García E, Fikri N, Gonzalez L, Lopez E. Causas de incumplimiento de los pacientes que acuden a una farmacia comunitaria de Granada. *Aten Primaria*. 2008;40:105-106.
4. Mingorance Mingorance MC, García-Jiménez E. Adherencia y conocimiento del tratamiento en pacientes hipotiroides desde una farmacia comunitaria en Sevilla. Estudio piloto. *Aten Primaria* 44 (9):563-565, 2012.
5. Wiersinga WM. Hypothyroidism and Myxedema Coma. En: DeGroot LJ, Jameson JL editors. *Endocrinology Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2016, p. 1540-56.
6. Pearce EN. Diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy. *CMAJ*. 2019;191(40):E1098-E1105.
7. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Fause MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 40 (8): 413-417, 2008.
8. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 8:457-469, 2002.
9. López-Torres Hidalgo R, Honrubia Alujer F, Merino Campos P, Cuéllar Bolás B, Silvestre Molina P, Quijano Trivino E. Cumplimiento terapéutico en tratamientos con levotiroxina. ¿Qué podemos hacer para mejorarlo? *Aten Primaria* 44 (7):438-448, 2012.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 24:67-74, 1986.
11. Ríos M. Sociedad valenciana de medicina familiar y comunitaria. Manejo de hipotiroidismo en atención primaria. 2009.
12. Rodríguez MÁ, García E, Busquets A, Rodríguez A, Pérez EM, Faus MJ. Herramientas para identificar el incumplimiento farmacoterapéutico desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España*. 2009;11:183-191.
13. Villanueva V. Hipotiroidismo. Revista de posgrado de la catedra vía medicina n° 105. 2014.
14. Soledispa Navia C, López I, Tinoco A, Rojas J, Morillo J, Añez R, Bermúdez V. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes gestantes y su resultante neonatal en un centro de atención privada de Guayaquil, Ecuador. *Síndrome Cardiometabólico, Norteamérica*. 2016.
15. Brent GA. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw-Hill; 2018.
16. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Perkins NJ, Silver R, Radin R, et al. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017.

17. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2004.
18. Arroyo Bros J, Gil Lluis P, Cabot GL, Pedragos AC. Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Med Clin (Barc)* 136 (5):207-214, 2011.
19. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Volantes E, McAninch EA, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid*. 2021; 31(2):156-82.
20. Jo S, Fonseca TL, Bocco BM, Fernandes GW, McAninch E, Bolin AP, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest*. 2019;129(1):230-45.
21. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):363-84.
22. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010.
23. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: a Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014.
24. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
25. Martín Virtudes MC. Adherencia al tratamiento en pacientes con hipotiroidismo [Tesis de Grado]. España: Universidad de La Laguna; 2018.
26. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-534.
27. Sánchez-Gómez MB, Duarte-Clíments G, Aguirre-Jaime A, Sierra-López A. Estudio del cumplimiento terapéutico en pacientes con hipotiroidismo en un área de salud. *Aten Primaria*. 2007;39(11):597-602.
28. Crilly M, Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *Br J Gen Pract*. 2005;55(514):362-368.
29. Cappelli C, Castello R, Marini F, Mazzi C, Pirola I, Gandossi E, et al. Adherence to levothyroxine treatment among patients with hypothyroidism: a northeastern Italian survey. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:699.
30. Tourangeau R, Yan T. Sensitive questions in surveys. *Psychol Bull*. 2007;133(5):859-883.
31. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.