

A propósito del consenso para el manejo de las disfunciones tiroideas mínimas

About the consensus for the management of thyroid minimal dysfunctions

Carlos Hernández-Cassis¹, Claudia K. Vogel¹, John Maxwell McKenzie¹, Carlos Cure Cure², Patricio López-Jaramillo³, Guido Lastra⁴

Resumen

El hipotiroidismo subclínico y sus consecuencias clínicas ha sido objeto de debate científico por espacio de varias décadas.

A raíz de la publicación de la declaración de consenso acerca de la disfunción tiroidea subclínica en el año 2005, realizada por la Sociedad Americana de Endocrinología (The Endocrine Society), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) se abrió un nuevo espacio para los endocrinólogos en el manejo de algunas disfunciones tiroideas que no habían sido tenidas en cuenta dentro del campo de acción terapéutico.

Los autores hacen un recuento de cómo se produce el cambio en los paradigmas y en el enfoque diagnóstico y terapéutico. Luego hacen un recuento de algunas de las experiencias desarrolladas en Colombia.

Finalmente sugieren algunos derroteros a partir de su propia experiencia y también basados en logros científicos de otras fuentes obtenidos en otros campos de la Endocrinología moderna.

Palabras claves: Hipotiroidismo.

Fecha de recepción: 5 de mayo de 2007
Fecha de aceptación: 19 de junio de 2007

¹ University of Miami, Miller School of Medicine, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Miami, FL, USA. Universidad de Miami, Miller School of Medicine. Correspondencia: Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism. Department of Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, 1450 NW 10th Avenue, suite 3054. Miami, FL, 33136

² Universidad Metropolitana, Barranquilla (Colombia).

³ Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular, Bucaramanga (Colombia).

⁴ Universidad Nacional de Colombia, Endocrinología y Medicina Nuclear.

Abstract

Subclinical hypothyroidism and its clinical consequences have been debated during several decades.

With the publication of the Consensus Declaration about subclinical thyroid dysfunction by the Endocrine Society, the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), and the American Thyroid Association (ATA), a new field was open for endocrinologist in the management of some long ignored thyroid dysfunctions that did not have any therapeutic solution.

The authors describe the paradigm shift and the changes in the diagnostic and therapeutic approaches. Later they recount some experiences developed in Colombia, S.A. Finally, they suggest some guidelines from their own experience and from other sources obtained in different fields of modern endocrinology.

Key words: Hypothyroidism.

A raíz de la publicación de la Declaración de Consenso acerca de la disfunción Tiroidea Subclínica publicada tiempo atrás, en el 2005 (1), fue evidente el desacuerdo entre este consenso y el obtenido en la Conferencia de Manejo realizada en septiembre del 2002 (2). Se detectaron tres áreas grises de desacuerdo, puesto que en el 2002 no se recomendaba: 1) prueba de tamizaje rutinario para hipotiroidismo subclínico en la población general, 2) tamizaje rutinario en busca de hipotiroidismo subclínico para mujeres que se encuentran en embarazo o que planean embarazarse, y 3) tratamiento rutinario de pacientes con hipotiroidismo subclínico que presenten niveles de TSH de 4.5 a 10 mU/litro. Este cambio fue claramente explicado y analizado.

Este nuevo consenso estuvo basado en el principio de que ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia y sigue los preceptos de la medicina basada en evidencia (MBE), en la cual las recomendaciones deben sustentarse en buena evidencia, luego en evidencia aceptable y finalmente en la opinión de los expertos. Por lo tanto, este último consenso avala el tamizaje rutinario del hipotiroidismo subclínico en la población general y en las mujeres durante la evaluación preembarazo o una vez que el embarazo ha

sido diagnosticado. Asimismo, recomienda la medición de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) como un valioso recurso adicional en la evaluación de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Finalmente, el consenso aconseja que la mayoría de pacientes con hipotiroidismo subclínico y algunos de aquellos con hipertiroidismo subclínico deben ser tratados. Estuvieron de acuerdo con el consenso anterior en que mientras no se disponga de mayor evidencia científica, la mejor atención médica continúa siendo el combinar “el juicio clínico con las preferencias del paciente” (2).

El hipotiroidismo subclínico ha sido una preocupación de los clínicos y de los tiroidólogos por más de 65 años (3). Después del descubrimiento de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) (4, 5) se propuso una nueva clasificación de hipotiroidismo basada en la respuesta de la tirotropina (TSH) al TRH (6) y las publicaciones acerca de hipotiroidismo subclínico se incrementaron sustancialmente (7-12). La controversia acerca de este tema no ha sido nueva (13).

En Colombia (Suramérica), las cosas no han sido diferentes. Conocida como un área bociogénica desde la época de la Colonia en el siglo XVIII (14, 15), Colombia fue el primer

país del mundo que intentó oficialmente yodizar la sal bajo la supervisión del científico francés Jean Baptiste Boussingault, evento que terminó en una intoxicación masiva con yodo en 1830 (16). La yodación de la sal comenzó en nuestro país en 1951 (17).

Los estudios de hipotiroidismo subclínico comenzaron en Colombia en 1978 con el advenimiento de las pruebas provocativas con TRH (18, 19). Varios estudios fueron publicados posteriormente (20-27). Para nuestra sorpresa, la suplementación de yodo en la ciudad de Barranquilla fue encontrada deficiente (28, 29), tendencia que parece estar ocurriendo también en otras partes (30, 31). Esta deficiencia de yodo puede tener múltiples implicaciones para la salud pública. Cuando esta deficiencia es severa, las repercusiones clínicas son indiscutibles, y por lo tanto no son objeto de este artículo. Sin embargo, en deficiencias leves o moderadas, las consecuencias son más sutiles, y una de ellas es el hipotiroidismo subclínico, el cual abarca una variedad de consecuencias clínicas que trascienden varias especialidades médicas (32-40). El retardo en el crecimiento y la baja talla pueden ser otra consecuencia del mismo problema y el tratamiento con hormonas tiroideas una alternativa a la suplementación con yodo para ayudar a los niños a recuperar su talla normal (41). Existe información científica que sugiere que el verdadero rango de normalidad para el TSH es mucho más estrecho que el valor aceptado hasta hoy en día (42-45), y se ha llegado a proponer 3 mU/l como límite superior normal. También se ha planteado que debido a la amplia variación de los valores de hormonas tiroideas entre distintos individuos, en contraposición al estrecho margen de variabilidad dentro de cada individuo (46-49), el diagnóstico de las disfunciones tiroideas depende en forma considerable de la posición en que se

encuentra el punto de ajuste hormonal para T3 y T4 del individuo dentro de los rangos de referencia del laboratorio utilizado (49).

La experiencia obtenida con la diabetes mellitus de que los valores obtenidos a través de las pruebas basales y de las pruebas provocativas (en este caso la prueba de tolerancia a la glucosa o curva de glicemia) no necesariamente detectan al mismo tipo de disfunción metabólica y, por lo tanto, a los mismos individuos (50, 51), nos debería hacer pensar en la posibilidad de agregar herramientas adicionales al armamentarium diagnóstico de las disfunciones tiroideas, algo que era muy bien conocido en el pasado (52). Quizá exista un papel para la prueba de TRH después de todo. Aquellos que no conocen el pasado están condenados a repetirlo.

REFERENCIAS

- (1) Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:581-5.
- (2) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Coobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291: 228-38.
- (3) Shelton EK. 1941. Hypothyroidism in childhood. *JAMA* 117: 1948-50.
- (4) Guillemin R, Burgus R, Vale W. The hypothalamic hypophysiotropic Thyrotropin releasing factor. *Vitam Horm* 1971; 29:1-10.
- (5) Schally A, Arimura A, Kastin AJ. Hypothalamic regulatory hormones. *Science* 1973; 179:341-50.
- (6) Evered DC, Orstton BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Brit Med J*. 1973; 1:657-62.

- (7) Hersman JM. Clinical application of thyrotropin releasing hormone. *N Engl J Med.* 1974; 290:886-90.
- (8) Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves disease treated with anti thyroid agents. *J Clin Invest.* 1979; 64:1429-36.
- (9) Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L. Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the thyrotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51:163-6.
- (10) Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. (Letter to the editor) 1981; 2:1278.
- (11) Valenta LJ, Elias AN. How to detect hypothyroidism when screening test are normal. *Postgraduate Med.* 1983; 74:267-74.
- (12) Starkova NT, Zhiikulova AK. Characteristics of the course of hypothyroidism in the galactorrhea syndrome. *Probl Endocrinol (Mosk)* 1983; 29:39-42.
- (13) Unknown. (Editorial) Subclinical Hypothyroidism. *The Lancet.* 1986, Feb.; 1 (8475):251-2.
- (14) Soriano Lleras A. *La medicina en el Nuevo Reino de Granada durante la conquista y la colonia*, 1ª ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia (Universidad Nacional), 1966, pp.103-104.
- (15) Patiño JF. Revisión histórica del bocio en Suramérica y la Nueva Granada. In *Bocio y cáncer de tiroides.* (FEPAFEM). Bogotá, Fondo Educativo Interamericano, 1ª ed., 1976, pp. 35-36.
- (16) Ucrós Cuéllar A. Historia del coto en Colombia. En *La Tiroidología en Colombia.* Sociedad Colombiana de Endocrinología (Ed.). Bogotá, Ediciones Avanzadas, 1ª ed., 1979, pp. 45-54.
- (17) Góngora López J. Bocio simple y sal yodada en Colombia. *Revista de Higiene (Bogotá)* 1951; 4:291-338.
- (18) Lastra G, Reyes B, Hernández-Cassis C. Estudios sobre el eje hipotálamo hipófisis tiroideas. (Abstract). Memorias del IV Congreso de la ACMI, Cali. *Acta Med Col.* 1978.
- (19) Hernández-Cassis C, Cure CA. Valor diagnóstico de la estimulación con TRH. *Acta Med Col.* 1984; 9:206-8.
- (20) Cure C, Hernández-Cassis C. Obesidad y Función tiroidea. *Anuario Científico Universidad del Norte.* Barranquilla, 1983; II:121-32.
- (21) Hernández-Cassis C, Cure C. Función tiroidea en retrasos del crecimiento. *Salud Uninorte* 1984; 1:19-28.
- (22) Hernández-Cassis C, Cure C. Relación entre función tiroidea y prolactina. *Salud Uninorte* 1984; 1:13-18.
- (23) Hernández-Cassis C, Cure C. Disfunción tiroidea mínima en niños con talla baja. *Salud Uninorte* 1988; 4-5: 75-90.
- (24) Lastra G, Bayona A. La suplencia tiroidea incrementa la secreción de hormona de crecimiento en niños con hipotiroidismo subclínico. *Acta Med Col.* 1990; 15:187-93.
- (25) Lastra G, Bayona A. Answer to Letters to the Editor. *Acta Med Col.* 1990; 15:334-5.
- (26) Hernández-Cassis C, Cure C. Evaluación basal y post-estímulo de la función tiroidea en niños y adultos de ambos sexos y de prolactina en adultos de ambos sexos. *Salud Uninorte* 1990; 6-7:131-9.
- (27) Hernández-Cassis C, Cure C. Evaluación de la respuesta de PRL al TRH en los diferentes grados de severidad del hipotiroidismo primario. Estudio de 284 pacientes. *Salud Uninorte* 1993; 8: 25-28.
- (28) Carrillo JO, Serrano AR, Valdes LM, Cure C, Cure C, Hernández-Cassis C. Determinación potenciométrica de yodo en sal de cocina en la ciudad de Barranquilla. *Salud Uninorte* 1993; 8:15-23.
- (29) Hernández-Cassis C. (Editorial) Deficiencia de yodo en la dieta de los colombianos. *Salud Uninorte* 1996; 11:3-4.
- (30) Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garber PL, DeLozier DM, Jackson RJ. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and

- Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3401-8.
- (31) Dunn JT. Editorial: What's happening to our iodine? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3398-400.
- (32) Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *QJM* 1985; 224:857-65.
- (33) Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064-7.
- (34) Cooper D, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18-24.
- (35) Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-8.
- (36) Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Eng J Med* 2001; 344:501-9.
- (37) Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:203-7.
- (38) Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD. Overt and "subclinical" hypothyroidism in women. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:535-42.
- (39) Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119:541-51.
- (40) Turban S, Tulunay C, Ozduman Cin M et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3490-3.
- (41) Hernández-Cassis C, Cure –Cure C, López-Jaramillo P. Effect of thyroid replacement therapy on the stature of Colombian children with minimal thyroid dysfunction. *European J Clin Invest.* 1995; 25:454-6.
- (42) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1995; 43:55-68.
- (43) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:489-99.
- (44) Dunn JT. Editorial: Guarding our Nation's Thyroid Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:486-8.
- (45) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:3-126.
- (46) Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Blaabjerg O, Horder M. Long term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects. *Acta Endocrinol* 1980; 95:328-34.
- (47) Browning MC, Ford RP, Callaghan SJ, Fraser CG. Intra- and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *Clin Chem* 1986; 32:962-6.
- (48) Nagayama I, Yamamoto K, Saito K, Kusuya T, Saito T. Subject-based reference values in thyroid function tests. *Endocr J* 1993; 40: 557-62.
- (49) Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1068-72.
- (50) The expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.

(51) Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1108-12.

(52) Rodbard D. 1983. Interpretation of endocrine provocative test: statistical considerations. In Laron Z, Tikva P. Evaluation of growth hormone secretion. *Pediat Adolesc Endocrinol*. Basel, Karger. 12:181-93.

