



## RECOMENDACIÓN TAMIZAJE

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo en personas de 15 años y más

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares ¿Se debe “realizar tamizaje con TSH” en comparación a “no realizar”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares.

**Intervención:** Realizar tamizaje con TSH.

**Comparación:** No realizar.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, morbilidad, eventos cardiovasculares, calidad de vida.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hipotiroidismo (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

En las preguntas que comparan tests diagnósticos, se considera necesario distinguir dos enfoques para abordarlas: *impacto diagnóstico* y *exactitud diagnóstica*. Se estableció priorizar estudios que evaluarán el *impacto diagnóstico del test*, es decir aquellos que comparan los resultados en salud de los pacientes diagnosticados/tratados en función a los resultados de un test. En caso de no encontrar este tipo de estudios, se utilizan estudios que evalúan la *exactitud diagnóstica del test*, es decir

aquellos que miden qué tan bien el test clasifica a los pacientes respecto a si tienen o no una condición.<sup>1</sup>

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

### C. RESULTADOS

#### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con riesgo elevado de eventos coronarios, sin diagnóstico conocido de disfunción tiroidea, en quienes se compara realizar tamizaje con TSH versus no realizar tamizaje. Sin embargo, no se identificaron revisiones sistemáticas asociadas al tema de interés, por lo que no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	0
Estudios primarios	0

#### Selección de la evidencia

Dado que no se identificaron revisiones sistemáticas, se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias (concepto que incluye guías clínicas, revisiones panorámicas, entre otras), evaluando los siguientes:

- US Preventive Services Task Force (USPSTF) 2015 [1].
- European Thyroid Association (ETA) 2013 [2].
- American Thyroid Association (ATA) 2014 [3].
- Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) 2013 [4].

Se concluyó que dos guías reportan manejo asociado a pacientes con alto riesgo cardiovascular [2,4], de las cuáles sólo una [2] utiliza dos estudios primarios que evalúan riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en población de alto riesgo [5,6].

Además, se analizaron 9 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [7-15]. Una revisión sistemática [7], que incluyó los estudios identificados por las guías [5,6], realizó un análisis por subgrupo para la característica de interés (alto riesgo cardiovascular), mientras que los artículos restantes [8-15] fueron excluidos ya que corresponden a estudios que evalúan el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en personas que presentan alteraciones tiroideas, sin especificar el rasgo de interés de la población.

#### Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que la revisión sistemática [7] no presenta ninguna estimación del efecto de la intervención. Al inspeccionar directamente los artículos, se ratificó que se

<sup>1</sup> Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ [Internet]. 2008 May 17 [cited 2018 Aug 1];336(7653):1106–10.

trata de estudios de carácter no comparativo (estudios no experimentales que evalúan riesgo), por lo que se decidió presentar un resumen narrativo de la evidencia encontrada.

### Metanálisis

No aplica.

### Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TAMIZAJE CON TSH PARA PERSONAS CON ALTO RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES			
Pacientes	Personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares.		
Intervención	Realizar tamizaje con TSH.		
Comparación	No realizar.		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Impacto clínico*	No se identificaron estudios que evalúen la pregunta de interés.	--	--

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\*Impacto clínico se refiere a cualquier desenlace que tenga impacto directo o indirecto en el manejo de los pacientes (tales como mortalidad, morbilidad, eventos cardiovasculares, calidad de vida).

**Fecha de elaboración de la tabla:** Septiembre, 2019.

**Resumen de estudios no comparativos:** Si bien los estudios no comparativos no permiten estimar el efecto de una intervención<sup>2</sup>, se resumen los siguientes resultados, los cuales han sido utilizados por una guía clínica [2] y una revisión sistemática [7] para dar respuesta a esta pregunta de manera indirecta:

- **Mortalidad:** una revisión sistemática [7] (35 estudios) que evaluó el riesgo de morir de pacientes hipotiroideos comparado con eutiroideos, realizó un análisis por subgrupo según riesgo cardiovascular: en personas con alto riesgo reportó que el hipotiroidismo subclínico aumentaba la mortalidad (RR 1,66; IC 95% 1,41 a 1,94; I2=45%), mientras que entre las personas de bajo riesgo cardiovascular no se observaron diferencias entre un grupo y otro (RR 1,10; IC 95% 0,98 a 1,24; I2 =87%).
- **Eventos cardiovasculares:** una revisión sistemática [7] (35 estudios) que realizó un análisis por subgrupo según riesgo cardiovascular, reportó que en personas con alto riesgo el hipotiroidismo subclínico aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (RR 2,2; IC 95% 1,28 a 3,77; I2=84%), mientras que en personas con bajo riesgo esta relación fue modesta (RR 1,15; IC 95% 1,06 a 1,22; I2 =39%). Además, según la evidencia recopilada para otra pregunta de esta guía, un ensayo [16] (737 pacientes) que evaluó el impacto del tratamiento de levotiroxina en pacientes adultos con hipotiroidismo subclínico no reportó diferencias importantes sobre eventos cardiovasculares entre la población tratada versus la no tratada (RR 0,9; IC 95% 0,49 a 1,68).
- **Calidad de vida:** Según la evidencia recopilada para otra pregunta de esta guía, una revisión sistemática [17] (19 ensayos) reportó que el tratamiento con levotiroxina en pacientes adultos con hipotiroidismo subclínico no se asociaba con un beneficio respecto a la calidad de vida

<sup>2</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15

(DME  $-0,11$ ; IC 95%  $-0,25$  a  $0,03$ ;  $I^2=66,7\%$ ,  $n=796$ ) ni a la mejoría de síntomas relacionada a la tiroide (DME  $0,01$ ; IC 95%  $-0,12$  a  $0,14$ ;  $I^2=0,0\%$ ,  $n=858$ ).

## REFERENCIAS

1. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Thyroid Dysfunction: Screening [internet] 2015 [citado julio 07 de 2019] Disponible desde: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/thyroid-dysfunction-screening>
2. European Thyroid Association. ETA. Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J [internet]. 2013 [citado julio 01 de 2019] Disponible desde: <https://www.eurothyroid.com/files/download/ETA-Guideline-Management-of-Subclinical-Hypothyroidism.pdf>
3. American Thyroid Association ATA. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. Thyroid [citado 01 julio 2019]; 24 (12). Disponible desde: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/thy.2014.0028>
4. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H; Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013 Jun;57(4):265-91. English, Portuguese. PubMed PMID: 23828433.
5. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, et al, PROSPER Group: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:852–861.
6. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al: Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. Arch Intern Med 2007;167:1526–1532.
7. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Thyroid. 2018 Sep;28(9):1101-1110.
8. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Völzke H, Dörr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. Circulation. 2017 Nov 28;136(22):2100-2116.
9. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, Bakker SJ, Dehghan A, Drechsler C, Luben RN, Hofman A, Portegies ML, Medici M, Iervasi G, Stott DJ, Ford I, Bremner A, Wanner C, Ferrucci L, Newman AB, Dullaart RP, Sgarbi JA, Ceresini G, Maciel RM, Westendorp RG, Jukema JW, Imaizumi M, Franklyn JA, Bauer DC, Walsh JP, Razvi S, Khaw KT, Cappola AR, Völzke H, Franco OH, Gussekloo J, Rodondi N, Peeters RP; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):2181-91.
10. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E, Gussekloo J, Bremner A, den Elzen WP, Maciel RM, Vanderpump MP, Cornuz J, Dörr M, Wallaschofski H, Newman AB, Sgarbi JA, Razvi S, Völzke H, Walsh JP, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):3353-62.
11. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Jukema JW,

- Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012 Aug 28;126(9):1040-9.
12. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):533-40.
  13. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JD, Cao ZY, Zheng WP, Zhang TS, Han HJ, Yang ZY, Zhang Y, Wang FL, Pan RY, Huang JL, Wu LL, Zhang M, Wei YX. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017 Feb 2;15(1):21.
  14. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 3;148(11):832-45.
  15. Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, Tian L. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8130796.
  16. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J, TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 2017;376(26):2534-2544.
  17. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(13):1349-1359.

#### **ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- #1 (hypothy\* OR (thyroid\* AND (deficien\* OR insufficien\* OR replacement\* OR dysfunction\*)) OR hashimoto\* OR "autoimmune thyroiditis" OR AIT)
- #2 (cardiovascular\* OR vascular\* OR heart\* OR atheroscler\*) AND (disease\* OR illness\* OR condition\* OR disorder\* OR syndrome\*)
- #3 (thyrotropi\* OR TSH\* OR ((thyroid\* AND stimulating) OR "thyroid-stimulating"))
- #4 (prevent\* OR healthy OR screening)
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4