

ORIGINALRecibido: 15 de septiembre de 2016
Aceptado: 24 de noviembre de 2016
Publicado: 2 de diciembre de 2016

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN ANDALUCÍA SEGÚN EL CONSUMO DE HORMONA TIROIDEA EN 2014

José Escribano-Serrano (1), José Mancera-Romero (2), Vanessa Santos-Sánchez (3), Carolina Payá-Giner (4), M^a Isabel Méndez-Esteban (4), Antonio García-Bonilla (5), Manuela Márquez-Ferrando (6), Antonio Hormigo-Pozo (7) y Alfredo Michán-Doña (8).

(1) Unidad de Gestión Clínica de San Roque. Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. Cádiz. España.

(2) Unidad de Gestión Clínica Ciudad Jardín. Distrito de Atención Primaria Málaga-Guadalhorce. Málaga. España.

(3) Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica Cádiz. Cádiz. España.

(4) Unidad de Gestión Clínica Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. Cádiz. España.

(5) Unidad de Gestión Clínica Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz. Cádiz. España.

(6) Unidad de Gestión Clínica Farmacia. Distrito de Atención Primaria Cádiz-Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz. España.

(7) Unidad de Gestión Clínica Puerta Blanca. DAP Málaga-Guadalhorce. Málaga. España.

(8) Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna-Dermatología. AGS Norte de Cádiz. Hospital de Jerez. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Cádiz. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamento: El hipotiroidismo es la condición más común ligada a un déficit hormonal. A pesar de ello existe una escasez de datos en España sobre su su prevalencia. El objetivo fue estimar la prevalencia en Andalucía a través del registro de pacientes que consumieron hormona tiroidea durante el año 2014.

Método: Se recuperaron los datos de las personas que habían retirado de la farmacia levotiroxina con cargo al sistema público durante 2014 de la base de datos del Servicio Andaluz de Salud. Se calcularon las prevalencias con sus intervalos de confianza del 95% para cada Área de Gestión, estratificadas por sexo y grupos etarios.

Resultados: Se identificaron 321.368 personas (98% mayores de 18 años y 83% mujeres) consumidoras de levotiroxina y se estimó una prevalencia de hipotiroidismo del 3,95% (IC95%: 3,943,96) para población general. La condición era más común en la mujer, en mayores de 18 años un 7,81% (IC95 7,80 a 7,82) comparada con el hombre 1,75% (IC95 1,73 a 1,77) con una razón de 4,5. Aumenta en la población de mujeres mayores de 45 años, 10,32% (IC95 10,30 a 10,32) y más en las mayores de 60 años 11,37% (IC95%: 11,35 a 11,40). La prevalencia en mujer adulta de las provincias occidentales fue 7,38% (IC95%: 7,36-7,40), en las orientales de 8,59% (IC95%: 8,57-8,62) y en las áreas costeras fue de 6,70% (IC95%: 6,68-6,72) frente a las montañosas que fue 8,91% (IC95%: 8,88-8,94).

Conclusión: Los resultados indican una elevada prevalencia de hipotiroidismo en la población adulta de Andalucía, con un claro predominio de la mujer y un incremento con la edad. Además, la prevalencia de la enfermedad también presenta una importante variabilidad geográfica.

Palabras clave: Farmacoepidemiología, Hipotiroidismo, Prevalencia, Tiroxina, Razón de sexos.

Correspondencia

José Escribano Serrano
Real, 42 4^a
11314 Campamento
Cádiz
jescribano19@gmail.com

ABSTRACT

Prevalence of Hypothyroidism in Andalusia, Spain, Determined by Thyroid Hormone Consumption

Background: Hypothyroidism is the most common condition linked to a hormone deficiency, nevertheless data on its prevalence are scarce in Spain. For that reason, we have estimated its prevalence through the registration of patients who had used thyroid hormones in Andalusia (South Spain).

Method: data of patients who had withdrawn levothyroxine under the public system during 2014 from the base of the Andalusian Health Service were considered. Prevalence were calculated with confidence intervals of 95% for each management area, stratified by sex and age groups, and differences between them were evaluated.

Results: 321,368 people (98% older than 18 years and 83% female) were identified as levothyroxine users and a prevalence of hypothyroidism of 3.95% (95%CI: 3.94-3.96) was estimated for the general population. The condition was more common in females, in the older 18 years 7.81% (95%CI: 7.80 to 7.82) compared to males 1.75% (95%CI: 1.73-1.77) with a ratio of 4.5-fold. It increases in the population of women older than 45 years, 10.32% (95%CI: 10.30-0.32) and in the over 60 years 11.37% (95%CI: 11.35-11.40). The prevalence in adult women in the western provinces is 7.38% (95%CI: 7.36-7.40), in the eastern provinces 8.59% (95%CI: 8.57-8.62) and in coastal areas 6.70% (95%CI: 6.68-6.72) compared to the mountainous ones, which is 8.91% (95%CI: 8.88-8.94).

Conclusion: The results denote a high prevalence of hypothyroidism in the adult population of Andalusia compared to the nearby countries, with a clear increased associated with females and age. Furthermore, the prevalence of the illness presents also a geographically-related variability.

Key words: Hypothyroidism, Pharmacoepidemiology, Thyroxine, Prevalence, Geographic Factors, Sex Ratio.

Cita sugerida: Escribano-Serrano J, Mancera-Romero J, Santos-Sánchez J, Payá-Giner C, Méndez-Esteban MI, García-Bonilla A, Márquez-Ferrando M, Hormigo-Pozo A, Michán-Doña A. Prevalencia de hipotiroidismo en Andalucía según el consumo de hormona tiroidea en 2014. Rev Esp Salud Pública. 2016; Vol. 90; 2 de diciembre e1-e12.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es la condición más común ligada a un déficit hormonal. El reemplazo con hormona tiroidea es el arma utilizada durante más de un siglo para tratarla⁽¹⁾. La levotiroxina está recomendada en todo el mundo por su eficacia en resolver los síntomas, larga vida media, contrastados beneficios y bajo costo⁽²⁾. Dos acontecimientos dieron un giro sustancial al tratamiento del hipotiroidismo: el método de inmunoensayo para la cuantificación de la hormona estimulante del tiroides (TSH), que mejoró el diagnóstico y evitó el tratamiento excesivo, y el descubrimiento de la enzima encargada de convertir tiroxina (T4) en triyodotironina (T3), que proporcionó una justificación para el tratamiento en monoterapia con levotiroxina^(1,3).

La publicación de varias guías de práctica clínica (GPC) y revisiones sistemáticas puso de manifiesto que existe un desconocimiento de la prevalencia del hipotiroidismo^(4,5,6,7). Basados en estudios del siglo pasado⁽⁷⁾, afirman que comunidades sin déficit de yodo tienen una prevalencia de hipotiroidismo entre 1 y 2%, más común en mujeres. Pero la prescripción de levotiroxina en Estados Unidos y en el Reino Unido han aumentado de forma considerable⁽⁸⁾, lo que contradice lo reflejado en dichos documentos.

Los estudios de prevalencia de base poblacional tienen alto coste en tiempo y recursos materiales y generan una importante controversia por distintos motivos: el método de diagnóstico usado, la definición de los trastornos de la glándula tiroides, los criterios de selección utilizados, la influencia de la edad y el sexo o por las diferentes técnicas existentes para evaluar la función tiroidea⁽⁶⁾.

Un método relativamente simple y accesible para estimar la prevalencia de una enfermedad es valorar el consumo de fármacos específicos para su tratamiento aún más si este puede ser obtenido de las bases de datos de facturación del Sistema Sanitario Público (SSP)^(9,10). Tanto en España como fuera

este método ya se ha utilizado para estimar prevalencias, por ejemplo, de la diabetes mellitus⁽¹¹⁾, de la demencia⁽¹⁰⁾ o del mismo hipotiroidismo^(12,13,14,15,16). Unos se basaron en la estimación del consumo mediante la dosis diaria definida (DDD)⁽¹⁷⁾ mientras que otros utilizaron el registro de pacientes tratados^(13,14). Se demostró que usar la DDD no era útil para estimar prevalencias de hipotiroidismo, ya que la dosis real de consumo de levotiroxina está muy por debajo de la DDD asumida internacionalmente⁽¹⁴⁾.

La levotiroxina, único fármaco incluido en España dentro del grupo terapéutico H03AA de la Clasificación Anatómica Terapéutica [H Hormonas, 03 Preparados tiroideos y AA Hormonas tiroideas (ATC classification system)]⁽¹⁷⁾, tiene una indicación principal, el hipotiroidismo. A la inversa, el hipotiroidismo tiene como único tratamiento la levotiroxina. Existen para ella otros usos, como el tratamiento combinado del hipertiroidismo, del cáncer tiroideo o de la hipotiroxinemia gestacional, pero son de mucha menor entidad⁽¹⁸⁾.

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de hipotiroidismo en Andalucía durante el año 2014 así como si existían diferencias entre las áreas estudiadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio descriptivo se analizó el registro de pacientes que consumieron levotiroxina durante el año 2014. La población censada en Andalucía era de 8.402.000 personas, de ellas 8.132.000 (96,8%) estaban inscritas en la base de usuarios del sistema sanitario público y el 51% eran mujeres. La prestación sanitaria se realizó en 382 Unidades de Gestión Clínica de Atención Primaria (UGCAP), encuadradas en 33 Áreas de Gestión Sanitaria (AGS) o Distritos de Atención Primaria (DAP) a lo largo de las 8 provincias. Se utilizó la población con derecho a asistencia sanitaria por el SPS en lugar de la población censada porque existe una pequeña parte que dispone de financiación de medicamentos por otras vías. En Andalucía, cada persona con

derecho a la asistencia sanitaria por el SSP se identifica mediante una clave única [Número Único de la Historia de Salud de Andalucía (NUHSA)]. Cualquier prescripción realizada dentro del SSP es asignada a ese NUHSA, lo que permite su trazabilidad. El NUHSA permite conocer la procedencia, la UGCAP, el AGS/DAP y la provincia de cada persona.

Los datos de consumo se obtuvieron de la base de datos central de prescripciones del Servicio Andaluz de Salud (MicroStrategy Farma®). Estos corresponden a los fármacos retirados en las oficinas de farmacias, no son datos de prescripción. Están identificados por su NUHSA y caracterizados por sexo, edad y dosis utilizada.

La prevalencia de hipotiroidismo es el resultado de dividir el número de NUHSA que había consumido levotiroxina con cargo al SSP durante el año 2014 por el número de NUHSA con derecho a la asistencia, extraído de la base de datos de usuarios con derecho a la asistencia por el SSP (BDU) y calculados para cada UGCAP. La prevalencia se expresó como porcentaje con dos decimales y se estimaron los límites del intervalo de confianza al 95% (IC95%). Las tasas estandarizadas se calcularon por el método directo tomando como referente la distribución estratificada por edad y sexo de toda la población andaluza para 2014, obtenidos del Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía^(19,20).

La muestra se distribuyó por sexo y por grupos etarios (0-14, 15-30, 31-45, 46-60, 61-75 y >75). Para realizar comparaciones, las edades se agruparon en población general, población adulta (PA), que recoge la población mayor de 15 años (cuando las personas pasan a estar adscritas a un médico de familia) y población mayor de 45 años ($P > 45$), punto de corte habitualmente usado en los estudios de prevalencia y cribado⁽²¹⁾.

Para calcular la variabilidad geográficas entre áreas se usó la razón de variación (RV)⁽¹⁹⁾, resultado del cociente entre el valor más alto y el más bajo de las tasas estandarizadas para

las áreas estudiadas. Para asegurar su valor se desestimaron los valores extremos y se realizó el cálculo con los valores del percentil 95 y del percentil 5 de la distribución. Los valores más cercanos al uno indican menor variabilidad y los más alejados mayor variabilidad.

La variable “dosis consumida” se distribuyó en grupos: Dosis baja hasta 75 mcg; dosis media desde 76 hasta 149 mcg y dosis alta igual o superior a 150 mcg. De forma independiente, se midió la tasa de usuarios con dosis muy bajas (UDMB), definido como el porcentaje de pacientes que consumieron dosis de entre 25 y 50 mcg de levotiroxina, y su distribución por áreas⁽¹³⁾.

Para las variables continuas que no cumplían criterios de normalidad se calcularon la mediana y el rango intercuartílico (RIC) y para las que sí lo cumplían la media y su desviación estándar (DE). Se realizaron comparaciones entre prevalencias de diferentes grupos mediante los test no paramétricos (U de Mann Withney y Kruskal Wallis) ante la no normalidad de las variables estudiadas. Los datos se procesaron mediante el paquete MedCalc Statistical Software versión 16.2.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Los mapas de la distribución geográfica del hipotiroidismo se construyeron a partir del software ArcGIS 9.1 (ESRI, Redlands, CA).

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, asegurando el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y se obtuvo la aprobación expresa del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Cádiz (125-N-14).

RESULTADOS

En 2014, un total de 321.364 pacientes ambulatorios consumieron levotiroxina en Andalucía. Esto coloca a la prevalencia regional de hipotiroidismo tratado en el 3,95% (IC95%: 3,94-3,96). La condición era notablemente más común en las mujeres 6,41% (IC95% 6,40-6,42) que en los hombres 1,41%

(IC95%: 1,40-1,42) ($p < 0,001$) con una razón de prevalencias (RP) de 4,5.

El 99% de los consumidores eran mayores de 15 años y el 83% mujeres. Debido a estos resultados se realizó una estimación de prevalencias específica para mayores de 15 años y sus distintos grupos etarios (tabla 1) y para las mujeres, según los distintos grupos etarios y áreas geográficas (tabla 2).

La mediana de la edad se situó en 56 años (RIC: 43-70 años), 56 años (RIC: 44-68 años) en mujer y 57 (RIC: 43-70 años) en hombres. El 70% de la población de ambos sexos tenían una edad superior a los 45 años. La prevalencia aumentó con la edad en el hombre pero en la mujer alcanzó el mayor valor en el grupo de 61 a 75 años. Dentro de cada grupo de edad, las prevalencia varió considerablemente entre sexos, con la mayor diferencia para el grupo de edad 15 a 45 años (tabla 1).

Un total de 262.018 mujeres mayores de 18 años utilizaron levotiroxina en Andalucía en 2014, dando lugar a una prevalencia regional de hipotiroidismo tratado del 7,59% (IC95%: 7,57-7,61). Para la mujer entre 15 y 45 años se situó en el 4,67% (IC95%: 4,65-4,69) mientras que en las mayores de 45 alcanzó el 10,16% (IC95%: 10,14-10,18).

La estratificación por provincias se describe en la tabla 3 y figura 1 y la realizada por cada AGS/AGP para las mujeres en la tabla 2 y en las figuras 2 y 3. Granada fue la provincia donde la prevalencia de hipotiroidismo fue mayor, tanto en población general (4,97% (IC95%:4,95-4,99) como en las mujeres 9,55% (IC95%: 9,54-9,56), mientras el resto se situó entre el 6 y el 7% (RV: 1,2) ($p < 0,001$)]. A nivel de AGS/DAP, las diferencias fueron mayores, encontrando desde un 5,67% en el Poniente almeriense hasta un 11,66% en Granada Noreste (RV: 1,8) ($p < 0,001$)].

La mediana del consumo diario de levotiroxina fue 90 mcg (RIC: 50-112 mcg), 96 mcg en los hombres y 90,5 g en mujeres ($p < 0,001$). El tipo de dosis se distribuyó en 45% con dosis bajas, 45% con dosis medias y el 10% con dosis altas.

La prevalencia regional de UDMB fue del 27% (IC95%: 26,7-27,3), más frecuente en la mujer 27,1% (IC95%:26,8-27,4) que en el hombre 26,8% (IC95%:26,1-27,5) ($p < 0,001$) y aumenta con la edad 8,4% (IC95%: 8,0-8,8) en la mujeres <45 años y 18,6% (RIC: 18,3-18,9) en las mayores.

En la figura 4 se detalla la distribución regional de los UDMB.

Tabla 1

Prevalencia de hipotiroidismo ajustada por sexo y edad de la población andaluza de 2014. Distribuida por población total y por sexos, y estratificada por los distintos grupos de edad de forma acumulada (arriba) y detallada (abajo).

Grupo	General			Hombre			Mujer			Ratio
	n	Tratados	%	n	Tratados	%	n	Tratados	%	
Todos	8.134.915	321.364	3,95%	4.017.021	57.302	1,43%	4.117.894	264.062	6,41%	4,5
Hasta 15 años	1.328.432	3.153	0,24%	661.647	1.109	0,17%	666.784	2.044	0,31%	1,8
Mayor de 15 años	6.806.483	318.211	4,68%	3.355.374	56.193	1,67%	3.451.110	262.018	7,59%	4,5
Mayor de 45 años	3.407.716	224.945	6,60%	1.622.342	40.760	2,51%	1.785.374	184.183	10,32%	4,1
Mayor de 60 años	1.697.757	131.734	7,76%	753.683	24.471	3,25%	944.074	107.310	11,37%	3,5
Mayor de 18 años	6.507.932	316.080	4,86%	3.173.447	55.469	1,75%	3.335.494	260.611	7,81%	4,5
Edad										
0 a 14	1.328.432	3.153	0,24%	682.947	1.107	0,16%	645.485	1.997	0,32%	2,0
15 a 45	3.398.767	93.315	2,75%	1.733.032	15.433	0,89%	1.665.736	77.882	4,67%	5,2
46 a 60	1.709.959	93.162	5,45%	868.659	16.289	1,88%	841.300	76.873	9,14%	4,9
61 a 75	1.074.622	82.101	7,64%	510.661	15.506	3,04%	563.962	66.595	11,81%	3,9
76 a	623.134	49.682	7,97%	243.022	8.967	3,69%	380.112	40.715	10,71%	2,9

Los límites del intervalo de confianza al 95% de las prevalencias se encuentran entre $\pm 0,01$ y $\pm 0,02$ por lo que no se han detallado en la tabla.

Tabla 2
Prevalencias de hipotiroidismo distribuida por provincias y Areas de Gestión Clínica o Distritos de Atención Primaria para la población femenina adulta, para el grupo de menores de 45 años y para el grupo de mayores de 45 años.
UDMB=Usuarios dosis muy bajas (25 y 50 mcg de levotiroxina)

	Adulta				Menor 45				Mayor 45			
	Población	Pacientes	%	UDMB	Población	Pacientes	%	UDMB	Población	Pacientes	%	UDMB
Andalucía	3.451.110	262.018	7,59	26,5	1.665.736	77.882	4,67	8,5	1.785.374	184.183	10,32	18,4
Almería	290.541	22.531	7,75	28,1	139.618	7.196	5,14	9,8	150.923	15.335	10,16	18,7
Norte de Almería	59.421	5.474	9,21%	29,9%	28.551	1.647	5,77%	9,9%	30.870	3.827	12,40%	20,3%
Almería	123.876	10.973	8,86%	28,3%	59.549	3.398	5,67%	9,5%	64.327	7.575	11,78%	19,2%
Poniente Almería	107.244	6.084	5,67%	26,2%	51.518	2.151	4,18%	10,1%	55.726	3.933	7,06%	16,5%
Cádiz	504.839	33.923	6,72%	26,6%	243.646	10.557	4,33%	9,1%	261.193	23.366	8,95%	17,9%
Campo de Gibraltar	110.154	7.108	6,45%	26,5%	53.151	1.970	3,71%	8,4%	57.003	5.138	9,01%	18,8%
Bahía Cádiz -La Janda	205.182	15.153	7,39%	26,6%	99.312	5.056	5,07%	9,9%	105.870	10.097	9,54%	17,1%
Jerez Costa NO	140.559	8.213	5,84%	26,7%	67.659	2.521	3,74%	8,6%	72.900	5.692	7,81%	18,5%
Sierra de Cádiz	48.944	3.449	7,05%	26,5%	23.524	1.010	4,29%	8,2%	25.420	2.439	9,59%	18,6%
Córdoba	329.939	24.729	7,50%	25,1%	159.543	6.534	4,10%	6,5%	170.396	18.205	10,68%	18,9%
Norte de Córdoba	32.337	3.157	9,76%	27,4%	15.535	591	3,80%	4,4%	16.802	2.567	15,28%	23,3%
Sur de Córdoba	111.078	8.781	7,91%	26,2%	53.388	2.555	4,79%	8,6%	57.690	6.227	10,79%	18,5%
Córdoba	134.155	8.824	6,58%	23,2%	65.451	2.297	3,51%	5,6%	68.704	6.534	9,51%	18,0%
Guadalquivir	52.369	3.967	7,58%	23,6%	25.169	1.091	4,33%	5,7%	27.200	2.877	10,58%	18,1%
Granada	383.887	36.789	9,55%	26,7%	184.467	10.818	5,85%	8,3%	199.420	25.972	13,02%	18,5%
Sur de Granada	59.668	5.897	9,88%	26,6%	28.664	1.657	5,78%	8,8%	31.004	4.240	13,68%	18,4%
Noreste de Granada	42.663	4.804	11,26%	28,3%	20.496	1.230	6,00%	7,8%	22.167	3.574	16,12%	21,0%
Granada	119.396	10.185	8,52%	25,8%	57.255	2.949	5,13%	7,8%	62.141	7.236	11,64%	18,4%
Granada metropolitano	162.160	15.903	9,75%	26,0%	78.052	4.982	6,36%	8,6%	84.108	10.922	12,99%	17,9%
Huelva	218.323	16.674	7,63%	31,2%	104.979	5.256	5,01%	11,3%	113.344	11.418	10,07%	20,1%
Norte de Huelva	28.496	3.038	10,66%	32,0%	13.690	732	5,35%	9,4%	14.806	2.306	15,57%	23,1%
Condado -Campiña	68.851	5.128	7,44%	32,0%	33.124	1.767	5,33%	12,8%	35.727	3.361	9,41%	19,4%
Huelva -Costa	120.976	8.508	7,03%	30,4%	58.165	2.757	4,74%	11,1%	62.811	5.751	9,16%	19,4%
Jáen	272.864	20.153	7,37%	26,5%	131.326	5.608	4,27%	7,6%	141.538	14.547	10,28%	19,4%
DAP Jaén	83.525	5.266	6,30%	23,8%	40.176	1.499	3,73%	6,7%	43.349	3.767	8,69%	17,6%
Jaen Nordeste	69.475	5.867	8,42%	28,2%	33.472	1.690	5,05%	8,6%	36.003	4.177	11,60%	20,1%
Jaén Norte	80.092	5.774	7,19%	27,0%	38.571	1.533	3,97%	7,1%	41.521	4.243	10,22%	20,3%
Jaén Sur	39.772	3.246	8,16%	26,7%	19.107	886	4,64%	7,8%	20.665	2.360	11,42%	19,3%
Málaga	642.713	44.764	6,88%	23,8%	312.601	12.755	4,08%	7,2%	330.112	32.022	9,70%	16,9%
Norte de Málaga	45.118	3.314	7,35%	25,4%	21.675	883	4,07%	6,4%	23.443	2.431	10,37%	19,2%
Serranía Málaga	22.874	2.321	10,15%	26,2%	10.989	590	5,37%	7,5%	11.885	1.731	14,56%	19,0%
Este de Málaga	63.914	5.636	8,82%	24,5%	30.704	1.528	4,98%	7,5%	33.210	4.109	12,37%	17,4%
Costa del Sol	198.832	10.414	5,16%	23,8%	96.961	2.892	2,98%	6,8%	101.871	7.527	7,39%	17,2%
Málaga	255.038	18.571	7,14%	22,9%	124.920	5.410	4,33%	7,0%	130.118	13.168	10,12%	16,1%
Guadalhorce	56.937	4.508	7,92%	24,1%	27.352	1.452	5,31%	8,7%	29.585	3.056	10,33%	15,8%
Sevilla	808.005	62.455	7,68%	27,4%	389.557	19.158	4,91%	9,2%	418.448	43.318	10,35%	18,5%
Osuna	72.225	6.107	8,46%	27,5%	34.695	1.853	5,34%	9,0%	37.530	4.256	11,34%	19,0%
Sur de sevilla	170.492	12.766	7,44%	25,8%	82.384	4.174	5,07%	9,2%	88.108	8.593	9,75%	17,1%
Aljarafe	158.371	11.389	7,15%	27,6%	76.560	3.588	4,69%	9,5%	81.811	7.808	9,54%	18,4%
Sevilla	292.623	21.359	7,23%	27,6%	141.013	6.123	4,31%	8,9%	151.610	15.245	10,06%	19,1%
Sevilla norte	114.294	10.834	9,48%	28,4%	54.905	3.420	6,23%	9,9%	59.389	7.416	12,49%	18,9%

Tabla 3
Prevalencias de hipotiroidismo distribuida por provincias para la población general y para la población adulta. Los límites del intervalo de confianza al 95% de las prevalencias se encuentran entre $\pm 0,01$ y $\pm 0,02$ por lo que no se han detallado en la tabla

	GENERAL			Adultos		
	n	Pacientes	Prevalencia	n	Pacientes	Prevalencia
Andalucía	8.134.915	321.364	3,95%	6.806.483	318.211	4,68%
Almería	683.003	28.122	4,12%	571.469	27.847	4,87%
Cádiz	1.189.337	40.940	3,44%	995.118	40.517	4,07%
Córdoba	777.964	30.371	3,90%	650.922	30.041	4,62%
Granada	902.251	44.882	4,97%	754.913	44.311	5,87%
Huelva	512.063	20.022	3,91%	428.443	19.879	4,64%
Jáen	640.603	24.053	3,75%	535.993	23.775	4,44%
Málaga	1.524.733	56.060	3,68%	1.275.744	55.668	4,36%
Sevilla	1.904.962	76.914	4,04%	1.593.881	76.173	4,78%

Figura 1
Mapa de prevalencias de hipotiroidismo distribuido por provincias para la población adulta

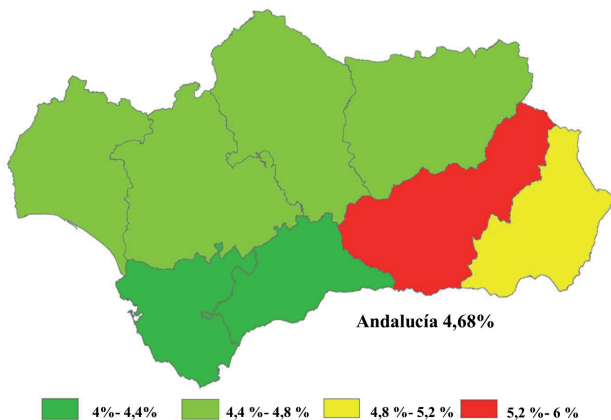


Figura 2
Mapa de prevalencias de hipotiroidismo distribuido por Áreas de Gestión Sanitaria o Distritos de Atención Primaria para mujeres mayores de 15 años

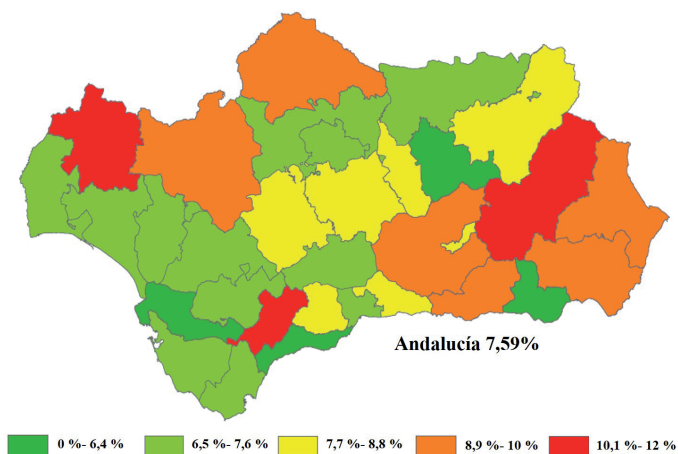


Figura 3
Mapa de prevalencias de hipotiroidismo distribuido por Áreas de Gestión Sanitaria o Distritos de Atención Primaria para mujeres entre 15 y 45 años (A) y mayor de 45 años (B)

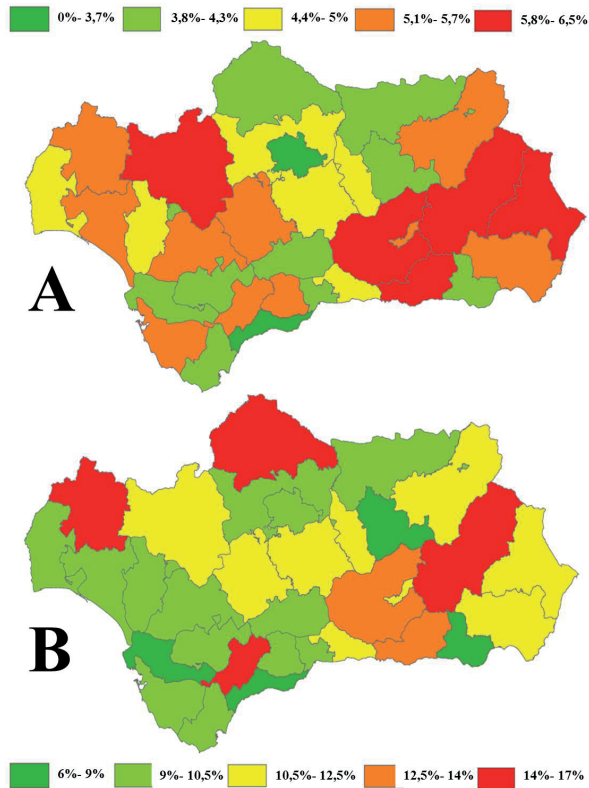
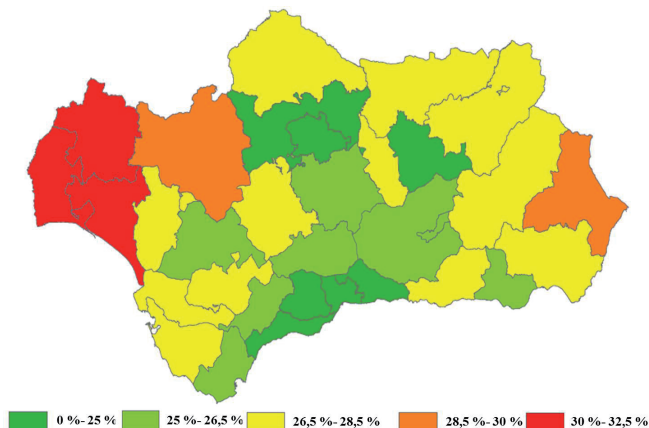


Figura 4
Mapa de prevalencia de usuarios de dosis muy bajas (UDMB) de levotiroxina en la población de mujeres adultas, distribuido por Areas de Gestión Sanitaria o Distritos de Atención Primaria



DISCUSIÓN

La prevalencia del hipotiroidismo en Andalucía calculada por el consumo de levotiroxina resulta mucho más elevada que lo descrito hasta ahora para la población europea. Cuando se descarta la población pediátrica, los valores toman mayor importancia: una de cada trece mujeres adultas en Andalucía recibe tratamiento con hormona tiroidea. Como se ha puesto de manifiesto en distintas revisiones^(5,6,7) existe escasez de datos en la epidemiología de la disfunción tiroidea (DT). Garmendia y cols.⁽⁷⁾ situaron la prevalencia de hipotiroidismo total en el 3,05% (IC 95%: 3,1-3,9), pero del manifiesto solo en un 0,62% (IC 95%: 0,55-0,69). Cifras tan bajas posiblemente se deban a que en esos estudios no se incluyeron pacientes ya tratados con hormona tiroidea⁽²²⁾.

En este trabajo, al igual que en lo anteriormente publicado, queda netamente definido el predominio del sexo femenino entre la población que padece hipotiroidismo. Sin embargo, el montante de este desequilibrio contrasta con las cifras que anteriormente se habían sugerido (10 veces)⁽⁶⁾, aunque coincide con los datos más actuales^(13,14,24,25). La diferencia por sexo queda aproximadamente en la mitad y va disminuyendo de forma progresiva con la edad, debido principalmente a un aumento de prevalencia en los hombres. En este sentido, Lucas y cols.⁽²²⁾ afirmaron que por encima de los 60 años ambos sexos tienen una incidencia similar de disfunción tiroidea. Esto puede argumentar una defensa del cribado intencional en ciertos grupos de edad, una cuestión debatible que apoyan los resultados de este trabajo, a pesar de disentir de las recomendaciones internacionales⁽²⁶⁾.

De forma indirecta, existen estudios que alertan de un aumento en la prevalencia del hipotiroidismo en nuestro país. Muy atrás queda la publicación de Morant y cols.⁽¹²⁾, que utilizaron como estimador el consumo por DDD de levotiroxina para obtener las prevalencias provinciales de España en 1999. Aunque no estratificaron por sexos,

describieron una prevalencia nacional del 0,43%, siendo en Andalucía del 0,35%. Más tarde Orueta y cols.⁽²³⁾ llevaron a cabo un estudio para conocer la prevalencia de nueve patologías crónicas de amplia implantación en el País Vasco, incluyendo entre ellas el hipotiroidismo y basándose en diversos registros (encuestas, prescripciones o diagnósticos). Al revisar la prescripción de levotiroxina encontraron una prevalencia del 2,71%, que aumentaba hasta el 3,21% al combinar varios registros. Posteriormente se inició en 2009 el estudio Di@bet.es⁽²⁴⁾ en el que, a modo descriptivo, se recuperó toda la medicación que consumían los participantes y, a pesar de tener una participación del 55%, el 4,15% de la población total y el 6,4% de las mujeres consumían levotiroxina.

Recientemente, nuestro grupo recopiló las prescripciones de levotiroxina realizadas en la provincia de Cádiz durante el año 2012⁽¹⁴⁾. Además de mostrar lo inexacto de utilizar la DDD de levotiroxina para estimar prevalencias, se encontró una prevalencia para población general del 3,10% (IC95%: 2,85-3,33) y para la mujer adulta del 5,36% (IC95%: 5,31-5,41).

También se detecta un considerable porcentaje de UDMB, alrededor del 26% en la mujer, cuando en la otra publicación que lo tuvo en cuenta fue del 13%⁽¹³⁾. Se mantiene una distribución geográfica muy pareja (RV: 1,1) en los UDMB, aunque existen controversias, por ejemplo los AGS/DAP de Huelva tienen elevados UDMB pero presentan muy diferentes prevalencias. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico⁽¹³⁾ podría estar motivando el crecimiento de los UDMB, al comenzar la LT mucho antes y con menor dosis, del momento recomendado en las guías de práctica clínica⁽²⁷⁾. Pero también podría estar en relación con situaciones que precisen menor dosis de fármaco o con métodos más sensibles para determinar TSH1 o por una respuesta variable a la LT3 o por un tratamiento adaptado a los pacientes ancianos⁽²⁸⁾.

La definición de la epidemiología del hipotiroidismo en cada área geográfica puede proporcionar hipótesis sobre la eventual presencia de factores de riesgo y, sin duda, ayudará a identificar áreas donde priorizar recursos de salud pública y de investigación. Se detecta una importante variabilidad geográfica en la prevalencia de hipotiroidismo tratado, menor a nivel provincial y mayor a nivel comarcal. Estas diferencias ya aparecían en los resultados de 1999⁽¹²⁾ (Granada 4,18% frente a Cádiz 2,43%) y continúan hasta la actualidad (Granada 4,97% y Cádiz 3,44%). Muchos argumentos podrían tenerse en cuenta para explicar la variabilidad, incluso dependientes de la propia asistencia sanitaria, entre ellos la disparidad en la formación de profesionales o en el seguimiento de las recomendaciones⁽²⁷⁾, las preferencias del médico⁽²⁹⁾ o la variabilidad, ya descrita, en la solicitud de pruebas de función tiroidea en España⁽³⁰⁾. Mención aparte merece el concepto de monotonicidad, que Boef y cols.⁽²⁹⁾ definen como *en todos los casos de todos los países, un paciente era más propenso a recibir levotiroxina si un caso diferente del mismo médico ya había recibido levotiroxina*.

Pero al visualizar los mapas resulta evidente que existe un componente geofísico en la variabilidad. Las mayores prevalencias se encuentran en las AGS/DAP del interior y de zonas más montañosas, en contraste con las áreas de predominio costero que presentan menor prevalencia. Las áreas que comparten poblaciones costeras y de interior, por ejemplo la AGS Sur de Granada, pueden ver difuminadas las diferencias. También se constata un gradiente este/oeste provocado por las elevadas prevalencias alrededor de la Cordillera Penibética y sus estribaciones. Además se encuentran sensibles diferencias entre comarcas adyacentes de una misma provincia, por ejemplo, en Huelva o en Málaga.

Los trastornos de la glándula tiroidea dependen en gran parte de factores genéticos, pero sobre todo parecen tener una relación directa con el aporte de yodo en la dieta^(6,13,31,32).

España se ha considerado generalmente como un país donde los residentes tienen una ingesta suficiente de yodo^(33,34,35), sin embargo los niveles están tan cercanos al punto de corte que no es posible descartar que existan zonas con ingesta deficiente⁽³⁴⁾. Eso mostraron dos trabajos realizados en Andalucía, diferencias entre comarcas de Huelva (deficiencia)⁽³⁶⁾ con otras de Jaén (suficiencia límite)⁽³⁷⁾, coincidiendo con la disparidad de prevalencias entre AGS/DAP descrita en nuestro trabajo.

Este estudio tiene limitaciones, relacionadas directamente con la metodología que se utilizó. Por una parte, las indicaciones de levotiroxina fuera del hipotiroidismo son pocas y muy concretas. Y por la contraria, es un fármaco barato y que puede adquirirse directamente en farmacia. Pero la cuestión más importante y controvertida es desconocer los pacientes que han sido tratados por un hipotiroidismo subclínico en lugar de por uno manifiesto. La gestión óptima del hipotiroidismo subclínico sigue siendo una cuestión incierta^(38,39) y que además se mantiene como polémica durante años^(40,41), especialmente en el paciente anciano⁽⁴²⁾. No es este el lugar para debatir sobre las distintas indicaciones de su tratamiento⁽⁴³⁾, pero sí para comentar que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es alta en nuestro medio (entre el 12,4 y el 16,9% de las mujeres adultas)⁽⁴⁴⁾, que es un compañero silencioso que aumenta de forma considerable la carga de enfermedad⁽⁴⁵⁾ y que se le ha relacionado con un aumento de la mortalidad en la población anciana⁽⁴⁶⁾. Antes de que se inicie un tratamiento es posible distinguir entre hipotiroidismo clínico y subclínico⁽²⁷⁾, sin embargo una vez iniciado y a lo largo del seguimiento, cual es nuestro caso, es imposible diferenciarlos.

Se utilizaron los datos de la medicación retirada de la farmacia en lugar de los datos de prescripción, evitando así que la falta de adhesión al tratamiento pueda influir en los resultados. A pesar de estar poco estudiada, la adhesión al tratamiento con levotiroxina, parece ser elevada en nuestro medio⁽⁴⁷⁾.

En España, la población de mujeres mayores aumenta, paralelamente el hipotiroidismo se incrementa y, en consonancia, se acrecienta su impacto en los recursos utilizados en la atención primaria, donde habitualmente esta patología se maneja. Las distintas organizaciones internacionales han ido actualizando sus recomendaciones^(4,43,48), algo que sin embargo no ha ocurrido en nuestro país⁽⁴⁹⁾. Encontrar una prevalencia de la mujer durante su edad fértil cercana al 5% en nuestra comunidad, parece un dato a tener en cuenta en la continuada disquisición sobre la idoneidad del cribado intencional del hipotiroidismo en el embarazo y su posterior gestión^(50,51).

El tamaño de la muestra y la naturaleza de los datos, incluyendo solo pacientes tratados en la vida real (*Real World Data*), podría eliminar sesgos que están presentes en otros diseños. Evaluar el consumo de levotiroxina aparece como un método disponible y satisfactorio pero, lo que es más importante, puede servir como un estimador periódico de la prevalencia de hipotiroidismo. Además, disponer de una amplia base de datos, regional o nacional, con la prescripción realizada en el tiempo a cargo del sistema sanitario público proporciona un potencial enorme y abre un apasionante campo para desarrollar estudios de farmacoepidemiología de otras patologías. Posiblemente el primer envite sea repetir este de forma periódica, con el interés de profundizar en las diferencias, bien sea por sexo, o por lugar de residencia y con el fin, por supuesto, de aumentar el conocimiento y la formación sobre esta patología de amplia implantación en Atención Primaria.

En conclusión, destacamos que estos resultados denotan una elevada prevalencia de hipotiroidismo en la población adulta de Andalucía, con claro predominio de las mujeres e incrementándose con la edad. La muy reciente publicación del subestudio que evalúa la disfunción tiroidea dentro del proyecto Di@betes⁽⁵²⁾ (prevalencia de hipotiroidismo tratado del 4,2%) viene a refrendar los re-

sultados de este trabajo y pone de manifiesto que nuestro método, sencillo y asequible, resulta tan válido como uno de diseño más complejo, pormenorizado y caro. Asimismo se ha descrito por primera vez una variabilidad geográfica en la prevalencia que puede catalogarse como muy importante y digna de profundizar en su estudio. Por todo ello, estas conclusiones justifican plenamente la idea de estimar la prevalencia de hipotiroidismo mediante el consumo de tiroxina a nivel poblacional.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento para el personal de la Subdirección General de Farmacia y Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud que ha colaborado en la obtención de los datos necesarios para realizar este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. McAninch EA, Bianco AC. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 2016;164:50-6.
2. Formenti AM, Mazziotti G, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypothyroidism: all that glitters is gold? *Endocrine.* 2016; 52(3):411-3
3. McAninch EA, Bianco AC. New insights into the variable effectiveness of levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:756-8.
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012; 22:1200-35.
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24:1670-751.
6. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99:39-51.
7. 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; 99:923-31.

8. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels—balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014; 174:32-9.
9. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *Am J Epidemiol.* 1995; 141:782-7.
10. de Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell MV, Otero A. Estimated prevalence of dementia based on analysis of drug databases in the Region of Madrid (Spain). *Neurol.* 2016;31:1-8.
11. Arrieta FJ, Calvo MJ, Peréz A, Saavedra P, Cordobés FJ, Cabral R, et al. [Prevalence and consumption of medication in diabetes mellitus in Madrid (1996-2002)]. *Rev Clín Esp.* 2006; 206:117-21.
12. Morant Ginestar C, Criado-Alvarez JJ, García-Pina R, Pérez Garrido B. [Estimate of the prevalence of hypothyroidism in Spain based on the use of thyroid hormones (1996-1999)]. *Rev Esp Salud Pública.* 2001; 75:337-44.
13. Virta LJ, Eskelinen SI. Prevalence of hypothyroidism in Finland—a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:73-7.
14. Escribano-Serrano J, Paya-Giner C, Méndez Esteban MI, Márquez-Ferrando M, Zarallo-Pérez A, Michán-Doña A. Uso de diferentes métodos para estimar la prevalencia de hipotiroidismo en Cádiz, España. *Rev Esp Salud Pública.* 2014;88:629-38.
15. Serna Arnáiz MC, Galván Santiago L, Gascó Eguiluz E, Manrique Manrique M, Foix Oña MM, Martín Gracia E. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida a partir de la prescripción de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Pública.* 2003; 77: 405-410.
16. Díaz Madero A, López Ferreras A. Estimación de la prevalencia del hipotiroidismo en Castilla y León y su evolución desde 1992 al 2000 a través del consumo de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Pública.* 2001;75:345-52
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015 [Internet]. 2015 [citado 2016 jul 18]. Disponible en:http://www.whocc.no/filearchive/publications/2016_guidelines_web.pdf
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Oslo, 2015.[citado 2016 jul 18]. Disponible en: <https://www.whocc.no/>
19. Inicio - atlasvpm.org [Internet]. [citado 2016 feb 28]. Disponible en: <http://www.atlasvpm.org/>
20. Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. Estadística [Internet]. [citado 2016 feb 28]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/temas/index-est.htm>
21. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016, 39 (Supplement 1) S13-S22.
22. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine.* 2010; 38:391-6.
23. Orueta JF, Nuño-Solinis R, Mateos M, Vergara I, Grandes G, Esnaola S. Monitoring the prevalence of chronic conditions: which data should we use? *BMC Health Serv Res.* 2012;12:365.
24. Rojo-Martínez G, Valdés S, Colomo N, Lucena MI, Gaztambide S, Gomis R, et al. Use of drugs related to the treatment of diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in the Spanish population. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:854-63.
25. Åsvold BO, Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:613-20.
26. LeFevre ML. Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Screening for Thyroid Dysfunction. *Ann Intern Med.* 2015;162:641-50.
27. Delemer B, Aubert J-P, Nys P, Landron F, Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:817-23.
28. Wilkes S, Pearce S, Ryan V, Rapley T, Ingoo L, Razvi S. Study of Optimal Replacement of Thyroxine in the Elderly (SORTED): protocol for a mixed methods feasibility study to assess the clinical utility of lower dose thyroxine in elderly hypothyroid patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:83.
29. Boef AGC, le Cessie S, Dekkers OM, Frey P, Kearney PM, Kerse N, et al. Physician's Prescribing Preference as an Instrumental Variable: Exploring Assumptions Using Survey Data. *Epidemiol Camb Mass.* 2016;27:276-83.
30. Salinas M, López-Garrigós M, Pomares FJ, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C, et al. Request of thyroid function tests from Primary Care in Spain. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:19-26.

31. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2012;96:203-21.
32. Vanderpump MP. Commentary: Iodine deficiency as a new challenge for industrialized countries: A UK perspective. *Int J Epidemiol.* 2012; 41:601-4.
33. Donnay S, Vila L. Task force on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction. Eradication of iodine deficiency in Spain. Close, but not there yet. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59:471-3.
34. Soriguier F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr.* 2012;31:882-8.
35. Vila L, Donnay S, Arena J, Arrizabalaga JJ, Pineda J, García-Fuentes E, García-Rey C, Marín JL, Serra-Prat M, Velasco I, López-Guzmán A, Luengo LM, Villar A, Muñoz Z, Bandrés O, Guerrero E, Muñoz JA, Moll G, Vich F, Menéndez E, Riestra M, Torres Y, Beato-Víbora P, Aguirre M, Santiago P, Aranda J, Gutiérrez-Repiso C. Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: the Tirokid study. *Br J Nutr.* 2016; 115(9):1623-31.
36. Arrobas-Velilla T, González-Rodríguez C, Barco-Sánchez A, Castaño-López M, Perea-Carrasco R, Pascual-Salvador E, et al. [Nutrition iodine status in pregnant women in the sanitary district Sierra de Huelva-Andévalo, South of Spain]. *Rev Investig Clínica* 2011;63:467-74.
37. Olmedo Carrillo P, García Fuentes E, Gutiérrez Alcántara C, Serrano Quero M, Moreno Martínez M, Ureña Fernández T, et al. Assessment of iodine nutritional status in the general population in the province of Jaén. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:373-9.
38. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem.* 2016;53:421-33.
39. Mitchell AL, Pearce SHS. Subclinical hyperthyroidism: first do no harm. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85:15-6.
40. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7:12-23.
41. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012;72:17-33.
42. Hennessey JV, Espaillat R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1663-73.
43. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28.
44. 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;29:105-11.
45. 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 Clínica Esp.* 2013;213:363-9.
46. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical Thyroid Disease and Mortality in the Elderly: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med.* 2016;129:423-30.
47. López-Torres Hidalgo R, Carbajal de Lara JA, Grupo de Investigación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Albacete (GICOFAB). [Levothyroxine therapy compliance. What can we do to improve it?]. *Atencion Primaria.* 2012; 44:438-9.
48. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84:799-808.
49. Proceso Disfonia-disfuncion tiroidea.pdf [Internet]. [citado 2016 ago 13]. Disponible en: http://www.juntaandalucia.es/salud/sites/cs salud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/disfuncion_tiroidea_v3?perfil=org
50. Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea durante el embarazo. *Med Clín.* 2015; 145:344-9.
51. Díaz-Soto G, Largo E, Alvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, de Luis D. Reference values and universal screening of thyroid dysfunction in pregnant women. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:336-8.
52. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez V et al. Population-based National Prevalence of Thyroid dysfunction in Spain and associated factors. Di@bet.es study. *Thyroid.* 2016 Nov 11. [Epub ahead of print]