



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACION
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

**Ensayo clínico aleatorizado del efecto de la reposición
del déficit de vitamina D en la incidencia de
hipocalcemia post-tiroidectomía**

Alumno: PÉREZ ANDRÉS, MARINA

Tutor: PADILLA URREA, SERGIO

Curso: 2017-2018

ÍNDICE:

o RESUMEN / PALABRAS CLAVE -----	2
o ABSTRACT / KEY WORDS -----	2
o INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN ---	4
o HIPÓTESIS -----	8
o OBJETIVOS -----	8
o METODOLOGÍA -----	9
-Diseño -----	9
-Sujetos -----	11
-Variantes a estudio -----	12
-Tamaño muestral y análisis de datos -----	16
- Dificultades y limitaciones -----	17
o PLAN DE TRABAJO -----	18
o ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES -----	20
o BIBLIOGRAFÍA -----	23
o ANEXOS, TABLAS Y FIGURAS -----	25

RESUMEN

OBJETIVOS: Este estudio determinará si la corrección preoperatoria del déficit de vitamina D permite disminuir la incidencia de hipocalcemia postoperatoria tras las tiroidectomías en los pacientes con bajos niveles de vitamina D preoperatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Durante 2 años consecutivos se analizarán en todos los pacientes propuestos para tiroidectomía, en la unidad de cirugía endocrina del hospital Virgen del Rocío, los niveles de vitamina D preoperatorios. Los pacientes con niveles de vitamina D preoperatorios menores 30 ng/ ml (en cualquier época del año) serán aleatorizados para recibir o no tratamiento con calcitriol preoperatorio, no se usará ningún placebo. Los criterios de exclusión serán: afecciones que podrían afectar los niveles séricos de calcio, como enfermedades musculoesqueléticas, hiperparatiroidismo y medicamentos que se sabe afectan el metabolismo del calcio. Se analizarán la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se explorará aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se verán resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) respectivamente. Emplearemos los tests de Chi cuadrado, T de student y U de Mann Whitney para el análisis estadístico, cuando sean apropiados. Una $p < 0.05$ se considerará estadísticamente significativa. Se comparará el porcentaje de hipocalcemias en ambos grupos mediante chi-cuadrado y la comparación de tasas de incidencia mediante la IRR +/-95IC.

PALABRAS CLAVE: hipovitaminosis D, vitamina D, calcitriol, tiroidectomía, hipocalcemia.

ABSTRACT

OBJECTIVES: This study will determine if the preoperative correction of vitamin D deficiency allows to reduce the incidence of postoperative hypocalcemia after thyroidectomies in patients with low preoperative vitamin D levels.

MATERIAL AND METHODS: During 2 consecutive years, preoperative vitamin D levels will be analyzed in all patients proposed for thyroidectomy, in the endocrine surgery unit of the Virgen del Rocío Hospital. Patients with preoperative vitamin D

levels below 30 ng / ml (at any time of year) will be randomized to receive or not treatment with preoperative calcitriol, no placebo will be used. The exclusion criteria will be: conditions that could affect serum calcium levels, such as musculoskeletal diseases, hyperparathyroidism, and medications affect calcium metabolism. The normality in the distribution of the quantitative variables will be analyzed by applying the Kolmogorov-Smirnov test. The continuous variables will be summarized by $Md \pm SD$ (mean, standard deviation) or median (interquartile range) respectively. We will use Chi square, Student's T and Mann Whitney U tests for statistical analysis, when appropriate. A $p < 0.05$ will be considered statistically significant. The percentage of hypocalcemia in both groups will be compared using chi-square and the comparison of incidence rates by IRR ± 95 IC.

KEYWORDS: hypovitaminosis D, vitamin D, calcitriol, thyroidectomy, hypocalcemia.



INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

La hipocalcemia postoperatoria es uno de los grandes retos tras la cirugía tiroidea. Aunque la gran mayoría es transitoria y se soluciona al cabo de unos meses, su aparición es el principal limitante para el alta precoz de los pacientes sometidos a tiroidectomía. Es este un problema que se está investigando desde hace muchos años y por eso hay bastante bibliografía en la que se buscan predictores de esta hipocalcemia. Los factores predictores de la hipocalcemia post-operatoria incluyen edad (> 50 años), procedimientos quirúrgicos extensos y vaciamiento cervical. Hay que tener en cuenta que las enfermedades tiroideas, indirectamente, conducen a la hipocalcemia postoperatoria en los casos de operación más extensa, lo mismo ocurre con el tiempo operatorio (1).

Otro factor clave que determina la incidencia de hipocalcemia es la calcemia después de 24 h de la intervención quirúrgica inferior a 7,5 mg/dl ,parece un factor altamente pronóstico de hipoparatiroidismo definitivo; esta determinación es un parámetro fiable, económico, rápido y muy predictivo del desarrollo de hipoparatiroidismo definitivo. A día de hoy no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas con otros factores, como funcionalidad tiroidea, histología, extirpación accidental o autotrasplante de las paratiroides, así que podemos afirmar que una atenta manipulación de las paratiroides conservando cuidadosamente la vascularización glandular representa un factor de fundamental importancia para garantizar una normal funcionalidad paratiroidea postoperatoria (2).

Si bien existe abundante evidencia que avala la seguridad de la tiroidectomía en régimen de 23 horas y que apuntan a la determinación de la parathormona postoperatoria como predictor eficaz de la hipocalcemia (3). También hay numerosos artículos en la bibliografía consultada que abogan por el tratamiento postoperatorio sistemático con calcio y vitamina D en los pacientes sometidos a tiroidectomía y apuntan esta actitud como una medida costo efectiva (4,5).En cambio hay menos evidencia sobre el uso preoperatorio de vitamina D antes de la tiroidectomía(6). Independientemente de esto hay artículos que estudian el tratamiento con vitamina D preoperatorio en tiroidectomía por patología benigna y otros por patología maligna. Al parecer la deficiencia de vitamina D es un importante predictor de hipocalcemia

postoperatoria en pacientes en los que se identifican ≥ 3 glándulas paratiroides intraoperatoriamente, pero no en pacientes que sufren un daño transitorio mínimo en las glándulas paratiroides (7). La deficiencia preoperatoria de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de hipocalcemia postoperatoria y una estancia prolongada en pacientes sometidos a tiroidectomía total. Además de esto se ha visto que el reemplazo de vitamina D antes de la tiroidectomía puede mejorar los resultados posquirúrgicos en pacientes con déficit de vitamina D (8).

Otros autores encuentran que la mayoría de los pacientes sometidos a tiroidectomía tenían deficiencia de vitamina D en su cohorte, pero curiosamente esto no aumentó el riesgo de hipocalcemia post-tiroidectomía, ni tampoco interfirió con la predictibilidad de la PTH como marcador de hipocalcemia post-tiroidectomía (9).

Tras unas cuantas comparaciones hemos encontrado disparidad de resultados en los diferentes artículos revisados. Queda destacar que según lo que he comentado hasta ahora el tema no está aún resuelto.

Existe un ensayo alemán que está en vigor a nivel multicéntrico y que es de gran valor para contestar nuestra pregunta, pero aún no se han publicado las conclusiones (Con este ensayo se pretende analizar los criterios de valoración clínica y económica relevantes acerca de la efectividad de la profilaxis con calcitriol preoperatoria ,previa a la tiroidectomía , sobre la hipocalcemia postoperatoria) (10).

Por otra parte, algunos trabajos avalan la teoría de que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de hipocalcemia después de una tiroidectomía total por bocio benigno. Según estos el nivel de vitamina D proporciona información pronóstica independiente, que es complementaria a la dada por PTH(11) (1). Al contrario de los resultados del artículo de cirugía española (11) en otro trabajo se concluyó que la 25-hidroxivitamina D sérica preoperatoria no pareció tener ningún impacto en el calcio sérico postoperatorio en pacientes sometidos a tiroidectomía total por bocio benigno(12).

Mientras que otros autores concluyen que la deficiencia de vitamina D no tuvo un efecto significativo en el nivel sérico de calcio posterior a la tiroidectomía (13).Sus experiencias reflejan que el nivel bajo de 25-OHD no fue un factor

significativo para la hipocalcemia y no disminuyó la precisión de la PTH rápida para predecir la hipocalcemia post-tiroidectomía (14).

Para otros la vitamina D no fue un factor de riesgo significativo para hipocalcemia después de una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central, y no afectó la precisión de la PTH posoperatoria como un predictor de hipocalcemia postoperatoria. Por lo tanto, la detección preoperatoria de rutina para la vitamina D les parece ser innecesaria (15).

La administración preoperatoria de alfacalcidol no corrigió la deficiencia de vitamina D, pero la captación perioperatoria de alfacalcidol produjo una disminución de la hipocalcemia transitoria y los síntomas relacionados en pacientes sometidos a tiroidectomía total (16).

Si bien la hipocalcemia clínica y de laboratorio postoperatoria se asocia significativamente con niveles bajos de 25 hidroxivitamina D en suero. Se identifica una deficiencia grave de vitamina D (<25 nmol / l) como un predictor independiente de hipocalcemia posoperatoria en el laboratorio. La identificación temprana y el manejo de los pacientes en riesgo pueden reducir la morbilidad y los costos (17).

Quizás la utilidad de la vitamina D será mayor en la patología benigna sin vaciamiento ganglionar asociado, pero puede tener algún valor también en la patología maligna.

La administración rutinaria de suplementos de calcio y vitamina D pre y post tiroidectomía total puede reducir significativamente la hipocalcemia postoperatoria. Por lo tanto, se sugiere lo mismo en la prevención de la hipocalcemia post tiroidectomía total que en última instancia también puede disminuir la hospitalización prolongada de los pacientes y los costos asociados con el muestreo de sangre múltiple (18).

Otro aspecto a señalar es que los niveles séricos preoperatorios de vitamina D tienen una correlación positiva con los niveles séricos de calcio en el período postoperatorio temprano. Así, los pacientes con niveles séricos de vitamina D <20 ng / ml tienen una alta probabilidad de desarrollar hipocalcemia postoperatoria temprana y la diferencia entre los niveles séricos de calcio preoperatorios y postoperatorios en pacientes con deficiencia de vitamina D fue significativa ($p <0,001$). La aparición de

hipocalcemia sintomática postoperatoria es más común en pacientes con deficiencia de vitamina D. En este estudio, la deficiencia preoperatoria de vitamina D parece ser el factor individual más importante para predecir la hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía unilateral (hemitiroidectomía) en los que la isquemia y la lesión paratiroides son poco probables. Administran de forma profiláctica la vitamina D para prevenir la aparición de hipocalcemia en el período postoperatorio temprano en pacientes sometidos a cirugía de tiroides (19).

A modo de conclusión, y teniendo en cuenta que las políticas hospitalarias van en esta línea, un mayor control de la hipocalcemia favorecerá el desarrollo de la cirugía tiroidea de corta estancia por lo que el tema propuesto para este ensayo clínico es de gran valor e interés en la actualidad.



HIPÓTESIS

- La corrección preoperatoria del déficit de vitamina D disminuye la incidencia de hipocalcemia postoperatoria tras las tiroidectomías.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar si la corrección preoperatoria de déficit de vitamina D permite disminuir la incidencia de hipocalcemia postoperatoria tras las tiroidectomías en los pacientes con bajos niveles de vitamina D preoperatorio en comparación con un grupo similar que no recibe dicha profilaxis.

Objetivos secundarios

- Valorar la diferencia en porcentaje de pacientes con hipocalcemia postoperatoria en los dos grupos de pacientes (los que reciben vitamina D preoperatoria para corregir los niveles y los que no)
- Estudiar en ambos grupos la diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria.
- Analizar en ambos grupos la proporción de reingresos urgentes por hipocalcemia.
- Evaluar los objetivos previos según el tipo de paciente (patología benigna frente a patología maligna, sexo edad , hemitiroidectomía o no,etc)
- Valorar en ambos grupos si la predicción de la hipocalcemia clínica con la medición de PTH a las 6 h postoperatoria ha sido adecuada.
- Estimar la incidencia de hipovitaminosis D que existe en nuestra población
- Determinar en ambos grupos el porcentaje de hipoparatiroidismo persistente (al año de la cirugía)

- Analizar el impacto económico que supone la determinación rutinaria de vitamina D, el tratamiento con vitamina D.

-Analizar el impacto económico de la reducción de estancia hospitalaria y la reducción de reingresos urgentes por hipocalcemia.

-Recoger la incidencia de eventos adversos graves, los eventos adversos relacionados con el medicamento y la mortalidad por cualquier causa (dentro de los 30 días posteriores al inicio del tratamiento). Como medidas de seguridad del ensayo.

Con el tiempo analizaremos todos nuestros resultados para estimar como la optimización de nuestros recursos reduciendo estancia hospitalaria se refleja en una mejora en las listas de espera quirúrgica.

METODOLOGÍA

Diseño:

Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado cegado para los investigadores que recogen los datos y para el estadístico, realizado en un único centro (la unidad de cirugía endocrina del hospital Virgen del Rocío, en la que en el año 2017 se intervinieron 378 tiroidectomías). En todos los pacientes que se van a someter a cualquier tipo de tiroidectomía se analizarán los niveles de vitamina D y los que tenga niveles inferiores a 30 ng/ml se asignarán aleatoriamente a un grupo que recibirá tratamiento con calcitriol y otro que no lo recibirá. Este tratamiento se le dará una semana antes de la cirugía.

Se trata de un ensayo clínico en el que definiremos un protocolo de entrada que se expone en la Figura 1.

Intervención

Brazo A: Tras una determinación preoperatoria con vitamina D menor a <30 ng/ ml y aceptación de entrada en el ensayo se somete a proceso de aleatorización y recibe 0.5 ng

de calcitriol vía oral 2 veces al día durante 3 días seguidos preoperatoriamente. En el postoperatorio inmediato la reposición de calcio en caso de hipocalcemia seguirá nuestro protocolo habitual (ANEXO I) que puede conllevar el uso de Vitamina D en caso de necesidad.

Brazo B: Tras una determinación preoperatoria con vitamina D menor a <30 ng/ ml y aceptación de entrada en el ensayo se somete a proceso de aleatorización y no recibe ningún tratamiento preoperatorio corrector del déficit. En el postoperatorio inmediato la reposición de calcio en caso de hipocalcemia seguirá nuestro protocolo habitual (ANEXO I) que puede conllevar el uso de Vitamina D en caso de necesidad.

Procedimiento de asignación aleatoria.

Realizaremos una inclusión consecutiva de pacientes. La secuencia de aleatorización fue calculada con el programa estadístico EPIDAT (Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.2, julio 2016. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>). Los pacientes serán reclutados en la consulta preoperatoria cuando se indica la tiroidectomía al incluirlos en lista de espera se les pide una determinación de vitamina D. Un miembro de la unidad, que no interviene en el análisis posterior de datos, contacta con los pacientes con vitamina D < 30 ng/ml y los informa sobre el estudio a realizar y se obtiene el consentimiento firmado por escrito. Es entonces cuando se consulta la secuencia de aleatorización. Para prevenir sesgos, la lista de randomización permanecerá custodiada por la unidad de ensayos clínicos del Hospital Virgen del Rocío.

Respecto al enmascaramiento, los investigadores, cirujanos y los médicos responsables de los cuidados postoperatorios desconocerán la asignación de tratamiento ya que la receta electrónica sólo está activa durante la duración del tratamiento, cuando este cesa no sale referencia de los medicamentos antiguos en la receta electrónica del servicio andaluz de salud. El investigador que prescribe la receta hará referencia a ella en el cuaderno de recogida de datos. El paciente que recibe calcitriol no es ciego porque comprará el cacitriol en la farmacia con una receta médica. Los pacientes con niveles

bajos preoperatorios de vitamina D que en el proceso de asignación no les corresponde recibir tratamiento preoperatorio no serán avisados por lo que permanecerán ciegos.

La medicación se suministra solo a los pacientes del brazo A. Mediante receta electrónica que le hace un cirujano de la unidad que no participará en el control postoperatorio de los pacientes ni en el análisis. El cirujano que lleva el postoperatorio no tiene información en la historia del paciente sobre si ha recibido o no calcitriol.

Sujetos:

La selección, intervención y seguimiento de pacientes se realizará en: Consulta externa de la unidad de cirugía endocrina del Hospital General Virgen del Rocío, de Sevilla.

Los pacientes de más de 18 años sometidos a tiroidectomía (tanto por patología benigna como por maligna) en la unidad de cirugía endocrina del Hospital Universitario Virgen del Rocío durante los años 2019 y 2020, con nivel de vitamina D preoperatorios menores 30 ng/ ml y que acepten entrar en el ensayo.

Criterios de inclusión:

- Paciente programado de manera reglada para tiroidectomía (tanto hemitiroidectomía como tiroidectomía total, asociadas o no a vaciamiento ganglionar cervical) con nivel vitamina D preoperatorios menores 30 ng/ ml
- El paciente firma el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con afecciones que podrían afectar los niveles séricos de calcio, como enfermedades musculo esqueléticas, hiperparatiroidismo.
- Toma de medicamentos que se sabe afectan el metabolismo del calcio. Muchos fármacos pueden afectar al metabolismo óseo al causar pérdida ósea. La lista es extensa entre otros, glucocorticoides, heparina, warfarina, ciclosporina, medroxiprogesterona, citostáticos, anticomiciales. Mientras que otros, como los diuréticos tiazídicos pueden minimizar la pérdida ósea al inhibir la eliminación urinaria de calcio.
- Negativa del paciente para participar en el estudio.

- Participación en otro estudio hasta en los tres meses previos al inicio del presente.

VARIABLES A ESTUDIO:

Variable principal:

La intervención (toma o no de calcitriol preoperatoria).

Variables secundarias:

- Sexo (1=mujer, 0=hombre).
- Edad (años) al momento de la intervención. Como variable cuantitativa continua. Además se categorizará (1 para < de 40 años, 2 para un intervalo entre 40-60 años, 3 equivale a >60 años).
- Función tiroidea preoperatoria (0=normofunción, 1= hipotiroidismo, 2= hipertiroidismo)
- Cirugía cervical previa (Si/No)
- Tipo de patología (1= benigna, 2=maligna)
- Extensión de la cirugía (1=hemitiroidectomía, 2=tiroidectomía total, 3=tiroidectomía + vaciamiento ganglionar)
- Experiencia del cirujano (1= menos de 5 años en la unidad de cirugía endocrina, 2= entre 5-10 años en la unidad de cirugía endocrina, 3= más de 10 años en la unidad de cirugía endocrina).
- 25 (OH) D preoperatorio (ng/ ml)
- PTH (paratohormona) preoperatoria (pg/mL)
- Calcio sérico preoperatorio(mg/dl).
- Proteínas totales preoperatorias(gr/dl).
- Calcio corregido preoperatorio(mg/dl)
- Calcio iónico preoperatorio (mmol/l)
- Hipocalcemia postoperatoria sintomática (SI /NO) (La hipocalcemia aguda se manifiesta por parestesias (hormigueo y adormecimiento de los dedos y de la región perioral), reflejos hiperactivos, espasmo carpopedal, irritabilidad, signo de

Chvostek (espasmo facial, especialmente de la comisura labial al percutir el nervio facial por delante de la oreja) y signo de Trousseau (espasmo muy doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial por encima de las cifras sistólicas durante 3 minutos). En los casos graves se observan opistótonos, tetania y convulsiones generales o focales).

-PTH a las 6h postoperatoria (pg/ml)

-Calcio sérico a las 24h postoperatorio(mg/dl).

-Proteínas totales a las 24h postoperatorias (gr/dl)

-Calcio corregido a las 24h postoperatorio(mg/dl).

-PTH (pg/ml), al mes, a los 6meses, al año. SOLO EN CASO DE HIPOCALCEMIA

-Calcio sérico al mes, 6 meses, año postoperatorio(mg/dl). SOLO EN CASO DE HIPOCALCEMIA.

-Proteínas totales al mes, 6 meses, al año postoperatorio (gr/dl). SOLO EN CASO DE HIPOCALCEMIA.

-Calcio corregido al mes ,6 meses, año postoperatorio(mg/dl). SOLO EN CASO DE HIPOCALCEMIA

- Calcio iónico a mes, 6 meses, año postoperatorio (mmol/l). SOLO EN CASO DE HIPOCALCEMIA

-Número de días necesarios para ajustar la hipocalcemia a un nivel normal (nivel de calcio = 2.2 a 2.7 mmol / l).

-Reingreso urgente por hipocalcemia (Si /No)

-Estancia hospitalaria (días).

-Efectos adversos secundario a la toma de calcitriol (Si / No). (Los síntomas ocasionales agudos incluyen anorexia, dolor de cabeza, vómito y estreñimiento efectos crónicos pueden incluir distrofia, perturbaciones sensoriales, fiebre con sed, poliuria, deshidratación, apatía, crecimiento suspendido e infecciones del tracto urinario).

- Mortalidad por cualquier causa / atribuida a la intervención/ atribuida a la hipocalcemia, etc a 30 días (Sí/No).

Recogida de variables:

Los pacientes sometidos a tiroidectomía serán valorados previamente en la consulta de cirugía endocrina para realizar su indicación quirúrgica cuando se haga esta junto con las analíticas preoperatorias habituales se solicitarán las variables analíticas preoperatorias (25 (OH) D, PTH, calcio sérico, proteínas totales, calcio corregido, calcio iónico. Una vez conocido las cifras preoperatorias de vitamina D se comprobarán los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. Se realizará la asignación aleatoria de cada enfermo con criterio de inclusión y se le prescribirá 0.5 ng de calcitriol vía oral 2 veces al día durante 3 días seguidos preoperatoriamente. La intervención termina en el momento en que el paciente finalice la toma del tratamiento con calcitriol. Luego ambos grupos de pacientes recibirán el mismo tipo de tratamiento quirúrgico y postoperatorio.

Se hará seguimiento clínico diario del paciente durante el ingreso para vigilar la aparición de complicaciones, así como comprobar la supervivencia a un mes. Describimos los procedimientos por visitas, así como la tabla cronológica del estudio (TABLA 1):

- **Visita de Preoperatoria:** (consulta externa de cirugía endocrina)
 - Se realizará la historia clínica del paciente (sexo, edad, función tiroidea, cirugía cervical previa, tipo de patología, incluirá tratamiento quirúrgico propuesto)
 - Recogida datos preoperatorios analíticos: analíticas preoperatorias habituales se solicitarán las variables analíticas preoperatorias (25 (OH) D, PTH, calcio sérico, proteínas totales, calcio corregido, calcio iónico)

- **Visita de Selección:** (despacho médico de cirugía endocrina sin enfermo presente solo historial clínico)
 - Valoración de resultados de niveles preoperatorios de vitamina D

- **Visita de Intervención:**(consulta externa de cirugía endocrina)
 - En pacientes con niveles de vitamina D menores 30 ng/ ml: Consentimiento

informado de inclusión en el estudio.

- Asignación aleatoria de tratamiento con calcitriol
 - Prescripción de calcitriol
 - Toma de tratamiento con calcitriol durante 3 días
 - Acontecimientos Adversos
-
- **Visita de Intervención quirúrgica:** (planta de hospitalización cirugía endocrina)
 - Tipo de cirugía realizada
 - Experiencia del cirujano
 - **Visita a las 6 horas de la intervención quirúrgica :**(planta de hospitalización cirugía endocrina)
 - Paratohormona.
 - Hipocalcemia sintomática (Si/NO)
 - Acontecimientos Adversos
 - **Visita a las 24 horas de la intervención quirúrgica:**(planta de hospitalización cirugía endocrina)
 - Calcio sérico a las 24h postoperatorio(mg/dl).
 - Proteínas totales a las 24h postoperatorias (gr/dl)
 - Calcio corregido a las 24h postoperatorio(mg/dl).
 - Hipocalcemia sintomática(SI/NO).
 - Acontecimientos Adversos
 - **Visitas diarias tras la intervención quirúrgica en casos de hipocalcemia que requiera tratamiento con calcio iv hasta alta hospitalaria:**(planta de hospitalización cirugía endocrina)
 - Calcio sérico a las 24h postoperatorio(mg/dl).
 - Proteínas totales a las 24h postoperatorias (gr/dl)
 - Calcio corregido a las 24h postoperatorio(mg/dl).
 - Hipocalcemia sintomática(SI/NO).
 - Acontecimientos Adversos
 - **Visita al alta :**(planta de hospitalización cirugía endocrina)
 - Estancia hospitalaria (días).

- Número de días necesarios para ajustar la hipocalcemia a un nivel normal (nivel de calcio = 2.2 a 2.7 mmol / l).
- **Visita Al mes de la intervención quirúrgica:** (consulta externa de cirugía endocrina)
 - Acontecimientos Adversos
 - Supervivencia
 - Anatomía patológica de la pieza quirúrgica
 - Reingreso urgente (Si /No)
- **Visita SOLO EN CASO DE HIPOCALCEMIA:** (consulta externa de cirugía endocrina)
 - PTH (paratohormona) (pg/ml), al mes, a los 6 meses, al año.
 - Calcio sérico al mes, 6 meses, año postoperatorio(mg/dl).
 - Proteínas totales al mes, 6 meses, al año postoperatorio (gr/dl-Calcio corregido al mes ,6 meses, año postoperatorio(mg/dl) .
 - Calcio iónico a mes, 6 meses, año postoperatorio (mmol/l).

Las pruebas analíticas se realizarán en los laboratorios locales del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Tamaño muestral y análisis de datos:

El tamaño de la muestra se ha calculado sobre la base de supuestos generados a partir de una evaluación crítica de la evidencia actual. Según publicaciones anteriores (11,10) y los datos de la población que atendemos en mi unidad se espera que existan 175 pacientes con hipovitaminosis D al año sometidos a tiroidectomía. Si queremos un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y una precisión del 5%, para afirmar que tras la intervención se reducirán la incidencia en hipocalcemia en un 25%; necesitaríamos unos 109 pacientes en cada brazo. Si ajustamos las pérdidas de pacientes en un 10% nos queda como tamaño muestral unos 121 pacientes en cada brazo.

Realizaremos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usaremos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas según sigan o no una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ($n < 50$)) se verán resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

Se realizará una comprobación de los grupos de estudios mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer cuando sea necesario para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas según los dos grupos de estudio, se efectuará mediante la t-Student para muestras independientes o U-Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

El nivel de significación estadística, se establecerá en $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizará con el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) versión 18.0, de la Unidad de Apoyo a la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Una vez que el estudio este completado, los datos serán recogidos y analizados por un miembro de nuestra unidad. Los datos se expresarán como media \pm desviación estándar excepto cuando se especifique otra medida. El análisis estadístico se llevará a cabo mediante el Test Exacto de Fisher y test de T de Student. Se considerará la significación estadística cuando $p < 0.05$.

Análisis de la eficacia: Se basará en los resultados de la fase de tratamiento activo en dos poblaciones diferentes: análisis por intención de tratar y análisis por protocolo. En el análisis por intención de tratar tenemos en cuenta a todos los pacientes aleatorizados. En el análisis por protocolo incluiremos a todos los pacientes que completen la fase de intervención es decir que reciban el tratamiento con calcitriol los tres días establecidos.

Análisis de la seguridad: Todos los pacientes aleatorizados serán incluidos en este análisis, que se basa en los datos de la exploración física, pruebas de laboratorio, otras pruebas diagnósticas y acontecimientos adversos.

Dificultades y limitaciones:

Un miembro de la unidad sabrá a que enfermos se le da calcitriol y a cual no ya que tendrá que hacerle la receta médica, en el caso de que en el proceso de aleatorización le corresponda la toma de calcitriol. Así mismo el paciente sabrá si ha tomado un tratamiento con vitamina D previo a la cirugía. Los pacientes con vitamina D preoperatoria baja a los que en el proceso de aleatorización no le corresponda tomar

calcitriol no serán informados. La intervención se limita al periodo preoperatorio ya que se pretende que el paciente llegue a la cirugía con los niveles de vitamina D ya corregidos. Para determinar el impacto de la toma preoperatoria de vitamina D sobre la hipocalcemia permanente será necesario un control durante un periodo largo de tiempo (un año) para poder afirmar que esta hipocalcemia es definitiva. Solo se seguirán a largo plazo los pacientes con hipocalcemia postoperatoria y se suspenderá su seguimiento cuando esta se corrija.

PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo del proyecto (TABLA 2)

Distribución de las tareas

Contaremos con el equipo habitual de cirujanos, enfermería y auxiliares de la consulta y la planta de cirugía endocrina. Utilizaremos los medios convencionales del hospital para la solicitud de los exámenes complementarios (analíticas, anatomía patológica, etc). Las tiroidectomías se realizarán por los miembros de la unidad de cirugía endocrina del hospital Virgen del Rocío (compuesta por cuatro cirujanos: 2 con más de 15 años de experiencia en la unidad, uno con más de 10 años y otro con menos de 5 años)

El investigador principal: Diseñará y dirigirá el proyecto de investigación, coordinando a los investigadores clínicos. Asimismo, se encargará de la selección de pacientes y obtención del consentimiento informado. Los investigadores colaboradores realizarán la recogida de datos, así como su introducción en la base de datos (SPSS).

Un miembro de la la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío realizará el análisis estadístico, colaborando con el investigador principal en la interpretación de los resultados y redacción del manuscrito. Para la supervisión de la metodología, contaremos con el asesoramiento de una representante de la unidad de investigación clínica y ensayos clínicos del HUVR.

El personal de la unidad de investigación clínica y ensayos clínicos del HUVR, realizará la solicitud del ensayo clínico al **Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía**, al Comité de Ética de Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Asimismo, se encargará de realizar la notificación expeditiva de acontecimientos adversos graves o inesperados (ANEXO II).

Experiencia del equipo investigador

Todos los miembros del equipo investigador tienen experiencia investigadora previa, así como el certificado de buenas prácticas clínicas en vigor. Se ha remitido al Comité Ético de Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío un documento de idoneidad de investigador y colaboradores en el que se incluye el currículum vitae de cada uno de los miembros del equipo.

Medios disponibles para la realización del ensayo

La selección, intervención y seguimiento de pacientes se realizará en la consulta externa y la planta de hospitalización convencional de cirugía endocrino, quirófanos nº 34 y 35 del hospital general y 5 del hospital maternal para las intervenciones de los pacientes y Unidad de Recuperación Post-anestésica del Hospital General Virgen del Rocío. Los materiales considerados relevantes para la realización del ensayo clínico, son los siguientes:

- . Determinaciones preoperatorias sistemáticas de vitamina D previa a todas las tiroidectomías que actualmente no forma parte de nuestra práctica habitual en la unidad.
- Determinaciones de PTH urgentes a través del laboratorio de urgencias convencional del hospital que se habilitará para el estudio.
- Receta médica en soporte electrónico para prescribir el calcitriol de forma ambulatoria
- El resto de determinaciones analíticas, estudios de histología y controles de enfermería y médicos que es el empleado habitualmente en las tiroidectomías.
- Otros recursos necesarios se exponen en el ANEXO III

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (1964) revisada en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989) y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990) y las Leyes y Reglamentos vigentes en España; Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, la Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000 y la Asamblea General Seúl, Corea, octubre 2008 y las Notas de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 y la del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

El CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío valorará este protocolo de ensayo clínico para su realización en el hospital y no se comenzará a poner en práctica hasta que no obtengamos un **DICTAMEN FAVORABLE**. Asimismo, este ensayo será registrado previo a su inicio en <http://www.clinicaltrials.gov>.

Consentimiento informado

El paciente debe otorgar su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico. El médico habrá de explicar la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del ensayo clínico, de una manera comprensible al paciente. La información proporcionada por el médico deberá ser también registrada. El sujeto del estudio otorgará su consentimiento, firmando el modelo correspondiente. En el ANEXO IV se adjunta una copia del modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado. El investigador no iniciará ningún procedimiento correspondiente al ensayo hasta que haya obtenido el consentimiento del paciente.

Control de Calidad de los datos

Se realizará un exhaustivo control de calidad de los datos y todos los documentos que se generen relativos a los pacientes o al propio estudio durante el todo el desarrollo del mismo.

En este control se revisarán y comprobarán los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) que se asignará a cada paciente. Estos CRD han de ser rellenados uno por paciente durante su participación en el estudio, por personal del equipo que desconocerá la asignación de tratamiento. Los datos de los pacientes se volcarán en una base de datos de SPSS.

Confidencialidad

Los datos del estudio se transcribirán a los CRD en los que sólo figurará un código asignado a cada paciente, que servirá de código de identificación para pacientes. Únicamente los médicos participantes, enfermeros/as, investigadores y el personal autorizado por los organismos oficiales, en caso necesario, podrán tener acceso a la historia clínica de los pacientes según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos personales.

Esta información confidencial será de exclusiva propiedad del investigador principal e investigadores colaboradores, no podrá ser revelada a otros sin previo consentimiento escrito del investigador principal y el resto de los investigadores colaboradores y no podrá ser utilizada excepto para la realización de este estudio. La información que se vaya creando durante la realización de este estudio clínico es también considerada confidencial y será utilizada por los investigadores en relación con los objetivos del estudio y el desarrollo de éste.

Monitorización y Auditoría

El estudio será monitorizado mediante visitas locales, llamadas telefónicas e inspección periódica de los CRD con la frecuencia suficiente para comprobar lo siguiente:

- Ritmo de inclusión de pacientes, cumplimiento de las normas de los procedimientos del protocolo, integridad y exactitud de los datos introducidos en los CRD, verificación frente a los documentos originales, guardando la confidencialidad de los pacientes según la ley de protección de datos en vigor; y aparición de acontecimientos adversos.
- Las visitas de monitorización serán realizadas por el monitor del estudio. El monitor podrá acceder a las historias clínicas de los pacientes después de solicitarlo el investigador. El investigador dedicará el tiempo suficiente a estas visitas y facilitará el acceso a toda la documentación a las personas autorizadas.
- En caso de que el monitor detectara una discordancia entre el CRD del paciente y la historia clínica de éste, abrirá una *query* (consulta) con los datos discordantes para que sea de nuevo revisado el dato por el transcriptor de la historia clínica al CRD y sea modificado o explicado dicho error de transcripción. Así mismo, será responsabilidad de la persona encargada del control de datos verificar en cada visita de monitorización que las consultas abiertas han sido corregidas y explicadas para cerrarlas y quedar concluido el control de calidad de ese dato discordante.

El estudio podrá ser auditado por un organismo independiente. De igual manera, miembros del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío podrán realizar “visitas de seguimiento” al mismo.

Seguro

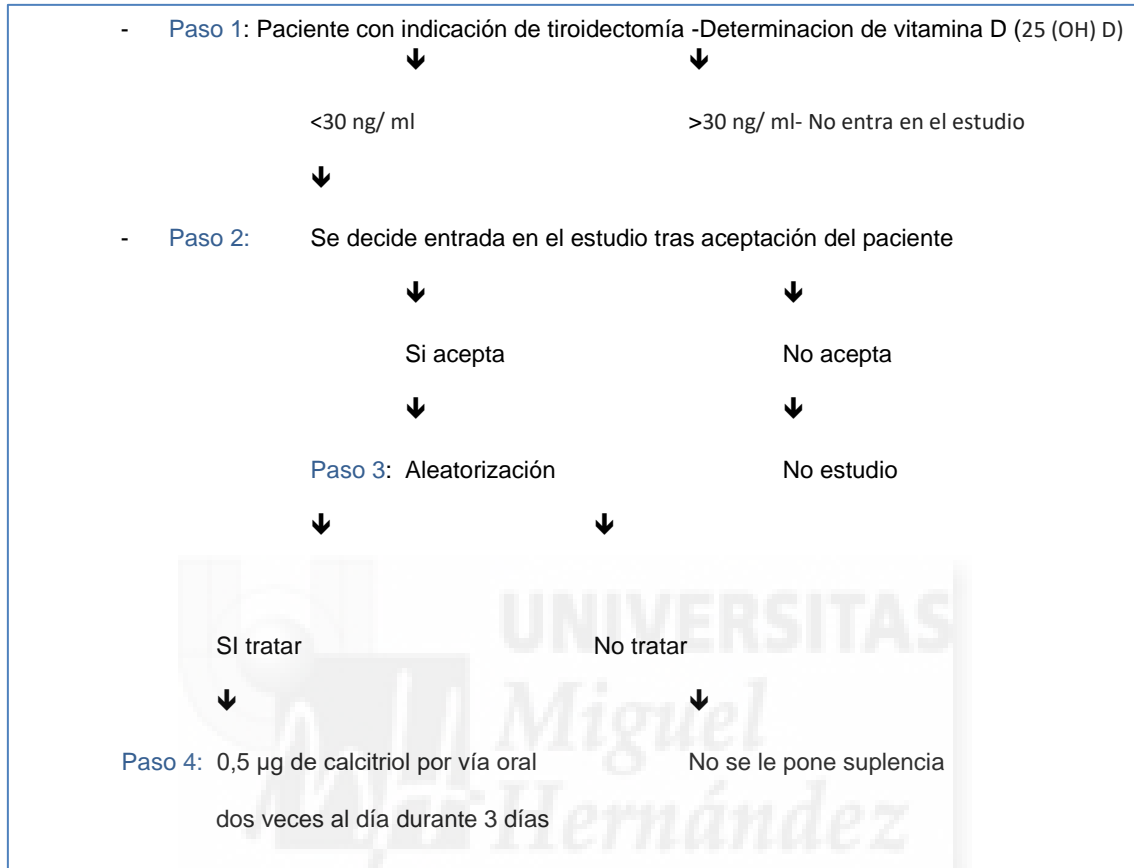
Dado que en este estudio el nivel de intervención es bajo, ya que se asemeja a la práctica clínica diaria, se solicitó y se ha obtenido el visto bueno del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío para la exención de la contratación de la póliza de seguros para la cobertura de la posible responsabilidad civil que se derive de algún efecto adverso demostrado sobre los sujetos del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade, Alexander ; Porcaro, José María; , CBTC MG- ; Smith ,Arantes, , CAPV MG- ; Meyer, Gustav ; Rao Jomar Carvalho ; Paulo Roberto Savassi-Rocha T-M. Factores predictores para hipocalcemia post-tiroidectomía itle. Col Bras Cir. 2012;39(no.6).
2. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A PF. Factores pronósticos de hipoparatiroidismo definitivo tras tiroidectomía total. Acta Otorrinolaringológica Española. ;59(7):: 321-324.
3. Gerardo Mordoiovich R., Matías Lavín G. NÁJ. Medición de niveles de paratohormona como predictor de hipocalcemia sintomática en el postoperatorio precoz de tiroidectomía total. - Rev Chil Cir. 2015;vol.67 no.
4. Avikumar K, Sadacharan D, Muthukumar S, Sundarram T, Periyasamy S SR. A prospective study on the role of supplemental oral calcium and vitamin D in the prevention of post-thyroidectomy hypocalcemia
NIndian J Endocrinol Metab. 21 (4):498-503.
5. Maxwell A, Shonka DC, Robinson D LP. Association of preoperative calcium and calcitriol therapy with postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143(7):679-84.
6. Jaan S, Sehgal A, Wani RA, Wani MA, Wani KA LB. Usefulness of calcium and vitamin D pre- and postoperative supplements in the prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: a randomized controlled trial
ndian J Endocrinol Metab. 2017;21 (1):51-5.
7. Sitges-Serra A, Gómez J, Barczynski M, Lorente-Poch L, Iacobone M SJ. A nomogram to predict the likelihood of permanent hypoparathyroidism after a total thyroidectomy based on the delay in serum calcium and iPTH measurements.
2017 Dec; 6 (Suppl 1): S11-S19. Surg. 2017;6 (Suppl 1):S11-S19.
8. Ravikumar K, Sadacharan D, Muthukumar S, Sundarram T, Periyasamy S SR. . Jul-Ago;; doi: 10.4103 / ijem. IJEM_402_16. A prospective study on the role of supplemental oral calcium and vitamin D in the prevention of post-thyroidectomy hypocalcemia.
NIndian J Endocrinol Metab. 2017;21 (4):498-503.
9. Cherian AJ, Ponraj S, Gowri S M, Ramakant P, Paul TV, Abraham DT PM. The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: remains an enigma.
. Surgery. 2016;159:498-503.
10. Wolak S, Scheunchen M, Holzer K, Busch M, Trumpf E ZA. No Impacto de la administración preoperatoria de Vitamina D3 en la hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total (HypoCalViD): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado.Title.
11. Díez M, Vera C, Ratia T, Diego L, Mendoza F, Guillamot P, et al. Efecto de la deficiencia de vitamina D sobre la hipocalcemia tras tiroidectomía total por bocio benigno. Vol. 91, Cirugía Espanola. 2013. p. 250-6.
12. Erlem M, Klopp-Dutote N, Biet-Hornstein A S V. Impact of preoperative serum 25-hydroxyvitamin D on postoperative serum calcium in patients undergoing total thyroidectomy for benign goiter: a retrospective study of 246 patients.
J Laryngol Otol. 2017;121:925-9.

13. Godazandeh, G.aKashi, Z.bEmail AuthorGodazandeh, F.cTayebi, P.aBijani A. Influence of thyroidectomy on postoperative serum calcium level regarding serum vitamin D status. A prospective study. . *Casp J Intern Med*. 2015;Volume 6,,(Issue 2):Pages 72-76.
14. Lang BH, Wong KP, Cowling BJ, Fong YK, Chan DK HG. Do low preoperative levels of vitamin D reduce the accuracy of rapid parathyroid hormone to predict post-thyroidectomy hypocalcemia? *Surg Oncol*. 2013;20 (3):739-45.
15. Wang X, Zhu J, Liu F, Gong Y, Li Z. Preoperative vitamin D deficiency and postoperative hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection. *Oncotarget*. 2017;8(44):78113-9.
16. Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G, Li Sun Fui S, Salepcioglu H, Royer C MF. Randomized controlled trial of the administration of alfacalcidol supplements for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2014;207 (1):39-45.
17. Al-Khatib , Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO BL. Deficiencia grave de vitamina D: un predictor significativo de hipocalcemia precoz después de la tiroidectomía total. . *Am Acad Otolaryngol Neck Surg Found*. 2014;
18. Sumiya Jaan, Ashish Sehgal, Rauf Ahmad Wani, Muneer Ahmad Wani, Khursheed Alam Wani and BAL. Usefulness of pre- and post-operative calcium and Vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: A randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):51-5.
19. Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S. Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res*. 2014;7(1):4-9.

FIGURA 1. PROTOCOLO DE ENTRADA EN EL ESTUDIO



ANEXO I. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE HIPOCALCEMIA POSTOPERATORIO EN LA UNIDAD DE CIRUGÍA ENDOCRINA DEL HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO DE SEVILLA

Tiroidectomía:

- Intervención quirúrgica en horario de mañana.
- Durante el postoperatorio inmediato se realiza medición de signo de trousseau por turnos. Si aparece clínica de hipocalcemia¹ o signo de trousseau positivo o dudoso se adelanta la analítica.
- A las 7h del primer día postoperatorio se extrae bioquímica urgente con petición de calcio total (mg/dl) y proteínas totales gr/dl (es posible solicitar calcio iónico, pero normalmente no se hace).
- Se calcula el calcio corregido según esta fórmula:

$$\text{Calcio total corregido} = \text{Calcio medido} - (\text{proteínas totales} \times 0,67) + 4,87$$

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO:

CLÍNICA	CALCIO TOTAL CORREGIDO	TRATAMIENTO
ASINTOMÁTIC@	> 8 mg/dl	No precisa tratamiento
ASINTOMÁTIC@	8-7'5 mg/dl	Tratamiento ORAL
ASINTOMÁTIC@	< 7,5 mg/dl	Tratamiento endovenoso
SINTOMÁTIC@	Indiferente	Tratamiento endovenoso

- Siempre que se inicie tratamiento endovenoso iniciar **EN PARALELO** tratamiento con calcio oral y vitamina D

- 1. **SÍNTOMAS DE HIPOCALCEMIA:** Parestesias, reflejos hiperactivos, espasmo carpo pedal, irritabilidad, chvostek, trousseau. **CASOS GRAVES:** opistótonos, tetania, convulsiones generales o focales

TRATAMIENTO ENDOVENOSO:

Pauta de carga inicial (**A**) + Pauta de mantenimiento (**B**)

En paralelo: Tratamiento **ORAL**

- A.** 2 ampollas de Gluconato cálcico en 250 cc de Suero Glucosado 5% a pasar en 30min
- B.** 8 ampollas de Gluconato cálcico en 500cc de Suero Glucosado 5% a pasar en 18h

En los casos asintomáticos con calcio por encima de 7,5 mg/dl pero cercano a esta cifra se pone pauta de calcio endovenoso A y se pasa tratamiento oral con calcio y una dosis vitamina D y se da de alta ese día.

TRATAMIENTO ORAL

- Carbonato cálcico 1250mg (Mastical*): 2 comprimidos cada 8h

- Calcitriol 0,25mg (Rocaltrol*) 1 comprimido cada 12 horas se le da durante el ingreso y al alta solo se mantiene en los casos con calcio menor de 7,5mg/dl en la primera analítica.

En los casos de calcio iv de perfusión B el paciente se mantienen ingresado repitiéndole la calcemia a las 7h de la mañana de 2ª día PO tras haber terminado la perfusión iv unas 6h previas como mínimo.

Si a pesar de la perfusión B persiste la hipocalcemia se aumenta la dosis de Calcitriol a 0,50mg cada 12h y se solicita una analítica de magnesio.



ANEXO II. HOJA DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN	Protocolo n°	N° notificación (laboratorio)
	Paciente n°	N° Notificación

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. Iniciales del paciente	1a. País	2. Fecha de nacimiento			2a Edad	3. Sexo	4-6 Inicio			8-13 Consecuencias
		Día	Mes	Año			Día	Mes	Año	
7. Descripción del Acontecimiento Adverso (incluyendo datos relevantes de exploración o de laboratorio)										

II INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. Nombre		20. ¿Remitió el acontecimiento al suspender la medicación? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
15. Dosis diaria	16. Vía de administración	
17. Enfermedad en estudio		21. ¿Reapareció el acontecimiento al administrar de nuevo la medicación? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
18. Fechas del tratamiento (Desde/hasta)	19. Duración del tratamiento	

III HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22. Medicamentos concomitantes y fecha de administración
23. Datos importantes de la historia clínica (Ej.: diagnóstico, alergias, embarazo, enfermedades, concomitantes, <u>etc.</u>)

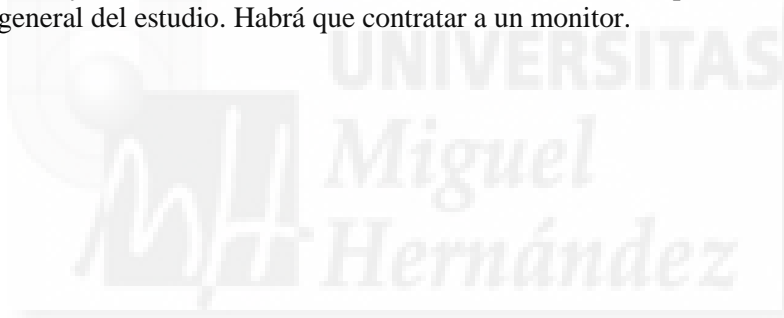
IV INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a Nombre y dirección del promotor		24b Nombre y dirección del investigador
24d Código de laboratorio (N DGFPS)	25a Tipo de informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	24c. Técnico del promotor que informa nombre. Teléfono. Firma:
24e Fecha del informe	24f Fecha de entrada DGFPS	25b <input type="checkbox"/> Se adjunta informe complementario

**ENVIAR INMEDIATAMENTE POR FAX AL NODO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE LA UICEC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO**
(FAX: 954 23 29 92)

ANEXO III. RECURSOS ADICIONALES ESTIMADOS:

- 1- EECC con medicamentos: pago de tasas obligatorias a la AEMPS de 113€
- 2- Elaboración del dossier de documentación para la EMA (EudraCT application): horas de trabajo de técnico asociado al proyecto (calculadas 1 semana de trabajo)
- 3- Recopilación de documentación local y presentación para la EMA a AEMPS y CEIm: horas de trabajo de técnico asociado al proyecto (calculadas 15 días de trabajo)
- 4- Elaboración y revisión de un CRDelectrónico: cuantificado una vez definidas las variables y visitas a realizar. Aproximado: de 10.000€ (presupuesto estimado por la unidad de ensayo clínico)
- 5- Las tareas de farmacovigilancia obligatorias se realizan por la unidad de ensayos clínicos del hospital Virgen del Rocío, con el personal contratado y con la ayuda y soporte del técnico contratado para el estudio.
- 6- Una vez autorizado y puesto en marcha, hay que realizar de forma obligatoria visitas de inicio, seguimiento y cierre....así como los informes de monitorización pertinentes y la coordinación general del estudio. Habrá que contratar a un monitor.



ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL ENSAYO CLÍNICO, “Ensayo clínico aleatorizado del efecto de la reposición del déficit de vitamina D en la incidencia de hipocalcemia post-tiroidectomía”.

LEA DETENIDAMENTE LO QUE SIGUE

Se le ha planteado participar de forma voluntaria en un ensayo clínico en el que queremos comparar la presencia de hipocalcemia postoperatoria tras las tiroidectomías según se reponga o no el déficit preoperatorio de vitamina D. En el Servicio de cirugía endocrina del Hospital Universitario Virgen del Rocío, estamos desarrollando un estudio cuya finalidad es determinar si la corrección preoperatoria de déficit de vitamina D permite disminuir la incidencia de hipocalcemia postoperatoria tras las tiroidectomías en los pacientes con bajos niveles de vitamina D preoperatoria.

Se le invita a participar en un estudio que compara ambas opciones reponer o no el déficit de vitamina D antes de una tiroidectomía. No está obligado/a a tomar parte en él, y puede abandonarlo en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación. No sufrirá ninguna penalización ni perderá ninguno de los beneficios a los que tiene derecho si no participa en el estudio o si decide retirarse. El investigador también podrá poner fin a su participación en el estudio sin su consentimiento, si considera que es lo mejor para usted, si no sigue las instrucciones del investigador o si decide que el estudio debe finalizar por cualquier motivo.

En este trabajo de investigación vamos a reponer el déficit de vitamina D con un medicamento de uso convencional (calcitriol) a las dosis habituales y dentro de los supuestos para los que su uso está aprobado. No vamos a aplicar pruebas diagnósticas nuevas a nuestros pacientes ni vamos a utilizar técnicas invasivas diferentes a las empleadas habitualmente.

Los pacientes que vamos a estudiar son aquellos que se van a someter a tiroidectomía y presentan niveles bajos de vitamina D antes de la cirugía y que cumplen con los criterios de inclusión planteados. El resto del tratamiento y la

asistencia de los pacientes que incluyamos en el estudio será el mismo que el de cualquier otro paciente, no suponiendo el presente trabajo modificación alguna sobre las pautas de intervención, técnica anestésica, cuidados hospitalarios, tiempo de ingreso, labores administrativas, etcétera, de los pacientes.

Una vez que usted dé voluntariamente su consentimiento entrará a formar parte del ensayo. Una vez firme este consentimiento se le asignará a ser intervenido por uno de estos dos métodos:

1. Reposición preoperatoria del déficit de vitamina D.
2. Manejo convencional sin reposición que es la práctica habitual en la unidad.

Si usted decide tomar parte en este estudio de investigación, se le asignará al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de los dos tipos de tratamiento. Usted tendrá la misma posibilidad de ser asignado a cualquiera de los dos. El seguimiento y tratamiento postoperatorio que se le realizará durante el estudio será el mismo que el que se realizará a las personas que no accedan a participar.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El *objetivo principal* de nuestro proyecto es determinar si la corrección de los niveles bajos de vitamina D antes de la cirugía del tiroides reduce el número y la intensidad de pacientes con niveles bajos de calcio en el postoperatorio.

Como *objetivos secundarios* determinaremos que tipo de pacientes se beneficia más con el tratamiento con vitamina D según edad, sexo, proceso benigno o maligno, tipo de tiroidectomía, etc. Como se reduce la estancia hospitalaria, que efectos adversos aparecen, cómo repercute la menor estancia en las listas de espera.

EXPLORACIONES DEL ESTUDIO

Fundamentalmente serán exploraciones analíticas que no le supondrán molestias adicionales, se obtendrán a través de las vías mientras este ingresado y junto con el pinchazo de las analíticas convencionales en la consulta preoperatoria y en el seguimiento postoperatorio. Su participación en este estudio no le supondrán más visitas al hospital de las que realizaría si no hubiera participado.

BENEFICIOS ESPERABLES

Nuestra finalidad, una vez analizados los resultados del estudio, será determinar si sería razonable corregir los niveles bajos de vitamina D antes de las tiroidectomías como se apunta en algunos trabajos de la literatura científica, para disminuir el número de pacientes que sufren hipocalcemia permitiendo así un alta precoz y segura de los pacientes en un régimen corta estancia sin ingreso en cama hospitalaria. Esto liberaría camas en las unidades quirúrgicas y permitiría aumentar el número de intervenciones quirúrgicas que requieren el uso de estas camas.

Pretendemos aportar nuevas herramientas de conocimiento a la comunidad científica para seguir mejorando la calidad asistencial ofertada a nuestros pacientes. No podemos asegurarle que usted se beneficie directamente por su participación, pero podrá ayudarnos a mejorar la atención a futuros pacientes que padecen su misma patología.

RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO

El CALCITRIOL ejerce actividad de vitamina D, pueden ocurrir efectos similares a aquellos encontrados cuando se ingiere una dosis excesiva de vitamina D; esto es, síndrome de hipercalcemia o intoxicación con calcio (dependiendo de la

gravedad y duración de la hipercalcemia). Los síntomas ocasionales agudos incluyen anorexia, dolor de cabeza, vómito y estreñimiento. Debido a la corta vida biológica media del CALCITRIOL, las investigaciones farmacocinéticas han mostrado la normalización de calcio sérico elevado a los pocos días de la suspensión del tratamiento. Esto es mucho más rápido que en el tratamiento con preparaciones de vitamina D₃. Los efectos crónicos pueden incluir distrofia, perturbaciones sensoriales, fiebre con sed, poliuria, deshidratación, apatía, crecimiento suspendido e infecciones del tracto urinario.

En caso de hipercalcemia e hiperfosfatemia concurrentes, puede ocurrir la calcificación de tejidos blandos. En pacientes con función renal normal, la hipercalcemia crónica puede estar asociada con un aumento en la creatinina sérica. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Como el CALCITRIOL es uno de los metabolitos activos más importantes de la vitamina D₃, deberán suspenderse las dosis farmacológicas de vitamina D y sus derivados durante el tratamiento con calcitriol para evitar posibles efectos aditivos e hipercalcemia.

Se deben observar estrictamente las instrucciones dietéticas especialmente las concernientes a los suplementos de calcio y deberá evitarse la ingesta incontrolada de preparaciones adicionales que contengan calcio.

El tratamiento concomitante con un diurético tiazídico aumenta el riesgo de hipercalcemia. La dosis de CALCITRIOL deberá ser cuidadosamente determinada en pacientes bajo tratamiento con digital, ya que la hipercalcemia en dichos pacientes puede ocasionar arritmias cardíacas. Existe una relación de antagonismo funcional entre los análogos de la vitamina D que promueven la absorción de calcio y los corticosteroides que la inhiben. Los fármacos que contienen magnesio (como los antiácidos) pueden causar hipermagnesemia y por lo tanto no deberán tomarse durante la terapia con calcitriol en pacientes con diálisis renal crónica.

Como el CALCITRIOL tiene un efecto en el transporte de fosfatos en el intestino, riñones y huesos, la dosis de agentes quelantes de fosfatos deberá ajustarse de acuerdo con la concentración sérica de fosfatos (valores normales: 2-5 mg/100 ml o 0.65-1.62 mmol/l). Los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia familiar) deberán continuar con su terapia oral de fosfatos. Sin embargo, deberá tomarse en cuenta la posible estimulación de la absorción intestinal de calcio por CALCITRIOL, debido a que este efecto podría modificar los requerimientos de suplementos de fosfatos. La administración de inductores enzimáticos como la fenitoína o el fenobarbital puede conducir a un metabolismo aumentado y así reducir las concentraciones séricas de CALCITRIOL.

Por lo tanto, podrían ser necesarias dosis mayores de CALCITRIOL si estos fármacos se administran de manera simultánea. La colestiramina puede reducir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles y por tal motivo disminuir la absorción intestinal de CALCITRIOL.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Todo el personal relacionado con el ensayo está obligado a proteger la confidencialidad de sus datos según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre). La información recogida sobre usted se mantendrá por y bajo la supervisión del Promotor durante el tiempo que sea necesario. Todos sus datos se identificarán mediante un código y no aparecerán su nombre y datos personales en ninguno de los documentos relacionados con el estudio. En los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, no aparecerán nunca sus datos personales.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Si usted decide no participar en este estudio continuará recibiendo los cuidados médicos habituales y el tratamiento adecuado para su enfermedad. La no participación en el estudio no repercutirá en el cuidado de su enfermedad. Usted puede decidir participar ahora y cambiar de opinión más adelante, puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello repercuta negativamente en sus cuidados posteriores. Así mismo puede ser retirado por el médico del estudio si éste lo considera oportuno.

SEGURO DEL ESTUDIO

El promotor del estudio se asegurará de que su participación quede cubierta por un seguro en caso de que ocurriera alguna eventualidad relacionada con las intervenciones, sea por parte de la institución o por contratación expresa en cumplimiento de la legislación aplicable (Real decreto 1090/2015).

¿Con quién contactar para más información?

Si tiene alguna pregunta relacionada con el ensayo o con sus derechos como sujeto participante en una investigación, así como en caso de daño relacionado con el ensayo, por favor contacte con la Dra. Marina Pérez Andrés, telf 955012313.

Acuerdo de participación en el estudio

Este formulario de consentimiento contiene información importante, de tal manera que usted pueda decidir si desea participar en este estudio. Si lo desea puede consultar con su médico habitual o familiares antes de firmar el consentimiento. Si tiene alguna pregunta que permanezca sin contestar, por favor pregunte a su médico del estudio o a cualquier miembro del personal de este estudio antes de firmar este formulario.

Usted ha leído este consentimiento informado, este estudio se le ha explicado a su entera satisfacción y todas sus preguntas relativas a los procedimientos del estudio, los posibles riesgos y molestias y efectos secundarios se le han contestado. Si tiene más preguntas respecto al estudio, o en caso de lesiones relacionadas con el estudio, deberá contactar con la Dra. Marina Pérez Andrés, inmediatamente en el teléfono 955012313.

Recibirá una copia de este formulario de consentimiento informado firmado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del ensayo: "Ensayo clínico aleatorizado del efecto de la reposición del déficit de vitamina D en la incidencia de hipocalcemia post-tiroidectomía ".

Yo, (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con:
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

-cuando quiera,
-sin tener que dar explicaciones,
-sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del sujeto

Fecha
(dd/mm/aa)

Nombre del sujeto

Firma del investigador

Fecha (dd/mm/aa)

Nombre del investigador

Consentimiento informado oral ante testigos

Título del Ensayo:

“Ensayo clínico aleatorizado del efecto de la reposición del déficit de vitamina D en la incidencia de hipocalcemia post-tiroidectomía ”.

Yo, _____ (nombre y apellidos)

declaro bajo mi responsabilidad que _____

(nombre del participante en el ensayo)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha sido informado por _____ (nombre investigador).

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del participante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del testigo: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

Consentimiento informado del Representante

Título del Ensayo:

“Ensayo clínico aleatorizado del efecto de la reposición del déficit de vitamina D en la incidencia de hipocalcemia post-tiroidectomía ”.

Yo, _____ (nombre y apellidos) en
calidad de _____ (relación con el participante)

de _____ (nombre del participante en el
ensayo)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (nombre
investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a _____
(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de
entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____
(nombre del participante) participe en este estudio.

Fecha: ____/____/____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador: _____

TABLA 1. TABLA CRONOLÓGICA DEL ESTUDIO

	Consulta preoperatoria	Selección	Intervención	Día de la intervención quirúrgica (Día 0)	Primeras 6h postoperatorias	Primer día postoperatorio (Día 1)	Días extra de hospitalización	Alta	Visita al mes 30 días	Visitas si hipocalcemia	Fin del seguimiento
Historia Clínica	X										
Analíticas preoperatorias habituales	X										
Valoración de valores preoperatorios de vitamina D		X	X								
Criterios de inclusión y exclusión		X									
Consentimiento informado			X								
Indicación de tipo de cirugía	X										
Aleatorización			X								
Prescripción de calcitriol			X								
Toma de tratamiento con calcitriol durante 3 días			X								
Datos quirúrgicos				X							
Experiencia del cirujano				X							
(25 (OH) D	X									1ms,6m, 1año	
PTH	X				X					1ms,6m, 1año	
calcio sérico	X									1ms,6m, 1año	
proteínas totales	X									1ms,6m, 1año	
calcio corregido	X									1ms,6m, 1año	
calcio iónico	X					X	X			1ms,6m, 1año	
Hipocalcemia sintomática					X	X	X				
Acontecimientos adversos			X	X	X	X	X	X	X	X	X

Días de hospitalización								X			
Reingreso									X		
Anatomía patológica									X		
Número de días necesarios para corregir la hipocalcemia								X			
Supervivencia									X	X	X



TABLA 2. ETAPAS DE DESARROLLO DEL PROYECTO

ETAPA	DURACIÓN ESTIMADA
Revisión crítica y recolección de la bibliografía. (Pubmed, Scopus, Mendeley...).	1 mes
Realización de proyecto de investigación.	4 meses
Presentación como proyecto Fis al Instituto de Salud Carlos III	Convocatoria del 2018
Aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío.	2 meses
Recogida de casos e introducción en base de datos.	24 meses
Tratamiento estadístico de los resultados. Software SPSS (IBM comp.) y software necesario.	2 meses
Resultados, discusión y conclusiones.	2 meses
Redacción estructurada.	2 meses
Tarea: difusión del proyecto de investigación y de los resultados obtenidos en congresos y revistas de impacto nacional e internacional.	1 año