



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL ÁREA DE
SALUD DE SANTA FE DE GRANADA: ¿HACER O DEJAR DE HACER?.

Alumno: Espinosa Collado, Antonia.

Tutor: Soler Torró, José Manuel.

**Master Universitario de Investigación en Atención
Primaria Curso: 2015-2016**

ÍNDICE

- 1- **Introducción.** Pág.1-7
- Hipotiroidismo.
 - Papel de la Atención Primaria en la Disfunción Tiroidea.
 - Justificación del estudio.
- 2- **Objetivos.** Pág.7-8
- Objetivos Generales.
 - Objetivos Específicos.
- 3- **Metodología.** Pág.8-13
- 3.1- **Primera parte:** estudio de prevalencia enfermedad tiroidea en la Zona Básica de Santa Fe (Granada).
 - 3.2- **Segunda parte:** cribado de patología tiroidea en pacientes adultos asintomáticos.
- 4- **Calendario previsto para el estudio.** Pág.13
- 5- **Limitaciones y posibles sesgos.** Pág.13-14
- 6- **Problemas éticos.** Pág.14-15
- 7- **Organización del estudio.** Pág.15-17
- 7.1- Datos del centro sanitario.
 - 7.2- Datos entidad gestora I+D+i del centro.
 - 7.3- Datos del promotor.
 - 7.4- Personal implicado en el estudio.
 - 7.5- Instalaciones e instrumentación.

8- **Presupuesto.** Pág.17-18

9- **Bibliografía.** Pág.19-21

10- **Anexos.**

- Anexo I: Memoria económica del estudio.
- Anexo II: Carta aceptación – informativa para el estudio.



-ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL ÁREA DE SALUD DE SANTA FE DE GRANADA: ¿ HACER O DEJAR DE HACER?.-

Investigador principal: Antonia Espinosa Collado

Lugar de trabajo: C. S. Santa Fe.

Localidad: Santa Fe (Granada)

Código Postal: 18320

1- INTRODUCCIÓN

HIPOTIROIDISMO

Se denomina hipotiroidismo, a la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, producida por una alteración orgánica o funcional de la misma glándula o por un déficit de estimulación de la TSH. El hipotiroidismo originado por alteraciones del origen en la glándula tiroidea se denomina primario, mientras que se llama secundario al que depende de una insuficiente secreción de TSH, si el fallo es adenohipofisario, y terciario, si la alteración procede del hipotálamo. El término «hipotiroidismo subclínico» incluye las situaciones asintomáticas en las que la concentración de T4 libre es normal y la de TSH está aumentada.

En el estudio epidemiológico de Wickham, tras 20 años de seguimiento, se ha estimado una incidencia anual de hipotiroidismo espontáneo del 3,5‰ en las mujeres y del 0,6 ‰ en los varones. En el estudio NHANES III, con 17.353 americanos, un 4,6% tenía la TSH elevada: el 0,3% hipotiroidismo clínico y el 4,3% subclínico.

La tiroiditis atrófica autoinmunitaria, la forma más común del hipotiroidismo del adulto, tiene un gran predominio en las mujeres y su frecuencia aumenta con la edad, para alcanzar una prevalencia del 6%-7% en las mujeres de edad superior a los 60 años⁵ y del 10% si se incluye el hipotiroidismo subclínico.

La incidencia de hipotiroidismo congénito se estima, en un caso por cada 4.000 recién nacidos.

La glándula tiroidea es la única glándula endocrina que almacena sus hormonas para después liberarlas. Conocidas como Tiroxina (T4), Triyodotironina (T3) y Calcitonina. La Tirotropina (TSH) es la hormona estimulante del tiroides producida por la hipófisis y principal hormona reguladora.

La hormona tiroidea puede interactuar con cualquier célula del cuerpo, de ahí, que contribuya a regular el ritmo metabólico de todas las células y los procesos de crecimiento celular y diferenciación tisular.^{10, 11}

El cuadro clínico al comienzo puede ser insidioso. Los pacientes pueden presentar:

- Intolerancia al frío.
- Astenia y disminución del apetito, con peso normal o aumentado por la retención de líquido.
- Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos plasmáticos y hepáticos, siendo muy característica el aumento de la concentración total de colesterol y triglicéridos, así como disminución de la absorción de las vitaminas.
- La voz es ronca y áspera debido a la infiltración mucoide de la lengua y la laringe. El tiroides casi nunca es palpable.
- Puede verse sequedad y palidez de la piel con disminución de la secreción sudorípara y sebácea. Hay pérdida y fragilidad del cabello corporal y de las uñas. La máxima expresión es el mixedema, tumefacción de la piel especialmente en cara, nuca y dorso de la mano que a diferencia del edema, no deja fóvea a la digito presión y que se puede acompañar de anemia, vasoconstricción cutánea e hipercarotinemia.
- Aumenta el cansancio, y la somnolencia puede llegar a ser extrema.
- Común el nerviosismo y la ansiedad, pudiendo aumentar la depresión y la paranoia subyacente, que en casos graves, puede llevar a cuadros de agitación, convulsiones, ataxia y coma, con disminución de la memoria y enlentecimiento del lenguaje
- Disminución del gasto cardiaco con reducción del volumen sistólico, bradicardia, derrame pleural, pericardio y ascitis con hipoventilación alveolar.

- Ceguera nocturna, sordera.
- Neuropatías periféricas por atrapamiento, muy especialmente en el nervio mediano (síndrome del túnel carpiano), así como disminución de los reflejos tendinosos sin pérdida de fuerza .
- Hiperprolactinemia, a veces acompañada de galactorrea y en casos graves, respuesta excesiva al estrés que puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal grave.
- Disminución de la libido, impotencia y oligospermia en el hombre. En la mujer aparición de ciclos anovulatorios con hemorragias genitales.
- En el recién nacido, si no se detecta, puede afectar gravemente el crecimiento y el desarrollo óseo y cerebral produciendo cretinismo.

El diagnóstico, se realiza a través de pruebas de laboratorio con la medición de anticuerpos antitiroideos positivos.

La determinación más útil para el diagnóstico del hipotiroidismo primario es la TSH basal, que estará elevada junto a la de T4 libre, que estará disminuida.¹⁰⁻¹¹

El cribaje neonatal universal del hipotiroidismo ha sido implementado desde hace ya muchos años por diversos sistemas nacionales de salud, lo cual indica la relevancia del diagnóstico precoz y su coste-eficacia.¹¹

Para prevenir el hipotiroidismo del adulto no existe en la actualidad un acuerdo unánime acerca del cribado universal mediante la determinación de la TSH, que permitiría un diagnóstico precoz. Puede plantearse el dilema de si realizar cribado general o selectivo a la población. Las recomendaciones de la ATA (Asociación Americana de Tiroides) recomienda realizar un cribado general en mayores de 35 años cada 5 años si existen factores de riesgo personal y familiar y/o alteraciones analíticas sugestivas. El PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud) recomienda la determinación de hormonas tiroideas en mayores de 50 años si tienen algún síntoma atribuible a enfermedad tiroidea. La USPSTF (Servicios Preventivos de Estados Unidos *Task Force*) aconseja solicitar un cribado si el paciente refiere síntomas inespecíficos y en la población de riesgo: ancianos, mujeres posparto y pacientes con síndrome de Down. Se recomienda la determinación

de TSH en mujeres embarazadas o que planifiquen una gestación, si presentan historia personal o familiar de tiroidopatía, signos o síntomas compatibles con hipotiroidismo o bocio, diabetes mellitus tipo 1 o historia de enfermedades autoinmunitarias o anticuerpos antitiroideos positivos. Podría también realizarse en varones y mujeres mayores de 60 años, dada la elevada frecuencia de hipotiroidismo en ese grupo de edad.

En el recién nacido la prueba del talón, también conocida como cribado o screening neonatal, consiste en la toma de una muestra de sangre del bebé recién nacido, generalmente del talón, entre el tercer y quinto día del nacimiento, en su centro de atención primaria, para comprobar la existencia de una posible enfermedad metabólica y poder tratarla de forma precoz.

En la práctica clínica habitual se aconseja descartar hipotiroidismo en: cualquier persona con factores de riesgo personales o familiares, ante síntomas y/o signos atribuibles a hipotiroidismo, personas con alteraciones analíticas “sugestivas”, en estudio de demencias, síndrome del túnel del carpo, enfermedades autoinmunes y síndrome de Down.

Basándonos en la evidencia de la relación entre el hipotiroidismo y el aumento de riesgos objetivos, enfermedades como, las cardiopatías, diabetes, etc. todas ellas enfermedades de alta morbilidad y con un aumento importante entre la población general, haremos un estudio del hipotiroidismo asintomático de forma general y no selectivo, para determinar si las incidencias de estas patologías podrían reducirse al detectar precozmente una disfunción tiroidea.

En la mayoría de los pacientes, el hipotiroidismo es una situación permanente y precisa un tratamiento de por vida. El preparado de elección es la Levotiroxina.

El objetivo del tratamiento es restaurar el estado eutiroideo. Si no se trata, se asocia a una alta tasa de mortalidad y morbilidad.

PAPEL DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN LA DISFUNCIÓN TIROIDEA:

El hipotiroidismo es una enfermedad muy frecuente en las consultas de Atención Primaria, sin embargo existe un alto porcentaje de la población que no está diagnosticada^{1,2,3,4}.

Según un estudio realizado por Donnay S. y cols (2013)⁹, sobre la carga de enfermedad que causa el hipotiroidismo subclínico en la población española, se llega a la conclusión de que esta enfermedad a veces silenciosa, produce una gran pérdida de salud debido a los factores de riesgo asociados y si se actúa a tiempo sobre ella sería rentable desde el punto de vista del coste-beneficio.

Es importante por lo tanto, una actuación temprana en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes, de forma integral y efectiva.

Deberíamos promover el conocimiento en la población general de esta patología y realizar un censo correcto, tanto en cuanto existen factores etiológicos evitables con una buena política epidemiológica y otros, que aunque no lo son (componente hereditario), se favorecerían de una buena gestión clínica.

Surge una cuestión: ¿Sería éticamente correcto aplicar pruebas de detección de la enfermedad de manera habitual?.

Según Garmendia Madariaga A. Etal (2014)¹, tras realizar metaanálisis de la prevalencia e incidencia de la disfunción tiroidea en Europa, refieren que para formular programas de salud pública, es necesario determinar la epidemiología de esta enfermedad lo que nos permitiría prevenir muchas de las complicaciones.

Los datos de prevalencia de disfunción tiroidea son muy variables, pero se ha observado en diferentes estudios realizados en España, que existe un incremento de la utilización de levotiroxina⁴. Deberíamos plantearnos si este aumento es debido a una mayor tasa de diagnóstico de la enfermedad.

Así lo describe Morant Ginestar C. y cols (2001)², en un estudio realizado sobre la prevalencia del hipotiroidismo en España durante los años, 1996 a

1999, basándose en el consumo de hormonas tiroideas a través de la dosis diaria definida. Se observó un incremento de la prevalencia de un 26,38% en todas las provincias españolas, siendo la más alta en Guadalajara (5,02 y 7,01 casos por 1.000 habitantes/día en 1996 y 1999 respectivamente) y la más baja en Melilla (1,07 y 1,60 casos por 1.000 habitantes/día).

Los estudios poblacionales con determinaciones hormonales son costosos y sus resultados varían con los que utilizan la Dosis media diaria verdadera (DDP), la Dosis Diaria Definida (DDD) de las hormonas tiroideas o la prevalencia por registro de NUHSA en tratamiento (RPT), que aunque ofrecen estimaciones, poseen una viabilidad mayor .

En el año 2003, Serna y cols⁶ publican la estimación de la prevalencia de Hipotiroidismo en Lleida por distintos métodos: mediante el consumo en DDD de Levotiroxina (LT), que resultó del 0,54%, y mediante registro de pacientes tratados, que fue el 0,84%. Se destacaron tres características propias del Hipotiroidismo: el uso habitual de dosis inferiores a 150 mcg de Levothyroxina (estipulada como DDD) que explicaría la diferencia de prevalencias; una mayor afectación del sexo femenino y baja prevalencia en la población menor de 15 años.

Según Escribano–Serrano J. et al (2014)^{4,5} en un estudio sobre los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de la prevalencia de hipotiroidismo realizados en la provincia de Cádiz, la DDD confirma los hallazgos de los antiguos estudios de prevalencia (véase: Serna⁶ o Morant²) y consideran la RPT como el método utilizable con mejores resultados.

Dado que actualmente en España el tratamiento del hipotiroidismo se basa en un solo producto, Levotiroxina , es posible estimar la prevalencia del hipotiroidismo tratado, conociendo el número de personas a los que se les prescribe.^{2-3,4,5,6,7,8.}

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La disfunción tiroidea es una enfermedad ^(1,2,3,4) con una prevalencia media en Europa cercana al 11% y solo la mitad de los pacientes, son conscientes de

su enfermedad⁽¹⁾. En la disfunción tiroidea no diagnosticada la prevalencia es del 6,71%, siendo la del hipotiroidismo del 4,94%, según un reciente meta-análisis de la Universidad de Navarra⁽¹⁾. Según estudios publicados en nuestro país la prevalencia del hipotiroidismo tratado, en base al número de personas a los que se le ha prescrito tratamiento está entre el 1% y el 3% ⁽²⁾, aunque existe disparidad en los resultados según las zonas origen del estudio, el diseño metodológico o el punto de corte de Tirotropina.

Respecto a la provincia de Granada, no existen datos actualizados: comunicación SAMFyC: “trabajo multicéntrico para estudio del hipotiroidismo”. 2010 , o Esteban, J. Cols. “Bocio Endémico en La Alpujarra (Granada) estudiado con Radioyodo I-131.- Rev.Clin.Esp., 84,170-179,1962”. Morant y cols⁴ calcularon la prevalencia del hipotiroidismo en España según la DHD, es decir la DDD/1000 habitantes, encontrándonos una estimación en Granada de 3,17% en el 1996 y de 4,18% en1999.

Dado que en nuestra práctica clínica se observa una alta prevalencia de casos de hipotiroidismo, se plantea estudiar una enfermedad que esta asociada a enfermedades y factores de riesgo con alta morbimortalidad en la población, ^(3,4) y sin embargo fácilmente controlables con el adecuado diagnóstico y tratamiento⁽⁴⁾ .

2-OBJETIVOS

2-1- Objetivos Generales:

Mejorar el conocimiento de la de la situación epidemiológica del hipotiroidismo en la zona básica de Santa Fe.

2-2- Objetivos Específicos:

- Objetivo Principal : Estimar la prevalencia de la enfermedad hipotiroidea en la Zona Básica de Santa Fe, Distrito Metropolitano-Granada, provincia de Granada.

- Objetivo Secundario: Determinar los factores etiológicos (genéticos o autoinmunes y adquiridos), epidemiológicos (ambientales, químicos), y de riesgo asociados (como la Insuficiencia Cardíaca, la Diabetes, las Enfermedades Lipídicas, Depresión, el aumento del riesgo de fracturas).

3-METODOLOGIA

El estudio constará de dos partes:

En la primera, se realizará un estudio transversal, donde se estudiará la prevalencia del hipotiroidismo a partir de la prescripción de Levotiroxina.

En la segunda parte, realizaremos un estudio epidemiológico de cribado poblacional, de los valores de TSH en población aun no diagnosticada.

3.1- PRIMERA PARTE DEL ESTUDIO:

Se utilizan los registros de la población con derecho a asistencia sanitaria pública, pertenecientes al Sistema Público Andaluz (SAS) de la Zona Básica de Salud de Santa Fe, en el año 2015-2016, y que están incluidos en la base de datos de usuarios (BDU). El Servicio de Farmacia del Distrito Sanitario Metropolitano-Granada, facilita la base de datos de prescripciones del Servicio Andaluz de Salud (MicroStrategy Farma®) con hipotiroidismo diagnosticado y en tratamiento con Levotiroxina, por clave médica y por el número único de la historia de salud de Andalucía (NUHSA) del paciente.

La muestra se definió con un total de 1072 enfermos de tiroides tratados con Levotiroxina.

Esta Unidad Clínica, esta formada por un Centro de Salud, siete consultorios y cuatro consultorios auxiliares, que prestan asistencia a más de 35.000 habitantes.

En España solo se utiliza un principio activo, la Levotiroxina sódica, comercializada en este momento como una presentación, Eutirox[®] (25, 50,

75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 y 200 mcg), por lo que a través de los datos del consumo del fármaco y gracias a los registros informáticos podemos obtener las dosis farmacológicas, la edad, el sexo y el centro de procedencia.

Se excluyen del estudio aquellas personas que carecen de tarjeta sanitaria y por tanto, no están en la BDU del Servicio Andaluz de Salud.

El Servicio de Farmacia del Distrito Metropolitano–Granada, posee los datos informatizados de las prescripciones que se han realizado en Atención Primaria a través del DIRAYA (Historia Digital de Salud del Ciudadano en Andalucía) y que se han retirado de las oficinas de farmacia de forma efectiva.

Una vez obtenido el listado de pacientes con hipotiroidismo, distribuidos por edad, sexo, procedencia, prescripción activa del fármaco, de la Zona Básica de Santa Fe, podemos estimar la prevalencia del hipotiroidismo en esta zona de tres maneras: a través de la dosis media diaria habitual (DDD) que la OMS estipula en 150 microgramos de Levotiroxina; la dosis media diaria verdadera (DDP) que toma cada paciente (como los resultados se especifican como DDD hay que modificarla aplicando una fórmula corregida $-DDD/dosis$ prescrita para el sujeto-) y por registro del NUHSA en tratamiento (RPT).

Nos basaremos principalmente en el RPT, dado que según los estudios consultados es mayor predictor. Sin embargo también la estimaremos a través de la DDD y la DDP, ya que se describen diferencias de resultados.

Estableceremos las siguientes categorías de variables independientes:

- por edad: menores de 15 años, de 15 a 30 años, de 31 a 50 años, de 51 a 71 años y mayores de 71 años.
- por sexo: mujer y hombre.
- por procedencia: Centro de Salud de Santa Fe; consultorio de Chauchina; consultorio de Fuente Vaqueros; consultorio del Jau (consultorio auxiliar de Pedro Ruiz); consultorio de Chimeneas (consultorio auxiliar Castillo de Tajarja); consultorio de Cijuela (consultorio auxiliar Romilla y Romilla la Nueva); consultorio de Lachar, y consultorio de Peñuelas.
- tipo de hipotiroidismo: hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo clínico .

- última dosis prescrita de Levotiroxina.
- últimos niveles de TSH.

Una vez calculadas las RPT, DDD y DDP, estudiaremos, como se distribuyen los enfermos tiroideos diagnosticados y en tratamiento, según la edad, el sexo y el centro de procedencia.

Mediremos qué tipo de hipotiroidismo se presenta con mayor frecuencia, cuál es la dosis de fármaco que más se utiliza y qué niveles de TSH son los más frecuentes.

Analizaremos qué factores de riesgo asociados presentan, y si estos realmente pueden ser atribuibles o magnificados por esta patología.

3.2- SEGUNDA PARTE DEL ESTUDIO:

El cribado de patología tiroidea en pacientes adultos “asintomáticos”.

Con el propósito de definir a la población no diagnosticada y no tratada de dicha enfermedad, se establece una población diana de 35.000 hombres y mujeres de la zona Básica de Santa Fe. Dado que el tamaño poblacional es muy grande, lo que supondría un alto coste, tanto de recursos materiales como humanos y del tiempo necesario para la realización del cribado, se estima la proporción del tamaño muestral.

Para ello determinamos:

- a. El nivel de confianza o seguridad (1-a). El nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente (Z_a). Para una seguridad del 95% sería 1.96
- b. La precisión que deseamos para nuestro estudio, que en este caso sería del 1%.
- c. Una idea del valor aproximado del parámetro que queremos medir (en este caso una proporción). Revisando la literatura $p=3\%$ (0,03).

¿A cuantas personas tendríamos por tanto que estudiar para conocer la prevalencia del hipotiroidismo en la Zona Básica de Santa Fe?:

N= Total de la población: 35.000.

$Z_a^2 = 1.96^2$ (Seguridad del 95%).

d= Precisión que en este caso la establecemos en un 1% (0,01).

p= Proporción esperada que sería próxima al 3% (0,03).

q= 1-p (1-0,03= 0,97).

$$n = \frac{N * Z_a^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_a^2 * p * q}$$

Por lo que tendríamos un tamaño muestral de 1083 pacientes. Y si consideramos las posibles pérdidas en un 15%, tendríamos un tamaño mínimo de 1275 individuos para poder establecer una estimación de hipotiroidismo no diagnosticado en la población general. Los pacientes ya diagnosticados no los excluiríamos y los consideraremos como casos. A estos casos, no será necesario realizarle analítica de cribado, ya que al estar en tratamiento, seguramente los niveles de hormona tiroidea sean normales. Obtendríamos, de forma poblacional la prevalencia conocida (pacientes ya diagnosticados desconocidos cuyo cribado sea positivo) y la prevalencia total (suma de ambos).



Una vez definido el tamaño al azar se definen por grupos de edad (14- 64 años, 65- 74 años y mayores de 74 años) y según la media etaria poblacional.

Se dará difusión en medios divulgativos y a nivel local, con la implicación de los ayuntamientos, asociaciones locales y vecinales.

Desde cada centro sanitario, se les invitará a participar en un estudio de cribado del hipotiroidismo.

Los usuarios recibirán un sobre franqueado con la información, para que las personas que lo deseen, confirmen por escrito su participación.

Aquellos que accedan a ser estudiados, se les citará, en un horario programado –7 a 8 pacientes, 5 días a la semana, por un periodo de nueve meses- y serán atendidos por los profesionales asignados para realizar extracción de una muestra sanguínea. Esta se remitirá a los laboratorios del Hospital Universitario de Granada.

Si la TSH está alterada, todos los laboratorios determinan automáticamente la T4 libre. Se establecerán también los anticuerpos antitiroideos para ayudar a filiar la etiología del proceso.

Los resultados son visibles al día siguiente de la extracción en la plataforma informática.

Una vez obtenidas las cifras de TSH, el personal administrativo o bien a través de Salud Responde, contactará con aquellos pacientes que presenten alteración de los niveles hormonales .

Se les derivará a su médico de cabecera para repetición de la analítica en un periodo de tres meses, confirmando o excluyendo al paciente del circuito y estableciendo el tratamiento si lo precisase.

Para la puesta en marcha del programa de cribado, será preciso que todos los profesionales implicados en el mismo, manejen la aplicación informática diseñada específicamente para darle soporte y que, de manera centralizada y accesible en un entorno web para atención primaria, permita obtener los datos clínicos de los ciudadanos incluidos, registrar los resultados de los laboratorios y de las citaciones a pacientes.

Si los resultados fueran concluyentes se extrapolaría a otras Zonas Básicas de Salud y esto, permitiría realizar un mapa del Hipotiroidismo en la provincia, y si fuese necesario, la aplicación de medidas preventivas.

3.3- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En primer lugar, realizaremos un análisis descriptivo de los datos, estudiando

la distribución de estos.

Calcularemos los intervalos de confianza al 95% de las proporciones y las medias.

Para comparar proporciones entre grupos utilizaremos la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, cuando no se cumplan las condiciones de aplicación.

Para comparar medias entre 2 grupos utilizaremos la prueba T de Student y para las comparaciones entre 3 ó más grupos el ANOVA. Si no se cumplen las condiciones de aplicación utilizaremos pruebas no paramétricas, como Kruskal-Wallis.

Todas las comparaciones se realizarán con un nivel de error alfa del 5%.

Realizaremos los análisis estadísticos con el paquete estadístico IBM SPSS statistic versión 20.

4- CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO:

Se estima aproximadamente en dos años.

Actividades	2016												2017												2018
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E
Determinación del problema	x																								
Búsqueda bibliográfica		x																							
Elaboración proyecto		x	x	x	x	x																			
<							x																		
Elaboración instrumentos								x																	
Aprobación y captación personal										x	x														
Primera parte del estudio																									
Solicitud Datos											x	x													
Análisis datos												x	x												
Conclusiones													x												
Segunda parte del estudio																									
Formación muestral												x													
Envío correo												x	x												
Captación y citación													x	x	x	x									
Extracción muestras													x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Resultados- citación enfermos													x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Confirmación Casos diagnosticados													x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Análisis e interpretación Datos															x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Redacción preliminar informe final																							x	x	
Presentación trabajo para aprobación																								x	x
Publicación																									x

5- LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS:

La estimación de la prevalencia está supeditada a diversos condicionantes, como el hecho de si todos los enfermos tiroideos están tratados, si existen

enfermos diagnosticados, pero que no cumplen el tratamiento que se les ha recomendado, y de aquellos enfermos que siéndolo no se han diagnosticado.

Cabe considerar que no todas las consultas son homogéneas en cuanto a la distribución poblacional y a la práctica clínica del facultativo. Habrá que observar las diferencias entre los distintos médicos, en cuanto a la implicación en la problemática y sus diferentes formas de praxis.

Así mismo, tendremos que considerar las pérdidas asociadas al reclutamiento para la realización del cribado, pérdidas por éxitus y a la exclusión de pacientes que no están en BDU y que no poseen asistencia sanitaria pública .

La existencia de una alta prevalencia de etnia gitana en la zona, es de difícil valoración, ya que esta variable no se recoge en los datos extraídos, pero que pueden influir como factor hereditario.

6- PROBLEMAS ÉTICOS:

Desde la Declaración de Helsinki existe consenso sobre la revisión por un comité independiente, que todo estudio sobre el ser humano debe seguir. Un estudio epidemiológico, puede presentar problemas éticos aunque sean menores.

Aunque los principios de autonomía, beneficencia y justicia se consideran universales, hay que reconocer la legitimidad del pluralismo ético dentro de unos límites específicos y los intereses de los individuos deben prevalecer sobre los de la ciencia y la sociedad. Por ello debe ser de obligado cumplimiento por todos los participantes del estudio.

El uso de las historias clínicas de los pacientes, sin que éstos estén involucrados (investigación no intrusiva), es en principio éticamente aceptable, siempre y cuando se preserve la intimidad y el anonimato de los sujetos, el investigador este suficientemente capacitado y preserve los códigos éticos de conducta profesional. El acceso a la documentación clínica de los participantes

en el estudio se realizará según lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de cada paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y normas de desarrollo.

Es por ello que nunca se utilizarán datos personales que puedan identificar a los pacientes, utilizando el NUSSA de cada sujeto incluido, si se utiliza material de su historial clínico y respetando los datos de carácter personal, que serán tratados con arreglo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y su normativa de desarrollo.

No se prevé, la realización de prácticas clínicas adicionales a las contempladas dentro de la normalidad de la práctica clínica, sin embargo en la segunda parte, al utilizar medios invasivos, como es una extracción sanguínea, deberíamos tener un seguro de responsabilidad civil. En nuestro caso existe cobertura por el Seguro del Centro Sanitario.

Por eso, se solicitará consentimiento informado, al recibir el aviso de inclusión con la información correspondiente y ser devuelto con la consiguiente autorización explícita del paciente.

Se utilizará el modelo vigente del Servicio Andaluz de Salud.

Se solicitará la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Centro Hospitalario Universitario de Granada (CHUG).

7- ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO:

7.1- Datos del Centro sanitario donde se va a realizar el estudio:

Distrito Sanitario Granada-Metropolitano. Zona básica de Salud de Santa Fe.
Unidad de Gestión Clínica. Centro de Salud de Santa Fe.

7.2- Datos de la entidad gestora de la I+D+i del centro :

FIBAO (Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental, Alejandro Otero).

7.3- Datos del Promotor:

Investigador principal (Dra. Antonia Espinosa Collado).

7.4- Personal implicado en el estudio:

a- Investigador Principal: Será un médico de familia, encargado de dirigir el desarrollo y cumplimiento del estudio, la coordinación del trabajo de campo y la validación de los resultados y realizar el análisis estadístico (con ayuda de un estadístico de FIBAO).

b- Investigadores Colaboradores: Todos los demás profesionales implicados, que serían:

- * Médicos de Familia: asesorarán y tratarán a los pacientes que lo precisen.
- * Enfermera: se encargará de la extracción de las muestras, dará apoyo logístico y de investigación.
- * Auxiliar de clínica: ayudará a la enfermera en las extracciones.
- * Auxiliar administrativo: se encargará de avisar y mandar la correspondencia a los pacientes y dar cita posterior tanto para la extracción, como para la consulta de su médico de familia si hubiese alteración en su analítica .
- * Celador: se encargará de trasladar las muestras obtenidas al laboratorio.
- * Informáticos: Mantendrán activos y en condiciones óptimas los equipos utilizados y las bases de datos. Permitirán el acceso a la aplicación informática.
- * Personal del laboratorio del Hospital provincial: realizarán los análisis de las muestras obtenidas y volcarán los resultados en la plataforma.
- * Servicio de Farmacia del Distrito Sanitario: cederán los listados solicitados sobre los datos informatizados de las prescripciones que se han realizado en Atención Primaria a través del DIRAYA.
- * Residentes MIR: apoyarán la realización del estudio colaborando en el proceso de desarrollo de este.
- * Departamento estadístico de FIBAO: Análisis estadístico.

7.5- Instalaciones e instrumentación:

- Centro de Salud de Santa Fe, así como consultorios adscritos.

- Sala de extracciones .
- Consulta médica.
- Área administrativa.
- Instrumentación :

*Equipos de extracción de las muestras de sangre:

- Brazo para apoyo.
- Botes de Tubos de vacío adecuados (bioquímica).
- Palometa.
- Jeringas de volumen adecuado.
- Aguja IV.
- Compresor de goma.
- Gasas estériles.
- Guantes no estériles.
- Antiséptico.
- Apósito.
- Contenedor de material punzante.
- Bandeja o batea para transportar el material.
- Hoja de petición de analíticas.
- Solución alcohólica desinfectante para higiene de manos.

*Equipos informáticos y software adecuado.

8- PRESUPUESTO:

Para calcular el presupuesto del estudio valoraremos: Los gastos de capital/inversiones (equipos: ordenadores, fotocopiadoras, etc.); mobiliario; edificio / local. El personal implicado. Material fungible (material oficina: cartas de invitación y consentimiento, material para prueba de cribado). Servicios (correo y mensajería, programa informático, pruebas de laboratorio y extracción). Mantenimiento (mantenimiento de equipos informáticos, de edificación y mobiliario). Amortización. Costes generales: electricidad, agua, seguridad, limpieza...

Se calcula aproximadamente en unos 2.000 euros correspondientes a la Gestión administrativa y a gastos imprevistos. Tanto los costes directos

extraordinarios del Centro como el de los Sujetos, son nulos, por que no supone inversión nueva alguna. El seguro de Responsabilidad Civil, no es preciso en este caso, basándonos en la definición de un “ensayo clínico de bajo nivel de intervención”; está recogida en el artículo 2 del Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Un ensayo, “de bajo nivel de intervención no precisen estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera [...] si estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico” (artículo 9.4). En nuestro caso, a demás, estamos cubiertos por el seguro de la zona básica.

9- BIBLIOGRAFIA:

1-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 Mar;99(3):923-31.

2- Morant Ginestar C, Criado-Álvarez JJ, García-Pina R , Pérez Garrido B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 337-344 N.o 4 - Julio-Agosto 2001.

3- Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE , Vega Alonso T. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunista de la población de Castilla y León. *Gac Sanit.* 2015;29(2):105–111

4- Escribano-Serrano J, Paya-Giner C, Méndez Esteban MI, Márquez-Ferrando M, Zarallo-Pérez A, Michán-Doña A. Different methods used to estimate the prevalence of hypothyroidism, Cadiz, Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2014 Oct;88(5):629-38.

5- Serna Arnáiz MC, Galván Santiago L, Gascó Eguiluz E, Manrique Manrique M, Foix Oña MM, Martín Gracia E. Estimate of hypothyroidism prevalence in

Lleida, Spain, based on thyroid hormone prescription. Rev Esp Salud Publica. 2003 May-Jun;77(3):405-10.

6- Díaz Madero A, López Ferreras A. Estimate of the prevalence of hypothyroidism in Castilla y León and its trends from 1992 to 2000 based on the use of thyroid hormones. Rev Esp Salud Publica. 2001 Jul-Aug;75(4):345-52.

7- Marí Silva MA, Toderescu P, Alonso Gordo JM, Pérez Rodríguez MI, Sánchez González MC, Dumbraveanu A. Hipotiroidismo en tratamiento en el Área de Salud de Guadalajara (España): características y prevalencia estimadas a partir del consumo de hormona tiroidea. REV CLÍN MED FAM 2012; 5 (2): 89-96

8- Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE, Vega Alonso T; nombre del Grupo de Investigación del Hipotiroidismo Subclínico en Castilla y León. Prevalence and clinical characteristics of subclinical hypothyroidism in an opportunistic sample in the population of Castile-León (Spain). Gac Sanit. 2015 Mar-Apr;29(2):105-11. doi: 10.1016/j.gaceta.2014.10.007.

9- Donnay S, Balsa JA, Álvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Polanco C. Burden of illness attributable to subclinical hypothyroidism in the Spanish population. Rev Clin Esp (Barc). 2013 Nov;213(8):363-9. doi: 10.1016/j.rce.2013.04.009.

10- Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, Granada ML. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. Endocrine. 2010 Dec;38(3):391-6.

11-Corrales JJ, Alonso N, Cantón A, Galofré JC, Pérez A, Lajo T et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. Endocrinol Nutr 2007; 54: 44-52.

12- Ibars MT, Díez JJ. Prevalence of thyroid dysfunction among the elderly.

Aten Primaria. 2005 Apr 15;35(6):329-30.

13- Gascó Eguiluz E, Serna Arnaiz MC, Vázquez Torquet A, Peremiquel Lluch M, Ibarz Excuer M, Serra i Majem L. The prevalence of thyroid functional disorders in the province of Lleida. *Aten Primaria*. 1999 Nov 15;24(8):475-9.

14- Serna Arnaiz MC, Serra i Majem L, Gascó Eguiluz E, Peremiquel Lluch M, Vila Ballester L, Ibarz Excuer M. The prevalence of antithyroid antibodies in Lleida]. *An Med Interna*. 2000 Feb;17(2):62-6.

15- Sempere Verdú E, Feliu Sagala M, Hernández Ruiz R, Ajenjo Navarro A. Prevalencia del hipotiroidismo tratado en la población adulta. *Aten Primaria*. 2005; 35(3):163-4.

16- Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Pérez López S, Faro Colomé M, Rojas Blanc M, Pallisa Gabriel L. Enfermedad funcional tiroidea en la población de edad avanzada. *Aten Primaria*. 2004; 34(4): 192-7.

17- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2013 Feb;23(2):251. *Thyroid*. 2013 Jan;23(1):129.

18- Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 23;144:w14058.

19- Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Aug;63(8):1663-73.

20- Cooper R, Pinkney J, Ayling RM. Appropriateness of prescribing thyroxine in

primary care. Ann Clin Biochem. 2015 Jul;52(Pt 4):497-501.



Anexo I: MEMORIA ECONÓMICA DEL ESTUDIO.

CENTRO : C. S. Santa Fe.

ENTIDAD GESTORA:

PROMOTOR:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA/SERVICIO: Atención Primaria. Santa Fe

CÓDIGO PROTOCOLO PROMOTOR N°	ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO HIPOTIROIDISMO	N° DE SUJETOS PREVISTOS	1275				
NÚMERO EUDRACT	NA	COSTE POR PACIENTE	- EUROS				
CONCEPTO			N° UNIDADES	GASTO UNITARIO	SUBTOTAL	IVA	TOTAL
GESTIÓN ADMINISTRATIVA					1600	336	1936
30% COSTES INDIRECTOS			1275	0	0,00	0,00	0,00
COSTES DIRECTOS EXTRAORDINARIOS CENTRO	-análisis y exploración complementaria. -consultas. -compra de aparatos y equipos. -otros	N° de pruebas x n° sujetos			0,00 0,00 0,00	0,00	0,00
COSTES DIRECTOS EXTRAORDINARIOS OCASIONADOS A PARTICIPANTES	-reintegro por gastos extraordinario. -pérdidas de productividad -compensación participantes.	N° sujetos		Importe/sujeto	0,00 0,00	0,00	0,00
COMPENSACIÓN EQUIPO INVESTIGADOR	.Compensación investigador principal .Compensación investigadores colaboradores	N° sujetos		Importe/sujeto 0,00	0,00	0,00	0,00
35% FOMENTO I+D+i	Compensación I+D+i Investigadores principal y Colaboradores			0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL					1600	336	1936

ANEXO II: CARTA ACEPTACIÓN-INFORMATIVA PARA EL ESTUDIO.

--ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL HIPOTIROIDISMO EN EL ÁREA DE SALUD DE SANTA FE, DE GRANADA.--

Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud.
Distrito Metropolitano-Granada.
Centro de Salud Santa Fe

C/La Paz, 2.
Santa Fe. 18320.
Teléfono: 958 022533

Santa Fe, -fecha-

Estimado/a Sr./Sra:---nombre---

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un estudio, que vamos a realizar en nuestra Zona Básica de Salud. Estamos intentando conocer qué enfermos hay con enfermedad del tiroides, cuáles están sin diagnosticar y quiénes precisan tratamiento.

La enfermedad del tiroides, afecta a un gran sector de la población y sin embargo es una gran desconocida, que influye en multitud de órganos y sistemas de nuestro cuerpo, pudiendo llevar a complicaciones de alto riesgo y alta morbimortalidad y que con el tratamiento adecuado puede llegar a corregirse.

Si acepta, se le realizará una analítica habitual mediante extracción de una muestra de sangre, para detectar los niveles de hormona tiroidea. Si estuviese alterada, se le comunicará y se le citará con su médico para que le ponga el tratamiento adecuado, siguiendo las prácticas de clínica habitual. Igualmente, se le comunicará el resultado, si este fuese normal, sin tener mayor trascendencia. Se recogerán además datos demográficos (como por ejemplo la edad, sexo, procedencia).

Cualquier duda que se le plantee, puede ser resuelta por su Médico de Familia, que le informará del procedimiento con todo detalle.

Esta carta lleva un consentimiento informado, que usted, libremente y sin coacciones, deberá firmar si quiere participar en el estudio de cribado tiroideo. Se incluye un sobre prefranqueado, para su devolución y contestación, sin coste para usted. Se ruega una contestación, lo mas rápido posible, para poder citarlo y realizar la analítica de sangre.

Su aceptación conlleva el cumplimiento de todos los procedimientos.

Los riesgos derivados de su participación en el estudio son los propios generados en una toma de muestra (extracción de sangre).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted. Por tanto, su identidad no será revelada a ninguna persona, salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El uso de datos con fines científicos o su inclusión en publicaciones se efectuarán de forma tal, que no permita averiguar su identidad.

Su participación en el estudio no le supondrá un gasto adicional. Usted no recibirá ninguna compensación económica ni los investigadores.

Atentamente, Dra. Antonia Espinosa Collado.

Médico de Familia. Centro de Salud de Santa Fe. Promotor - investigador principal.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

YOHe leído la información y he podido aclarar mis dudas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos, en las condiciones expuestas.

Fecha.Nombre del Paciente

Nombre del investigador