



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y tiempo
hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en
adultos atendidos en el centro de salud Condevilla, DIRIS Lima
Norte, 2024 y 2025

Documented adherence to levothyroxine treatment and time to
loss of biochemical control of hypothyroidism among adults
treated at Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, 2024
and 2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

AUTOR

CARLOS EDUARDO PRETEL VERGEL

ASESOR

ROXANA MARIBEL RIOS CORDOVA

LIMA – PERÚ

2026



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	PRETEL VERGEL CARLOS EDUARDO

Pertenecientes al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**, autor del proyecto de investigación titulado: **Adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en adultos atendidos en el centro de salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, 2024 y 2025**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**, bajo la modalidad de Proyecto de investigación.

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	RIOS CORDOVA ROXANA MARIBEL	MEDICINA	Asesor
2.			

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **21%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3688900669**; fecha de entrega: **23-10-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 27 de Octubre de 2026**

Firma del asesor

N° DNI: 15749521

ORCID: 0009-0003-5401-2795

Firma del Co-asesor

N° DNI:

ORCID:

2. RESUMEN

El hipotiroidismo primario es una enfermedad endocrina crónica frecuente en adultos y requiere seguimiento continuo en el primer nivel de atención. La levotiroxina constituye el tratamiento estándar; sin embargo, el control bioquímico puede verse afectado por la adherencia terapéutica, la forma de administración, las interacciones farmacológicas y la continuidad del seguimiento clínico.

El objetivo del estudio será determinar la asociación entre la adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y el tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en adultos atendidos en el Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, durante el periodo 2024 y 2025.

Se realizará un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva con análisis de tiempo a evento. La población estará conformada por adultos con diagnóstico de hipotiroidismo primario, en tratamiento con levotiroxina, con un valor basal de TSH dentro del rango terapéutico y al menos un control posterior de TSH registrado en la historia clínica o en los registros de laboratorio. Se incluirán pacientes gestantes con diagnóstico previo de hipotiroidismo primario, registrando la gestación como covariable clínica.

Se recolectarán datos sociodemográficos, clínicos, terapéuticos y bioquímicos mediante una ficha estructurada. La exposición principal será la adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina, identificada mediante registros clínicos explícitos sobre toma regular, omisión de dosis, uso irregular, suspensión no indicada, abandono o administración inadecuada del medicamento. Cuando se encuentren disponibles, se revisarán adicionalmente los registros de dispensación o

retiro de levotiroxina en farmacia. La ausencia de información explícita sobre el cumplimiento terapéutico no será interpretada como adherencia y se clasificará como información no evaluable. El análisis incluirá estadística descriptiva, comparación bivariada, curvas de Kaplan-Meier, prueba de Log Rank y regresión de Cox para estimar Hazard Ratios e intervalos de confianza al 95%. Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$.

Palabras clave: Hipotiroidismo; Levotiroxina; Cumplimiento y adherencia al tratamiento.

3. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo primario es una enfermedad endocrina crónica frecuente en adultos, cuya prevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres (1–6). La levotiroxina constituye el tratamiento de elección y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el principal marcador bioquímico para evaluar la respuesta terapéutica y mantener el estado eutiroideo (7–9).

El control bioquímico no depende únicamente de la dosis prescrita. La administración de levotiroxina, las interacciones con alimentos, medicamentos y suplementos, así como determinadas condiciones gastrointestinales, pueden modificar su absorción y ocasionar concentraciones de TSH fuera del rango terapéutico (10–17). Asimismo, la adherencia constituye un componente central del tratamiento de las enfermedades crónicas y puede condicionar su efectividad (18).

En pacientes con hipotiroidismo, la baja adherencia a la levotiroxina se ha relacionado con resultados clínicos y bioquímicos desfavorables. Estudios observacionales han mostrado frecuencias variables de adherencia y han

identificado asociaciones entre el cumplimiento terapéutico y el control de la función tiroidea (19–24). En estudios retrospectivos, la adherencia puede evaluarse mediante la información consignada en historias clínicas, recetas y registros institucionales de dispensación, identificando evidencia documentada de toma regular, omisión de dosis, uso irregular, suspensión o abandono del tratamiento.

El seguimiento del hipotiroidismo debe considerar además condiciones que pueden modificar los requerimientos terapéuticos. Las recomendaciones clínicas enfatizan el mantenimiento del estado eutiroideo y la prevención del infra- y sobretratamiento (25). Durante la gestación, los requerimientos de levotiroxina y los objetivos bioquímicos pueden modificarse, por lo que esta condición debe considerarse durante el análisis (26).

Los valores seriados de TSH permiten determinar no solo la presencia de pérdida de control bioquímico, sino también el momento en que esta ocurre. Sin embargo, existe limitada información local sobre la asociación entre la adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y el tiempo hasta la pérdida de control bioquímico en pacientes atendidos en el primer nivel de atención.

Por ello, la pregunta de investigación es: ¿La baja adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina se asocia con un menor tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en adultos atendidos en el Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, durante el periodo 2024 y 2025? El estudio permitirá comparar el tiempo libre de pérdida de control según adherencia y generar información útil para fortalecer el seguimiento terapéutico en el primer nivel de atención.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la asociación entre la baja adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y el tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en adultos atendidos en el Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, durante el periodo 2024 y 2025.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los adultos con hipotiroidismo primario incluidos en la cohorte.
2. Estimar la incidencia acumulada de pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo durante el periodo de seguimiento.
3. Estimar el tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo desde un valor basal de TSH dentro del rango terapéutico.
4. Comparar la supervivencia libre de pérdida de control bioquímico entre pacientes con y sin baja adherencia documentada.
5. Estimar el hazard ratio de pérdida de control bioquímico asociado a baja adherencia mediante un modelo de regresión de Cox ajustado por variables clínicamente relevantes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Se realizará un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva con análisis de tiempo a evento.

b. Población

La población estará conformada por adultos con diagnóstico de hipotiroidismo primario atendidos en el Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, durante el periodo 2024-2025, que recibieron tratamiento con levotiroxina y contaron con controles de TSH registrados en la historia clínica o sistema de laboratorio.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 años o más atendidos en el Centro de Salud Condevilla durante el periodo 2024 y 2025.
- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario registrado en la historia clínica.
- Pacientes en tratamiento con levotiroxina durante el periodo de seguimiento.
- Pacientes con al menos un valor inicial de TSH dentro del rango terapéutico, según el rango de referencia utilizado por el laboratorio del establecimiento de salud.
- Pacientes con al menos un control posterior de TSH durante el periodo de estudio, registrado en la historia clínica o disponible en los registros de laboratorio del establecimiento.
- Pacientes gestantes con diagnóstico previo de hipotiroidismo primario y tratamiento con levotiroxina antes o durante el periodo de seguimiento, siempre que cuenten con controles de TSH disponibles. La condición de gestación será registrada como covariable clínica.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo central o secundario.

- Pacientes con patología hipofisaria o hipotalámica que pueda alterar la interpretación de la TSH como marcador de seguimiento del hipotiroidismo primario.
- Pacientes con hipotiroidismo gestacional o alteración tiroidea transitoria diagnosticada únicamente durante el embarazo, sin antecedente previo de hipotiroidismo primario.
- Pacientes sin registro verificable de tratamiento con levotiroxina durante el periodo de estudio.
- Pacientes sin fecha de nacimiento registrada o verificable, debido a que esta variable será necesaria para calcular la edad al inicio del seguimiento.
- Pacientes sin fecha basal de TSH o sin fecha de controles posteriores de TSH, cuando estos datos no puedan ser recuperados de la historia clínica, registros de laboratorio u otros sistemas institucionales disponibles.
- Pacientes cuyas fuentes de información no permitan determinar el inicio del seguimiento ni establecer la ocurrencia o ausencia de descontrol bioquímico durante el periodo de observación.

Para la evaluación de la adherencia se revisarán las anotaciones médicas y de enfermería, las recetas registradas, la información sobre continuidad del tratamiento y, cuando estén disponibles, los registros de dispensación o retiro de levotiroxina. Cada registro será clasificado según documento toma regular o continua, omisión de dosis, uso irregular, suspensión no indicada, abandono o administración inadecuada del medicamento. La ausencia de información explícita sobre el cumplimiento terapéutico no será interpretada como adherencia y será clasificada como información no evaluable.

c. Muestra

La unidad de análisis será cada historia clínica de un paciente adulto con hipotiroidismo primario que cumpla los criterios de selección establecidos. El tamaño muestral calculado fue de 190 pacientes. Considerando un ajuste del 10% $[190/(1-0,10)]$ por posibles registros incompletos o adherencia no evaluable, se estableció un tamaño muestral final de 212 historias clínicas. El cálculo detallado se presenta en el Anexo 4.

Los participantes serán seleccionados mediante muestreo aleatorio simple a partir del marco muestral constituido por las historias clínicas de pacientes elegibles atendidos en el Centro de Salud Condevilla durante el periodo 2024 y 2025.

d. Definición operacional de variables

Las variables del estudio, sus definiciones operacionales, tipo, escala de medición y forma de registro se presentan en la matriz de operacionalización de variables incluida en el Anexo 1.

e. Procedimientos y técnicas

Se solicitará autorización al Centro de Salud Condevilla para acceder a las historias clínicas, registros de laboratorio y, de estar disponibles, registros de farmacia o sistemas institucionales relacionados con la atención de pacientes con hipotiroidismo durante el periodo 2024 y 2025.

Posteriormente, se identificará a los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario y tratamiento con levotiroxina. Luego se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión para conformar la cohorte de estudio. No se excluirá

inicialmente una historia clínica por presentar información incompleta en alguna variable secundaria. En estos casos, se realizará una búsqueda complementaria en los registros de laboratorio, sistemas institucionales o fuentes disponibles del establecimiento, con el fin de recuperar la información necesaria para el análisis.

El inicio del seguimiento será definido como la fecha del primer valor de TSH dentro del rango terapéutico durante el periodo de estudio. A partir de esa fecha, se registrarán los controles posteriores de TSH disponibles. Se considerará como evento el primer valor de TSH fuera del rango terapéutico, definido como descontrol bioquímico del hipotiroidismo.

El tiempo hasta el evento será calculado en meses desde la fecha basal hasta la fecha del primer control de TSH fuera del rango terapéutico. El periodo de observación comprenderá del 1 de enero de 2024 al 31 de diciembre de 2025. Para cada paciente, el inicio del seguimiento corresponderá a la fecha del primer valor de TSH dentro del rango terapéutico registrado durante dicho periodo. El seguimiento finalizará en la fecha del primer valor posterior de TSH fuera del rango terapéutico. En los pacientes que no presenten el evento, el seguimiento será censurado en la fecha del último control de TSH disponible dentro del periodo de observación o el 31 de diciembre de 2025, lo que ocurra primero. El tiempo de seguimiento se calculará en meses.

La recolección de datos será realizada mediante una ficha estructurada elaborada para el estudio. La información podrá ser registrada en REDCap o, de no estar disponible, en un formulario digital elaborado en Google Forms, con posterior

exportación a una base de datos en Microsoft Excel para su limpieza, codificación y análisis estadístico.

Para reducir errores de registro, se consignará la fecha de nacimiento en lugar de registrar únicamente la edad. La edad será calculada posteriormente a partir de la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha basal del seguimiento. Asimismo, se registrarán las fechas exactas de los controles de TSH para permitir el cálculo longitudinal del tiempo hasta el descontrol bioquímico.

f. Aspectos éticos

El proyecto será sometido a evaluación y aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y requerirá autorización del Centro de Salud Condevilla antes del inicio de la recolección de datos. El estudio se desarrollará conforme con los principios de la Declaración de Helsinki y las normas institucionales vigentes.

Por tratarse de una cohorte retrospectiva basada exclusivamente en información previamente registrada, sin contacto ni intervención sobre los pacientes, se solicitará la exoneración del consentimiento informado. Cada registro será identificado mediante un código y la base de análisis no contendrá identificadores personales. La información será almacenada en archivos protegidos con contraseña y con acceso restringido al investigador y al asesor. Los resultados serán presentados de forma agrupada y utilizados exclusivamente con fines académicos y científicos.

g. Plan de análisis de datos

Los datos serán depurados en Microsoft Excel 365 y analizados en IBM SPSS Statistics versión 28. Se verificará la consistencia de la información, duplicados, valores extremos y datos faltantes. Las variables categóricas se describirán mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables numéricas mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Las características de los pacientes con y sin baja adherencia documentada se compararán mediante la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas y mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas, según corresponda.

La supervivencia libre de pérdida de control bioquímico se estimará mediante curvas de Kaplan-Meier y se comparará entre los grupos mediante la prueba de log-rank. La asociación entre baja adherencia documentada y tiempo hasta la pérdida de control bioquímico se estimará mediante regresión de Cox, expresando los resultados como hazard ratios con intervalos de confianza del 95%. El modelo será ajustado por variables clínicamente relevantes y se evaluará el supuesto de proporcionalidad de riesgos (27,28).

Los datos faltantes serán descritos por variable. El análisis principal incluirá pacientes con fecha basal, al menos un control posterior de TSH y estado del evento identificable; para el modelo multivariado se realizará análisis de casos completos. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
2. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:30.
3. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16.
4. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019;322(2):153-60.
5. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):230-42.
6. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781-96.
7. 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(12):1670-751.
8. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.
9. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev*. 2014;35(3):433-512.
10. Ramadhan A, Tamilia M. Treatment-refractory hypothyroidism. *CMAJ*. 2012;184(2):205-9.
11. Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1289-301.
12. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther*. 2017;39(2):378-403.
13. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):781-92.

14. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements: a systematic review. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(3):206.
15. Liu H, Li W, Zhang W, Sun S, Liu J, Wang G. Medications and food interfering with the bioavailability of levothyroxine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:503-23.
16. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118-36.
17. Castellana M, Castellana C, Giovanella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2020;10:905.
18. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
19. Hepp Z, Lage MJ, Espaillat R, Gossain VV. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the United States. *J Med Econ*. 2018;21(9):912-9.
20. Hepp Z, Wyne K, Manthena SR, Wang S, Gossain VV. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims database analysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(9):1673-8.
21. Cappelli C, Castello R, Marini F, Paoletta A, Marchetti M, Saullo M, et al. Adherence to levothyroxine treatment among patients with hypothyroidism: a northeastern Italian survey. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2018;9:699.
22. Bocale R, Desideri G, Barini A, D'Amore A, Boscherini B, Necozone S, et al. Long-term adherence to levothyroxine replacement therapy in thyroidectomized patients. *J Clin Med*. 2022;11(15):4296.
23. Kumar R, Shaukat F. Adherence to levothyroxine tablet in patients with hypothyroidism. *Cureus*. 2019;11(5):e4624.
24. Shrestha SS, Risal P, Shrestha R, Bhatta RD. Medication adherence to levothyroxine therapy among hypothyroid patients and their clinical outcomes. *J Nepal Health Res Counc*. 2018;16(4):449-53.
25. 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(6):799-808.
26. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.

27. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer; 2000.

28. Andrade C. Survival analysis, Kaplan-Meier curves, and Cox regression. Indian J Psychol Med. 2023;45(5):497-500.

PRESUPUESTO

Concepto		Descripción	Costo estimado
Material escritorio	de	Hojas bond, lapiceros, fólderes, archivadores y útiles menores para organización documental	S/ 80,00
Material impresión	de	Fichas de recolección de datos, solicitudes administrativas, formatos de autorización y documentos del proyecto	S/ 100,00
Acceso organización documental	y	Copias simples, escaneo o reproducción de documentos administrativos relacionados con la revisión de historias clínicas y registros de laboratorio	S/ 120,00
Digitación y base de datos		Elaboración, codificación, depuración y verificación de la base de datos en REDCap, Google Forms o Microsoft Excel	S/ 150,00
Análisis estadístico		Procesamiento de datos en software estadístico y apoyo técnico para análisis descriptivo, bivariado y multivariado	S/ 350,00
Movilidad local		Traslados para coordinación institucional, revisión documental y reuniones con asesoría	S/ 200,00
Comunicación internet	e	Uso de internet, llamadas, almacenamiento digital y coordinación virtual durante el desarrollo del estudio	S/ 80,00
Imprevistos		Gastos no previstos durante el proceso de recolección, depuración o presentación del proyecto	S/ 120,00
Total			S/ 1 200,00

Financiamiento: El estudio será autofinanciado por el investigador. No se recibirá financiamiento externo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Oct. 2026	Nov 2026	Dic 2026	Ene 2027	Feb 2027	Mar 2027	Abr 2027	May 2027	Jun 2027	Jul 2027
Elaboración y revisión del proyecto de investigación	X	X								
Presentación al Comité Institucional de Ética		X	X							
Solicitud de autorización al Centro de Salud Condevilla			X							
Coordinación con archivo, laboratorio y sistemas institucionales			X	X						
Identificación de pacientes elegibles				X	X					
Revisión de historias clínicas y registros de laboratorio				X	X	X	X			
Recolección y registro de datos en ficha estructurada						X				
Codificación, depuración y control de calidad de la base de datos						X				
Análisis estadístico							X	X		
Redacción del informe final							X	X	X	
Revisión final con asesoría y presentación del informe										X

ANEXO 1. MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Forma de registro
Adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina	Información explícita registrada en fuentes clínicas o institucionales sobre toma regular, omisión de dosis, uso irregular, suspensión no indicada, abandono o administración inadecuada de levotiroxina. La ausencia de información no será considerada evidencia de adherencia.	Categórica	Nominal	0 = Sin baja adherencia documentada 1 = Con baja adherencia documentada 9 = No evaluable
Tiempo hasta la pérdida de control bioquímico	Tiempo en meses desde la fecha del primer valor de TSH dentro del rango terapéutico hasta la fecha del primer valor posterior de TSH fuera del rango terapéutico. En pacientes sin evento, se calculará hasta el último control de TSH disponible o hasta el cierre del periodo de observación.	Numérica continua	Razón	Meses
Pérdida de control bioquímico	Presencia de al menos un valor de TSH fuera del rango terapéutico durante el seguimiento, según el rango de referencia utilizado por el laboratorio del establecimiento de salud.	Categórica dicotómica	Nominal	0 = No / 1 = Sí
Edad	Edad calculada en años a partir de la fecha de nacimiento y la fecha basal de seguimiento.	Numérica discreta	Razón	Años cumplidos
Sexo	Sexo consignado en la historia clínica del paciente.	Categórica dicotómica	Nominal	0 = Hombre / 1 = Mujer

Gestación	Registro de gestación en la historia clínica durante el periodo de observación. Se considerará solo en mujeres con diagnóstico previo de hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina.	Categórica nominal	Nominal	0 = No / 1 = Sí / No aplica
Valor basal de TSH	Primer valor de TSH dentro del rango terapéutico registrado durante el periodo de estudio, considerado como inicio del seguimiento.	Numérica continua	Razón	mUI/L
Valor de TSH durante el seguimiento	Valores de TSH posteriores al control basal, registrados durante el periodo 2024–2025. Permitirá identificar la presencia o ausencia de descontrol bioquímico.	Numérica continua	Razón	mUI/L
Dosis de levotiroxina	Dosis diaria de levotiroxina consignada en la historia clínica al inicio del seguimiento o en el control más cercano al valor basal de TSH.	Numérica continua	Razón	Microgramos/día
Comorbilidad registrada	Presencia de al menos una comorbilidad consignada en la historia clínica, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular u otra enfermedad crónica.	Categórica dicotómica	Nominal	0 = No / 1 = Sí
Tipo de comorbilidad	Diagnóstico de comorbilidad consignado por el médico tratante durante el periodo de estudio.	Categórica politómica	Nominal	Diabetes mellitus / hipertensión arterial / dislipidemia / enfermedad cardiovascular / otra
Uso de medicamentos o suplementos con	Registro en la historia clínica del uso de calcio, hierro, antiácidos, inhibidores de bomba de protones, secuestradores de ácidos biliares u otros medicamentos con posible interacción.	Categórica dicotómica	Nominal	0 = No / 1 = Sí

potencial interacción				
Número de controles de TSH	Número total de controles de TSH registrados desde el inicio del seguimiento hasta la ocurrencia del descontrol bioquímico, último control disponible o cierre del periodo de observación.	Numérica discreta	Razón	Número de controles

ANEXO 2. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título del estudio:
Adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en adultos atendidos en el Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte, 2024 y 2025

Código del participante: _____
Fecha de recolección: ____ / ____ / ____
Iniciales del recolector: _____

I. Datos sociodemográficos

Ítem	Dato
Código del participante	_____
Fecha de nacimiento	____ / ____ / ____
Edad calculada al inicio del seguimiento	_____ años
Sexo	Hombre () Mujer ()
Gestante durante el seguimiento	Sí () No () No aplica ()
Fecha de inicio de gestación, si corresponde	____ / ____ / ____
Observaciones	_____

II. Datos clínicos del hipotiroidismo

Ítem	Dato
Diagnóstico registrado	Hipotiroidismo primario () Otro: _____
Fecha de diagnóstico de hipotiroidismo, si está disponible	____ / ____ / ____
Hipotiroidismo central o secundario	Sí () No ()
Patología hipofisaria o hipotalámica registrada	Sí () No ()
Antecedente de tiroidectomía	Sí () No () No registrado ()
Observaciones clínicas relevantes	_____

III. Tratamiento con levotiroxina

Ítem	Dato
Tratamiento con levotiroxina registrado	Sí () No ()
Dosis basal de levotiroxina	_____ microgramos/día
Fecha de registro de la dosis basal	____ / ____ / ____
Cambio de dosis durante el seguimiento	Sí () No () No registrado ()
Nueva dosis, si corresponde	_____ microgramos/día
Fecha del cambio de dosis	____ / ____ / ____
Registro de toma regular del medicamento	Sí () No () No registrado ()
Registro de abandono o suspensión no indicada	Sí () No () No registrado ()
Registro de toma irregular	Sí () No () No registrado ()
Clasificación final de adherencia	Sin baja adherencia documentada () Con baja adherencia documentada () No evaluable ()
Fuente de información sobre adherencia	Historia clínica () Receta/registro de farmacia () Otro: _____

IV. Medicamentos, suplementos y condiciones asociadas

Ítem	Sí	No	No registrado
Uso de calcio	()	()	()
Uso de hierro	()	()	()
Uso de antiácidos	()	()	()
Uso de inhibidores de bomba de protones	()	()	()
Uso de secuestradores de ácidos biliares	()	()	()
Otro medicamento con posible interacción	()	()	()
Enfermedad gastrointestinal registrada	()	()	()
Especificar otro medicamento o condición:	_____		

V. Comorbilidades registradas

Comorbilidad Sí No No registrado

Diabetes mellitus () () ()

Hipertensión arterial () () ()

Dislipidemia () () ()

Enfermedad cardiovascular () () ()

Enfermedad renal crónica () () ()

Otra comorbilidad () () ()

Especificar otra comorbilidad:

VI. Registro de TSH basal y controles posteriores

Control	Fecha de TSH	Valor de TSH mUI/L	Dentro de terapéutico	rango	Fuente
TSH basal	____ / ____ / ____ _____	_____	Sí () No ()		Historia clínica () Laboratorio ()
Control 1	____ / ____ / ____ _____	_____	Sí () No ()		Historia clínica () Laboratorio ()
Control 2	____ / ____ / ____ _____	_____	Sí () No ()		Historia clínica () Laboratorio ()
Control 3	____ / ____ / ____ _____	_____	Sí () No ()		Historia clínica () Laboratorio ()
Control 4	____ / ____ / ____ _____	_____	Sí () No ()		Historia clínica () Laboratorio ()
Control 5	____ / ____ / ____ _____	_____	Sí () No ()		Historia clínica () Laboratorio ()
Rango terapéutico utilizado				por el laboratorio:	
Límite inferior:				_____	mUI/L
Límite superior:		_____ mUI/L			

VII. Desenlace del estudio

Ítem Dato

Presentó descontrol bioquímico Sí () No ()

Fecha del primer descontrol bioquímico ____ / ____ / ____

Ítem	Dato
Valor de TSH en el primer descontrol	_____ mUI/L
Tiempo hasta el descontrol bioquímico	_____ meses
Paciente censurado	Sí () No ()
Motivo de censura	Sin evento hasta último control () Fin del periodo de estudio () Pérdida de seguimiento () Otro: _____
Fecha del último control disponible	____ / ____ / ____
Número total de controles de TSH	_____ controles

VIII. Verificación de datos faltantes

Variable faltante	Se buscó en historia clínica	Se buscó en laboratorio	Se recuperó el dato	Observaciones
Fecha de nacimiento	Sí () No ()	No aplica ()	Sí () No ()	_____
TSH basal	Sí () No ()	Sí () No ()	Sí () No ()	_____
Fecha de TSH basal	Sí () No ()	Sí () No ()	Sí () No ()	_____
Control posterior de TSH	Sí () No ()	Sí () No ()	Sí () No ()	_____
Adherencia	Sí () No ()	No aplica ()	Sí () No ()	_____
Dosis de levotiroxina	Sí () No ()	No aplica ()	Sí () No ()	_____
Gestación	Sí () No ()	No aplica ()	Sí () No ()	_____

Observaciones generales:

III. Evaluación documentada del tratamiento con levotiroxina

Fecha del registro	Fuente	Toma regular o continua	Omisión de dosis	Uso irregular	Suspensión no indicada	Abandono	Administración inadecuada	No registrado
	Historia clínica	/						
// _____	Enfermería	/ Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
	Farmacia	/						
	Receta / Otra							
	Historia clínica	/						
// _____	Enfermería	/ Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
	Farmacia	/						
	Receta / Otra							
	Historia clínica	/						
// _____	Enfermería	/ Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
	Farmacia	/						
	Receta / Otra							

Disponibilidad de registros de farmacia: Sí () No ()

Retiro o dispensación regular documentada: Sí () No () No evaluable ()

Observaciones sobre el tratamiento:

Clasificación		analítica		final:
Sin	baja	adherencia	documentada	()
Con	baja	adherencia	documentada	()
No evaluable ()				

ANEXO 3. SOLICITUD DE EXONERACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

Adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina y tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo en adultos atendidos en el centro de salud Condevilla, Diris lima norte, 2024 y 2025

Investigador:

Carlos Eduardo Pretel Vergel

Asesor:

Roxana Maribel Rios Cordova

Institución donde se realizará el estudio:

Centro de Salud Condevilla, DIRIS Lima Norte.

Solicitud

Se solicita al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia la evaluación de la pertinencia de exoneración del consentimiento informado para el presente estudio, debido a que se trata de una investigación observacional, analítica, de cohorte retrospectiva, basada en la revisión de historias clínicas, registros de laboratorio y otros sistemas institucionales disponibles.

El estudio no contempla contacto directo con los pacientes, aplicación de encuestas, entrevistas, procedimientos clínicos adicionales ni modificación del tratamiento indicado por el médico tratante. La información que se recolectará corresponde a datos

previamente registrados durante la atención habitual de los pacientes con hipotiroidismo primario atendidos en el Centro de Salud Condevilla durante el periodo 2024 y 2025.

La investigación será de riesgo mínimo, ya que no implicará intervención sobre los participantes. Los principales datos por recolectar serán características sociodemográficas, información clínica, tratamiento con levotiroxina, adherencia registrada, valores de TSH, fechas de controles bioquímicos y presencia o ausencia de descontrol bioquímico.

Para proteger la confidencialidad de los pacientes, cada registro será identificado mediante un código numérico asignado por el investigador. La base de datos final no incluirá nombres, números de documento, direcciones, teléfonos ni otros identificadores personales directos. En caso sea necesario verificar información durante la etapa de depuración de datos, cualquier relación temporal entre el código del estudio y la identidad del paciente será almacenada en un archivo separado, protegido con contraseña y con acceso restringido al investigador responsable y al asesor.

Los datos serán utilizados únicamente con fines académicos y científicos. Los resultados serán presentados de manera agrupada, sin revelar información que permita identificar individualmente a los pacientes. Asimismo, el acceso a las fuentes de información se realizará únicamente después de contar con la aprobación del Comité Institucional de Ética y la autorización administrativa correspondiente del establecimiento de salud.

Por lo expuesto, se solicita la exoneración del consentimiento informado, considerando el carácter retrospectivo del estudio, el uso de información secundaria generada durante la atención habitual, la ausencia de contacto directo con los pacientes, el riesgo mínimo para los participantes y las medidas de confidencialidad previstas.

Firma del investigador: Fecha: ____ / ____ / ____

ANEXO 4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño de muestra se calculó para la comparación de curvas de supervivencia entre pacientes con y sin baja adherencia documentada al tratamiento con levotiroxina, considerando como desenlace el tiempo hasta la pérdida de control bioquímico del hipotiroidismo.

El cálculo se realizó en el programa Stata versión 17 mediante la prueba de log-rank con el método de Schoenfeld. Se consideró un nivel de significancia bilateral de 5% ($\alpha=0,05$), una potencia estadística de 80% y una razón de asignación de 1:1 entre los grupos.

Como referencia se utilizaron los resultados de Shakya Shrestha et al. (24), quienes reportaron TSH controlada en el 50,0% de los pacientes adherentes y en el 30,9% de los pacientes no adherentes al tratamiento con levotiroxina. A partir de estas probabilidades de supervivencia libre de descontrol bioquímico, el programa estimó una razón de riesgos (hazard ratio) de 1,69.

Los parámetros utilizados fueron:

- Nivel de significancia: $\alpha=0,05$.
- Potencia estadística: 80%.
- Probabilidad de supervivencia en el grupo sin baja adherencia: 0,50.
- Probabilidad de supervivencia en el grupo con baja adherencia: 0,309.
- Hazard ratio: 1,694.
- Método: Schoenfeld.
- Prueba: log-rank bilateral.

El cálculo determinó un requerimiento mínimo de 113 eventos y un tamaño muestral total de 190 pacientes, bajo una razón esperada aproximada de 1:1 entre los grupos.

Considerando un 10% adicional por posibles historias clínicas con información incompleta o adherencia no evaluable, el tamaño muestral ajustado será de 212 historias clínicas.

```
.
. power logrank 0.50 0.309, schoenfeld

Estimated sample sizes for two-sample
  comparison of survivor functions
Log-rank test, Schoenfeld method
H0: ln(HR) = 0 versus Ha: ln(HR) != 0

Study parameters:

      alpha =      0.0500
      power =      0.8000
      delta =      0.5273 (log hazard-ra
> tio)
      hratio =      1.6943

Censoring:

      s1 =      0.5000
      s2 =      0.3090
      Pr_E =      0.5955

Estimated number of events and sample
sizes:

      E =      113
      N =      190
      N per group =      95

.
```