

## Cribado universal de la disfunción tiroidea en la población gestante

### Universal screening of thyroid dysfunction in the pregnant population

Sr. Editor:

El cribado de la disfunción tiroidea en la población gestante es un tema de gran complejidad que ha suscitado amplios debates y posiciones contrapuestas respecto a la oportunidad o no de realizar un cribado universal *versus* un cribado selectivo. En el documento de consenso que se publicó se defiende la posición del cribado universal por estimar que hay suficientes evidencias que lo justifican<sup>1</sup>. Algunos de nuestros argumentos son discutidos por la carta de G. Giménez-Pérez publicada en este número. Respecto a la prevalencia de hipotiroidismo, las cifras que se indican, bajo la referencia de Stagnaro et al. (0,3-0,5%)<sup>2</sup>, se fundamentan en los trabajos de Casey et al.<sup>3</sup> y de Allan et al.<sup>4</sup>. En ambos estudios la prevalencia se estableció a partir de unos valores de referencia (VR) de TSH previamente calculados o establecidos. En el estudio de Casey se definió como hipotiroidismo clínico cuando las mujeres gestantes tenían una TSH por encima del percentil 97,5 y un valor de tiroxina libre inferior al percentil 2; del total de la muestra, el 0,2% cumplía estos criterios. En el trabajo de Allan et al. se consideró hipotiroidismo clínico en todas las mujeres gestantes que tuvieran una TSH superior a 10 mU/ml; en este caso, el 0,4% de las mujeres se situaba por encima de dicho valor. Así pues, en ambos casos la prevalencia que se obtiene se basa en las mujeres que en el momento del control estaban hipotiroideas. En el documento se comenta la posibilidad de que la prevalencia pueda ser mayor, y realmente Blatt et al.<sup>5</sup> (la primera edición, en versión electrónica, se publicó en 2011) observan una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 2,4%, utilizando un punto de corte de TSH de 2,5  $\mu$ U/ml, basado en VR específicos para cada trimestre de la gestación. Hay muy pocos estudios en España sobre la prevalencia de disfunción tiroidea en población gestante; por este motivo, se citan los resultados del estudio realizado en Asturias entre más de 2.000 mujeres<sup>6</sup>. Aunque es cierto que el estudio no está publicado y que la referencia es de un resumen de un congreso, su relevancia radica en que, además de tratarse de una amplia población, la prevalencia de hipotiroidismo se calculó en función de sus propios VR, obteniendo un resultado de 1,96%. G. Giménez-Pérez indica que la cifra más apropiada para referirse a la prevalencia de hipotiroidismo clínico en esta población sería de 0,23%, que es la que observa Lazarus<sup>7</sup>. Siguiendo las recomendaciones que la *American Thyroid Association* (ATA) establece para realizar el cribado de disfunción tiroidea en la gestación y adoptando esta última cifra de prevalencia, en el año 2010 en España puede haber habido alrededor de 290 mujeres con hipotiroidismo clínico menores de 30 años que no cumplieran otros criterios para realizar el cribado.

*Sobre la prueba de cribado.* En el texto del documento se discute en profundidad las limitaciones que presentan las técnicas de inmunoanálisis para la determinación de tiroxina libre (T<sub>4</sub>l) durante la gestación, que se deben a las modificaciones de las proteínas transportadoras. La frase «no puede haber un valor absoluto de T<sub>4</sub>l que pueda definir la hipotiroxinemia con estas técnicas» está tomada literalmente de la opinión de Soldin et al.<sup>8</sup>. Sin embargo, también se explicita que algunos autores han comprobado que algunas técnicas de inmunoanálisis pueden tener una buena aproximación al patrón que ofrece la técnica de *Tandem Mass Spectrometry*<sup>9</sup> que, a su vez, ha demostrado tener una buena correlación con el *gold standard* en los diferentes trimestres de la gestación. En nuestro documento, también se debate ampliamente la significación que tiene detectar una hipotiroxinemia aislada, teniendo en cuenta que diversos estudios la relacionan con un moderado retraso en el neurodesarrollo<sup>10</sup>. Cuando la hipotiroxinemia no es aislada, sino que se asocia a una TSH elevada, a nuestro juicio, debería plantearse tratamiento. Indudablemente es muy importante que cada centro disponga de sus propios VR, aunque en su ausencia la ATA recomienda, en primer trimestre, el punto de corte de 2,5  $\mu$ U/ml. Ciertamente esta cifra, como observa Allan et al., en determinadas poblaciones, podría sobrestimar la prevalencia de hipotiroidismo. En nuestro documento ya se hace mención de esta posibilidad y en las recomendaciones se dice explícitamente que «es imprescindible disponer de los VR de estas hormonas para cada población, determinadas mediante las técnicas de laboratorio propias». No obstante, cabe considerar que diferentes estudios, como el de Negro et al. en Italia, muestran una mayor morbilidad obstétrica en mujeres con TSH por encima de 2,5  $\mu$ U/ml<sup>11</sup>, acentuándose si, además, los anticuerpos antiperoxidasa (ACTPO) son positivos. Por otro lado, el empleo de VR de población general podría infraestimar los casos con hipotiroidismo. El esfuerzo, indudablemente, debe ir dirigido a disponer de los propios VR.

*Sobre el tratamiento efectivo.* Es cierto que harían falta más estudios controlados para corroborar el nivel de evidencia sobre la efectividad del tratamiento del hipotiroidismo clínico en la mujer gestante. A pesar de ello, creemos que hay un total acuerdo en la necesidad de tratar un hipotiroidismo clínico en cualquier paciente y, más aún, si se trata de una mujer embarazada; la cuestión en todo caso es cómo definimos el hipotiroidismo en la gestante y a partir de qué valores hormonales. Para tratar a una gestante con una TSH elevada y tiroxina baja no hace falta un nivel de máxima evidencia. Los riesgos del hipotiroidismo clínico durante la gestación son bien conocidos. Las evidencias sobre el beneficio del tratamiento son suficientes como para tratar a las mujeres en esta situación, tal como apoya la extensa revisión de Vissenberg<sup>12</sup> y la misma ATA<sup>2</sup>. En otro sentido, el riesgo del tratamiento con tiroxina es prácticamente nulo; la desyodasa 3 placentaria se encarga de neutralizar un hipotético exceso y, justo al contrario, el riesgo para el feto sí que existe si a este no le llega suficiente tiroxina, especialmente en el primer trimestre de la gestación. El estudio de Männistö et al.<sup>13</sup> es de los pocos que no observa una mayor morbilidad obstétrica en los casos de hipotiroidismo clínico pero, sin embargo, el mismo estudio predice una *odds ratio* de 3,2 para mortalidad fetal en las mujeres con ACTPO positivos.

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.014>

En los estudios de Negro et al. y de Lazarus et al.<sup>7,14</sup>, las muestras de sangre de los respectivos grupos controles fueron congeladas y se analizaron después del parto. Así pues, todas las mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo de los grupos de cribado de ambos estudios y también las diagnosticadas entre las mujeres clasificadas como de riesgo, en el caso del trabajo de Negro, fueron tratadas con tiroxina. En el estudio de Lazarus, no se observa ningún beneficio sobre la función cognitiva de los hijos de mujeres hipotiroideas tratadas debido, muy probablemente, a que el tratamiento se inició en el segundo trimestre de la gestación; ello apoyaría la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, incluso y deseablemente preconcepcional. El estudio de Lazarus no evalúa posibles cambios en la morbilidad obstétrica. La investigación de Negro, entre las mujeres de bajo riesgo de disfunción tiroidea, sí que obtiene una muy significativa disminución de complicaciones obstétricas entre las mujeres que fueron tratadas, respecto a las no tratadas (mujeres en las que el diagnóstico se conoció después del parto). Respecto al hipotiroidismo subclínico, ninguna guía recomienda directamente el tratamiento. La misma revisión sistemática de Vissenberg concluye que las pruebas son insuficientes para recomendar tratar o no tratar<sup>12</sup>. Ante esta diatriba, solo queda el criterio clínico, aunque este es muy claro sí, además de un hipotiroidismo subclínico, se le asocia una autoinmunidad tiroidea positiva o bien si hay antecedentes obstétricos que se pudieran relacionar con la disfunción tiroidea, como retraso del crecimiento fetal, preeclampsia o abortos de repetición. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo tiene unos criterios muy claros, y el objetivo de la recomendación de cribado es detectar y tratar precozmente a la población gestante afectada de esta enfermedad. Por otro lado, también es imprescindible evaluar los resultados de cualquier cribado. La evidencia de un balance favorable respecto al beneficio/riesgo, que algunos estudios puedan ofrecer, debe confirmarse en la práctica. Por tanto, es preciso que los programas de cribado sean evaluados<sup>15</sup>. En este sentido, se están diseñando protocolos para valorar los resultados del cribado en algunas de las zonas en las que este se implemente y, de este modo, aportar más evidencia al conocimiento actual sobre el tema. El hipotiroidismo clínico es fácil de diagnosticar, incluso en la mujer gestante, su prevalencia puede afectar a un significativo número de gestantes, es fácil de tratar, el tratamiento apenas implica riesgos y cuando este es adecuado, puede aportar beneficios. Nuestro documento también respalda la necesidad de establecer programas formativos para no endocrinólogos (médicos de familia, ginecólogos y comadronas) y, en este sentido, en bastantes hospitales en los que se hacen cursos de enfermedad tiroidea básica para generalistas ya se incluyen charlas sobre la importancia del tiroides en la gestación. Por otro lado, no hemos de olvidar que hace más de 30 años se inició el cribado activo de diabetes gestacional, tema de mayor complejidad organizativa y dificultad terapéutica, y hoy nadie pone en duda que este tipo de programas, coordinados con otros profesionales y dirigidos a población gestante, no sean factibles y no puedan obtener resultados solventes en la práctica clínica; la cultura de este tipo de acciones ya existe en la práctica médica. Todo ello, y enmarcado en el cribado de la función tiroidea en la mujer gestante, supone un intenso plan de trabajo en

el que, desde nuestro grupo (trastornos por deficiencia de yodo y disfunción tiroidea), ya se está actuando. Así pues, creemos que el cribado en la población gestante, para detectar el hipotiroidismo clínico, está justificado y es factible.

## Bibliografía

- Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:547-60.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105:239-45.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7:127-30.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:777-84.
- Menéndez E, Sánchez V, Avello N, Aller J, Bellido V, Boix P. Cribaje poblacional de la función tiroidea en mujeres embarazadas del área sanitaria de Oviedo. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:120-1.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.
- Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.* 2006;28:8-11.
- Anckaert E, Poppe K, van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta.* 2010;411:1348-53.
- Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, Garcia-Esteban R, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology.* 2013;24:150-7.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E44-8.
- Vissenberg R, van den BE, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:360-73.
- Männistö T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:772-9.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1699-707.
- Gray JA, Patnick J, Blanks RG. Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ.* 2008;336:480-3.

Lluís Vila<sup>a,\*</sup>, Inés Velasco<sup>b</sup>, Stella González<sup>c</sup>,  
Francisco Morales<sup>d</sup>, Emilia Sánchez<sup>e</sup>, José María Lailla<sup>f</sup>,  
Txanton Martínez-Astorquiza<sup>g</sup> y Manel Puig-Domingo<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Río Tinto, Huelva, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>d</sup> Endocrinología y Nutrición, UGEN, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>e</sup> Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Cruces, Bilbao, España

<sup>h</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lluis.vila@sanitatintegral.org](mailto:lluis.vila@sanitatintegral.org) (L. Vila).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.04.001>

## En relación con el monográfico «Actualización terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2»

### Relating with monographic «Actualización terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2»

Sr. Editor:

A mediados de 2012, la revista *Avances en Diabetología* dedicaba un número extraordinario al análisis de las ventajas potenciales de la insulina aspart en distintos contextos clínicos<sup>1</sup>. A los firmantes no nos pareció adecuado por diversas razones y creímos útil expresar nuestra opinión en forma de carta al editor<sup>2</sup>. A poco de verla impresa, tenemos la desagradable experiencia de encontrarnos la repetición aproximada del mismo hecho, en forma de monografía dedicada a linagliptina, en este caso en la revista *ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN*, órgano de expresión de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. En ambos casos, la diabetes de fondo. Pese a que tomamos buena nota de las consideraciones expuestas por el comité editorial de la revista *Avances en Diabetología* como respuesta a nuestra carta de protesta<sup>3</sup>, creemos que vuelven a asistirnos las mismas razones.

Nos sentimos obligados, pues, a retomar el párrafo final de la carta antes mencionada y reescribir: «Otra cuestión que no es menor es el empleo del órgano oficial de una sociedad científica para hacer una monografía de producto patrocinada por su respectiva compañía. Los abajo firmantes pensamos que tal tipo de publicación —legítima, por otra parte— pertenece a la propaganda. El mecanismo de mezclar las actividades de sociedades científicas con los de compañías farmacéuticas no es nuevo. Ahí está la base del patrocinio de los congresos científicos. Y una de las razones de su relativo —pero progresivo— descrédito. Duele, sin embargo, que la misma enfermedad sistémica alcance el corazón de una sociedad científica y a su órgano de expresión. Porque, entonces, mejor que vayamos directamente a inscribirla en el registro de sociedades mercantiles.»

Tras la publicación de nuestra primera carta y de su mencionada respuesta, al ver que a los 6 meses la historia se repite dolorosamente —cimentando un hábito de dudosa

calificación—, los abajo firmantes insistimos en cuestionar la publicación de una monografía financiada de un producto dentro del órgano oficial de expresión de una sociedad científica. Creemos y sostenemos que cuando un producto no se analiza en su contexto ni con sus competidores nos aproximamos a la propaganda, sea expresa o subliminal. Y ello no es el concepto que tenemos y defendemos del órgano de expresión de una sociedad científica. Entre otras cosas, porque se presta a interpretaciones extrañas o bastardas, que seguro todos estamos interesados en evitar. Y porque, dada la entidad sociosanitaria del problema en cuestión, el liderazgo que deben ejercer las sociedades científicas y sus órganos oficiales de expresión o está fuera del alcance de toda duda o no será liderazgo alguno. Nos gustaría que nuestra sociedad científica no termine encajando en la triste categoría de pieza adicional dentro de la cadena de consumo.

En lo que respecta de modo concreto al monográfico sobre linagliptina, nos llama además la atención el enfoque propuesto para la monografía: dado que la prevalencia de diabetes es alarmante y ante la frecuente coexistencia de enfermedad renal crónica, se hace particularmente oportuno debatir sobre fármacos hipoglucemiantes adecuados en insuficiencia renal. Parece un escenario planteado *ex profeso* en el que queremos pensar que de un modo involuntario se minimizan cuestiones cardinales como la valoración coste-eficiencia. Con demasiada frecuencia se atribuye el aumento del gasto sanitario a cuestiones demográficas, obviando que son factores aún más importantes el desarrollo económico del territorio y el aumento del gasto tecnológico (entendido este en el sentido más amplio del término)<sup>4</sup>. Nos gustaría resaltar a modo de ejemplo que en los 3 primeros trimestres de 2012, en Extremadura se gastaron casi 12,5 millones de euros en hipoglucemiantes —excluyendo insulinas—. De ellos, el 80% corresponden a diferentes presentaciones de fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV o análogos de GLP-1, pudiendo afirmar que en los últimos años se ha incrementado el gasto en este campo entre un 200 y 300%. En esta época, en la que comprobamos a diario cómo se ejecutan recortes de partidas presupuestarias incluyendo gastos en personal y prestaciones sanitarias que condicionan en ocasiones la dificultad o imposibilidad de acceso a los servicios, ¿está sustentado en resultados clínicamente relevantes este incremento de esta partida del gasto farmacéutico? Si como sospechamos no es así,