



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

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 mayores con hipotiroidismo subclínico ¿Se debe “tratar con levotiroxina” en comparación a “no tratar”?

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

Población: Personas mayores con hipotiroidismo subclínico.

Intervención: Levotiroxina.

Comparación: No tratar.

Desenlace (outcome): Calidad de vida, efectos adversos, eventos cardiovasculares, síntomas depresivos, función cognitiva, mortalidad, síntomas relacionados a la tiroides.

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.

Los resultados 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 presentaran un análisis de estudios en adultos mayores con hipotiroidismo subclínico, en que se comparara levotiroxina versus no utilizarla. Se identificó 4 revisiones sistemáticas que incluyeron 3 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos

aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Levotiroxina como tratamiento para hipotiroidismo subclínico en personas mayores](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| Revisión sistemática | 4 [1-4] |
| Estudios primarios | 3 ensayos aleatorizados [5-7] |

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes para la pregunta, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel².

Estimador del efecto

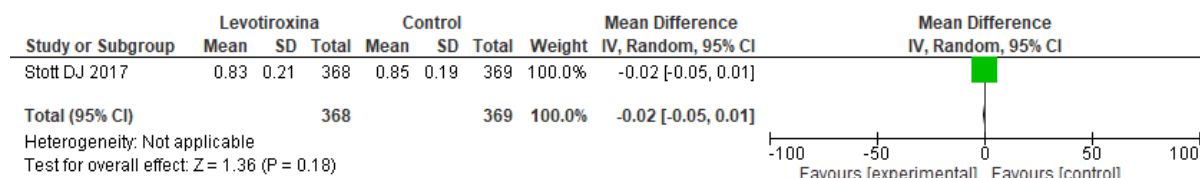
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática que [1]:

1. Incluye todos los estudios posiblemente relevantes [5-7].
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

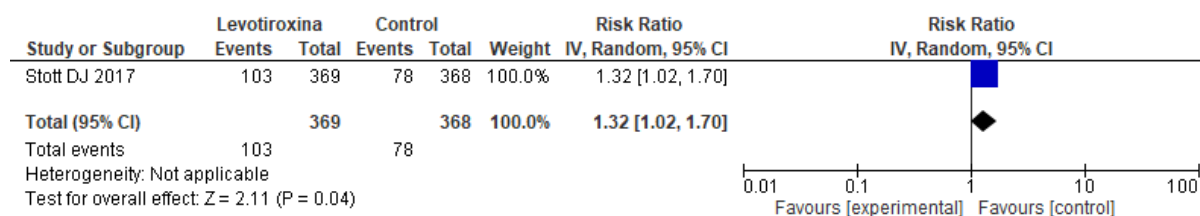
Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados (agregando cualquier dato faltante desde los estudios primarios en caso de ser necesario).

Metanálisis

Calidad de vida



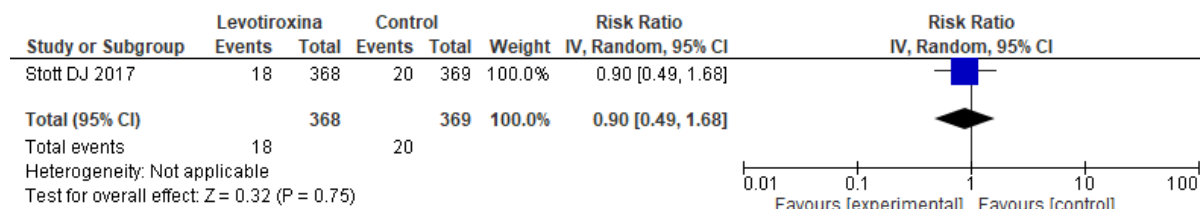
Efectos adversos severos



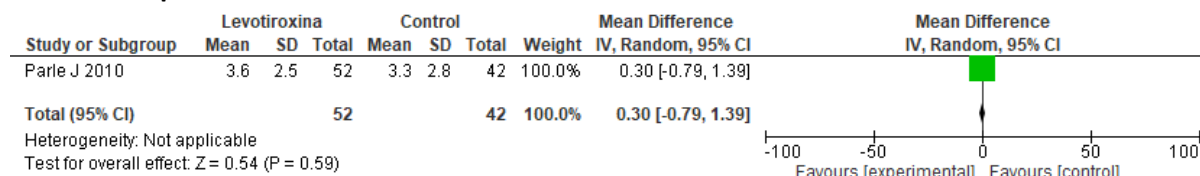
¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

² Las edades promedio de los estudios fueron: 65 años [5], 74 años [6], 74 años [7].

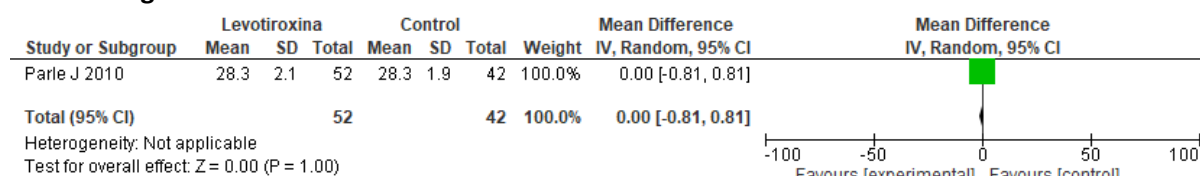
Eventos cardiovasculares



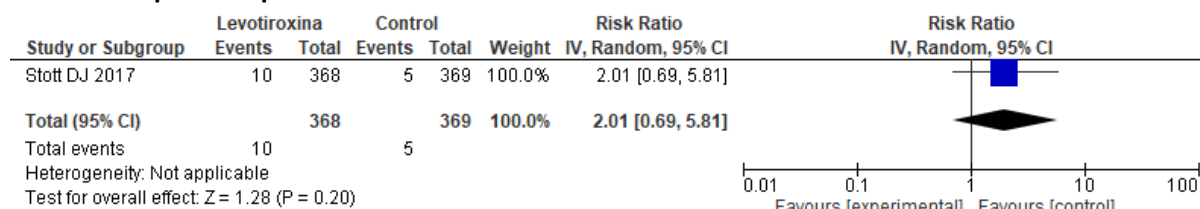
Síntomas depresivos



Función cognitiva



Mortalidad por cualquier causa



Síntomas relacionados a la tiroides

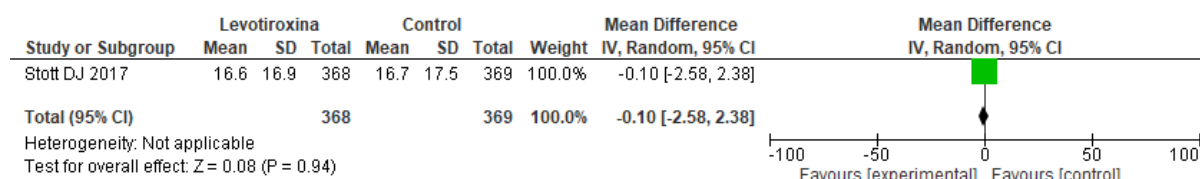


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| LEVOTIROXINA EN PERSONAS MAYORES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO | | | | | | |
|--|---|---------------------------|------------------|---|---------------------------------|---|
| Pacientes | Personas mayores con hipotiroidismo subclínico | | | | | |
| Intervención | Levotiroxina | | | | | |
| Comparación | No tratar | | | | | |
| Desenlaces** | Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN levotiroxina | CON levotiroxina | Diferencia (IC 95%) | | |
| Calidad de vida*** | -- 1 ensayo [7] /737 pacientes | 0,85 puntos | 0,83 puntos | DM: 0,02 puntos menos (0,05 menos a 0,01 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El tratamiento con levotiroxina tiene poco impacto en la calidad de vida en personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |
| Efectos adversos severos**** | RR 1,32 (1,02 a 1,70) -- 1 ensayo [7] /737 pacientes | 212 por 1000 | 280 por 1000 | Diferencia: 68 más (4 a 148 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El tratamiento con levotiroxina aumenta el riesgo de efectos adversos serios como fibrilación auricular, fractura o insuficiencia cardiaca en personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |
| Eventos cardiovasculares***** | RR 0,90 (0,49 a 1,68) -- 1 ensayo [7] /737 pacientes | 54 por 1000 | 49 por 1000 | Diferencia: 5 menos (28 menos a 37 más) | ⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada | El tratamiento con levotiroxina probablemente disminuye los eventos cardiovasculares en personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |
| Síntomas depresivos***** | -- 1 ensayo [6] /94 pacientes | 3,3 puntos | 3,6 puntos | DM: 0,3 puntos más (0,79 menos a 1,39 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El tratamiento con levotiroxina tiene poco impacto en los síntomas depresivos de personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |
| Función cognitiva***** | -- 1 ensayo [6] /94 pacientes | 28,3 puntos | 28,3 puntos | DM: 0 puntos (0,81 menos a 0,81 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El tratamiento con levotiroxina tiene poco impacto en la función cognitiva de personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |
| Mortalidad por cualquier causa | RR 2,01 (0,69 a 5,81) -- 1 ensayo [7] /737 pacientes | 14 por 1000 | 27 por 1000 | Diferencia: 13 más (4 menos a 65 más) | ⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada | El tratamiento con levotiroxina probablemente aumenta la mortalidad en personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |
| Síntomas relacionados a la tiroides***** | -- 1 ensayo [7] /737 pacientes | 16,7 puntos | 16,6 puntos | DM: 0,1 puntos menos (2,58 menos a 2,38 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El tratamiento con levotiroxina tiene poco impacto sobre los síntomas relacionados a la tiroides en personas mayores con hipotiroidismo subclínico. |

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. | RR: Riesgo relativo. | DM: Diferencia de medias.

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

* El riesgo/promedio SIN levotiroxina está basado en el riesgo/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio CON levotiroxina (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

** Seguimiento a 1 año, exceptuando efectos adversos serios, eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa dado que no fue especificado por el ensayo [7] (podría ser entre 1 a 3 años).

*** Evaluado con escala EQ-5D (EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire) que va desde -0,59 a 1,00, donde mayor puntaje indica mejor calidad de vida.

**** Número de pacientes con al menos un efecto adverso severo, entre los que se encuentran fibrilación auricular, fractura, insuficiencia cardiaca, nuevo diagnóstico de osteoporosis.

***** Incluye eventos cardiovasculares fatales y no fatales, tales como infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, amputaciones, revascularización por aterosclerosis vascular, entre otros.

***** Evaluado con escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), cuyos puntajes van de 0 a 21, donde 11 puntos o más indica diagnóstico de depresión.

***** Evaluado con "fuerza muscular" a través del desenlace fuerza de agarre, medido en kg.

***** Evaluado en base a MMSE (Mini-Mental State Examination) cuyos puntajes van de 0 a 30, en donde mayor puntaje indica menor disfuncionalidad.

***** Evaluado con ThyPRO (Thyroid-Related Quality-of-Life Patient-Reported Outcome measure) con puntajes que van desde 0 a 100, donde a mayor puntaje indica mayor presencia de síntomas de hipotiroidismo (intolerancia al frío, hinchazón de manos, piel seca, picor en la piel, entre otras).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes.

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el desenlace utilizado para su reporte es fuerza muscular.

Fecha de elaboración de la tabla: Julio, 2019.

REFERENCIAS

1. 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.
2. He W, Li S, Zhang JA, Zhang J, Mu K, Li XM. Effect of Levothyroxine on Blood Pressure in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9(AUG):454.
3. Ruggie JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):35-45.
4. Ruggie JB, Bougatsos C, Chou R. Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. 2014.
5. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Shirakawa K, Nagata Y, Kumeda Y, Hiura Y, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;160(3):409-15.
6. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3623-32.
7. 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.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- | | |
|-----|--------------------------|
| #1 | hypothy* |
| #2 | hashimoto* |
| #3 | "autoimmune thyroiditis" |
| #4 | AIT |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 |
| #6 | deficien* |
| #7 | insufficien* |
| #8 | replacement* |
| #9 | dysfunction* |
| #10 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 |

- #11 thyroid*
- #12 #10 AND #11
- #13 #5 OR #12
- #14 subclinic*
- #15 "sub-clinical"
- #16 mild
- #17 #14 OR #15 OR #16
- #18 #13 AND #17
- #19 thyroxin*
- #20 tyroxin*
- #21 levothyroxin*
- #22 "L-thyroxin"
- #23 T4
- #24 "T-4"
- #25 LT4
- #26 "L-T4"
- #27 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
- #28 #18 AND #27