

Tratamiento médico en gestantes con hipotiroidismo subclínico: revisión sistemática y meta-análisis

Katia Andrea Abuhadba-Cayao ¹
 <https://orcid.org/0000-0001-9554-0058>

Jesús E. Talavera ²
 <https://orcid.org/0000-0002-0267-2105>

Víctor Juan Vera-Ponce ³
 <https://orcid.org/0000-0003-4075-9049>

Jhony A. De La Cruz-Vargas ⁴
 <https://orcid.org/0000-0002-5592-0504>

¹⁻⁴ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina Humana. Universidad Ricardo Palma. Av. Benavides, 5440. Santiago de Surco. Lima, Perú. 18-0131. E-mail: jhony.delacruz@urp.edu.pe

Resumen

Objetivos: determinar la efectividad de la terapia médica para disminuir las complicaciones asociadas al hipotiroidismo subclínico durante la gestación.

Métodos: en el 2021 se realizó una revisión sistemática de estudios de cohortes disponibles en tres bases de datos, sin límite de fecha de publicación. La selección de estudios y extracción de datos se realizaron por duplicado. Se realizó metaanálisis de efectos aleatorios y se calcularon los Odds ratio, con los correspondientes intervalos de confianza al 95%. El riesgo de sesgo de las cohortes se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). La certeza de la evidencia se evaluó con la metodología GRADE.

Resultados: cinco estudios fueron incluidos para síntesis cualitativa y cuantitativa. Se encontró una relación estadísticamente significativa del tratamiento médico en gestantes con hipotiroidismo subclínico con respecto al aborto espontáneo ($p=0,03$; $OR=0,77$; $IC95\%=0,61-0,97$), no se encontró relación estadísticamente significativa para parto pre término ($p=0,46$; $OR=1,11$; $IC95\%=0,85-1,44$), ni para abrupción placentaria ($p=0,56$; $OR=1,60$; $IC95\%=0,33-7,66$). Tres estudios tenían riesgo moderado de sesgo, y dos tenían riesgo de sesgo bajo. En todos los resultados la certeza fue muy baja.

Conclusiones: el tratamiento médico del hipotiroidismo subclínico durante la gestación puede tener un efecto beneficioso para reducir los casos de aborto espontáneo.

Palabras clave Hipotiroidismo subclínico, Tiroxina, Parto prematuro, Desprendimiento de placenta, Aborto espontáneo



Introducción

Los trastornos tiroideos son comunes en la actualidad, aproximadamente el 5-10% de la población mundial padece alguna patología relacionada con la tiroides; esta cifra se ha ido incrementando en los últimos años, esto puede ser debido a que en la actualidad los pacientes reciben un mayor monitoreo médico.¹ Actualmente los pacientes con patologías tiroideas representan del 30 al 40% de la población en la consulta endocrinológica; la mayoría de estos casos se dan en mujeres durante la etapa gestación,² por esa razón la Sociedad Americana de Endocrinología (*The Endocrine Society*) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) mencionan que las gestantes son una población vulnerable y recomiendan que se realicen un tamizaje de hormonas tiroideas durante los controles pre natales,³ en América se estima que alrededor del 15% de gestantes son diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico.⁴ En Latinoamérica no existe una estadística exacta, debido a que el dosaje de hormonas tiroideas no siempre está incluido en el plan de controles pre natales. Apesar de ello algunos registros muestran que aproximadamente 2-5% de las gestantes son diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico.⁵

El hipotiroidismo subclínico está definido como una elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), acompañada de secreción de hormonas tiroideas (T3 y T4) en rangos normales.⁴ En mujeres gestantes se considera un nivel de TSH mayor a 2.5mIU/L, acompañado de niveles de T3 y T4 en rangos normales para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Al ser esta una patología subclínica, los signos y síntomas no suelen ser evidentes, por ello el diagnóstico depende de exámenes de laboratorios (dosaje de TSH y T4). Dichos exámenes, no están incluidos en los controles pre natales de muchos países, especialmente en Latinoamérica, por lo tanto, existe un porcentaje de gestantes hipotiroideas que no son diagnosticadas oportunamente y por lo tanto no reciben tratamiento médico. Además, hay una variabilidad de factores de confusión como el origen étnico, la ingesta de yodo y el método de laboratorio específico, lo que dificulta el diagnóstico.^{6,7}

Un metaanálisis de 18 estudios de cohorte encontró que las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico no tratado tienen un mayor riesgo de pérdida del embarazo, desprendimiento de placenta, ruptura prematura de membranas y muerte neonatal en comparación con las mujeres eutiroideas.⁸ Sin embargo, los efectos del tratamiento siguen sin estar claro, se han descrito beneficios terapéuticos en la disminución de las tasas de aborto espontáneo y parto prematuro,^{4,7,9} pero también posibles efectos nocivos del tratamiento.^{4,7}

Las revisiones sistemáticas (RS), resumen los resultados de los estudios disponibles y cuidadosamente

diseñados, además de proporcionar un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud. Las RS pretenden ser rigurosas, informativas exhaustivas y explícitas. Este tipo de revisiones pueden ser de 2 tipos, cualitativas y cuantitativas o meta-análisis, este último nos permite realizar un análisis estadístico de los resultados de cada estudio seleccionado.¹⁰

En busca de una evidencia médica para la patología anteriormente descrita, el objetivo fue determinar la efectividad de la terapia médica para disminuir las complicaciones asociadas al hipotiroidismo subclínico durante la gestación.

Métodos

El protocolo para esta revisión sistemática y metaanálisis se ha registrado en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO; identificador CRD42021220196). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma (PG-31-2020). Fue desarrollada según las directrices de la declaración PRISMA.¹¹ Estudios que involucren investigaciones de complicaciones asociadas a gestantes hipotiroideas subclínicas, divididas en un grupo que recibió tratamiento médico oportuno y otro grupo sin intervención. Se consideraron registros en español, inglés; realizados por personal médico, que estén disponibles en su versión completa. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes de casos, estudios descriptivos, las editoriales, los comentarios, los artículos de prensa, los ensayos clínicos, las revisiones y/o resúmenes de congreso.

Se consultaron las bases de datos de LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) y PubMed (*National Library of Medicine*). La búsqueda se realizó entre el 02 de enero hasta el 02 marzo del 2021.

Se consideraron todos los documentos que contienen la combinación de los descriptores “*subclinical hypothyroidism*” OR “*hypothyroidism*” AND “*Thyroxine*” OR “*Treatment*” AND “*Premature birth*” OR “*preterm labor*” OR “*Abruptio Placentae*” OR “*Abortion, Spontaneous*” OR “*intrauterine death*” OR “*fetal loss*”. La búsqueda fue realizada por dos autores independientes y cegados (Abuhadba-Cayao KA y Talavera JE). No se limitó la búsqueda por fecha de publicación.

La selección de artículos fue realizada de forma independiente por dos autores (Abuhadba-Cayao KA y Talavera JE), de forma cegada. Se contó con el equipo investigador (Vera-Ponce VJ y De La Cruz-Vargas JA) para dirimir diferencias.

Un autor descargó todas las referencias encontradas a EndNote 20 y eliminó los duplicados. Seguidamente

el autor exportó esas referencias a la página de Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>). Se examinó los títulos y resúmenes, para la selección de estudios potenciales para su inclusión. Finalmente, el equipo investigador evaluó la versión de texto completo de cada estudio potencial para determinar la elegibilidad de forma independiente. Los autores Abuhadba-Cayao KA y Talavera JE revisaron los títulos y los resúmenes para seleccionar los estudios potenciales para su inclusión. Finalmente, estos autores evaluaron la versión de texto completo de cada estudio potencial para determinar su elegibilidad de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron con el equipo investigador (Vera-Ponce VJ y De La Cruz-Vargas JA).

Dos autores (Abuhadba-Cayao KA y Talavera JE) extrajeron de forma independiente los datos de interés. Para los resultados dicotómicos, se extrajeron las frecuencias absolutas. Se utilizó la ficha de recolección de datos de Cochrane, utilizada mediante la extensión Virtual de Cochrane, Review Manager 5.4, posteriormente se diseñó una ficha de recolección utilizando Microsoft Excel 2016 (Microsoft Washington). Se organizó la información de cada artículo seleccionado utilizando los datos de: Autor, año de publicación, país de desarrollo, características de población, características de la muestra, intervención, tiempo de seguimiento, conflicto de intereses entre autores, resultados de cada estudio (aborto, trabajo de parto pre término, abrupción placentaria). Cualquier desacuerdo se discutió con el equipo investigador (Vera-Ponce VJ y De La Cruz-Vargas JA) y se resolvió por consenso.

Dos autores (Abuhadba-Cayao KA y Vera-Ponce VJ) evaluaron la calidad de los estudios elegibles de forma independiente. El riesgo de sesgo de las cohortes se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) adaptada.¹² La NOS evalúa tres dominios: 1. selección de los grupos de estudio (ítems: representatividad de la cohorte expuesta, selección de la cohorte no expuesta, verificación de exposición y demostración de que el resultado de interés no se presentó inicio de estudio); 2. Comparabilidad de grupos (elementos: comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis); y 3. Verificación de la exposición y el resultado (ítems: evaluación del resultado, seguimiento lo suficientemente largo para que ocurran los resultados, adecuación del seguimiento de las cohortes). Se otorgó un punto por cada ítem (dos puntos por ítem de comparabilidad) de acuerdo con la adecuación metodológica. La NOS otorga una puntuación máxima de 9 puntos. Se consideró que una puntuación ≥ 7 significaba un bajo riesgo de sesgo, una puntuación de 4-6 significaba un riesgo moderado de sesgo y una puntuación < 4 significaba alto riesgo de sesgo.¹³ El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane, Review Manager 5.4., de esta forma se obtuvo las gráficas de sesgo de cada estudio. Cualquier diferencia

se discutió con el equipo investigador (Talavera JE y De La Cruz-Vargas JA) y se resolvió por consenso.

Para el análisis estadístico se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios en el programa RevMan para medir la efectividad del tratamiento para hipotiroidismo subclínico en gestantes durante la gestación. Se incluyó un resultado en el metaanálisis si al menos dos estudios informaron datos cuantitativos para ese resultado. La medida resumen elegida para medir el tamaño del efecto fue *odds ratio* (OR) ya que todas las variables eran dicotómicas. Todas las medidas de asociación fueron calculadas con intervalos de confianza del 95% y considerando como significativo un valor de $p < 0,05$.

Describimos la cantidad de heterogeneidad con estadístico Q de Cochran, estadístico I² y Tau². Un I² $\geq 40\%$ significaba heterogeneidad.¹³ Se evaluó el sesgo de publicación mediante la prueba de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹⁴ que clasifica en muy baja, baja, moderada o alta certeza de la evidencia a cada resultado de la revisión sistemática. Se realizaron los análisis utilizando Review Manager 5.4.

Resultados

Características epidemiológicas

Se identificó un total de 416 artículos tras buscar en las bases de datos. A continuación, se eliminaron los duplicados y se examinaron 413 artículos, de los cuales 25 fueron revisados a texto completo, 20 fueron excluidos. Finalmente, se seleccionaron cinco artículos^{4,8,15-17} para la síntesis cualitativa y cuantitativa (Figura 1).

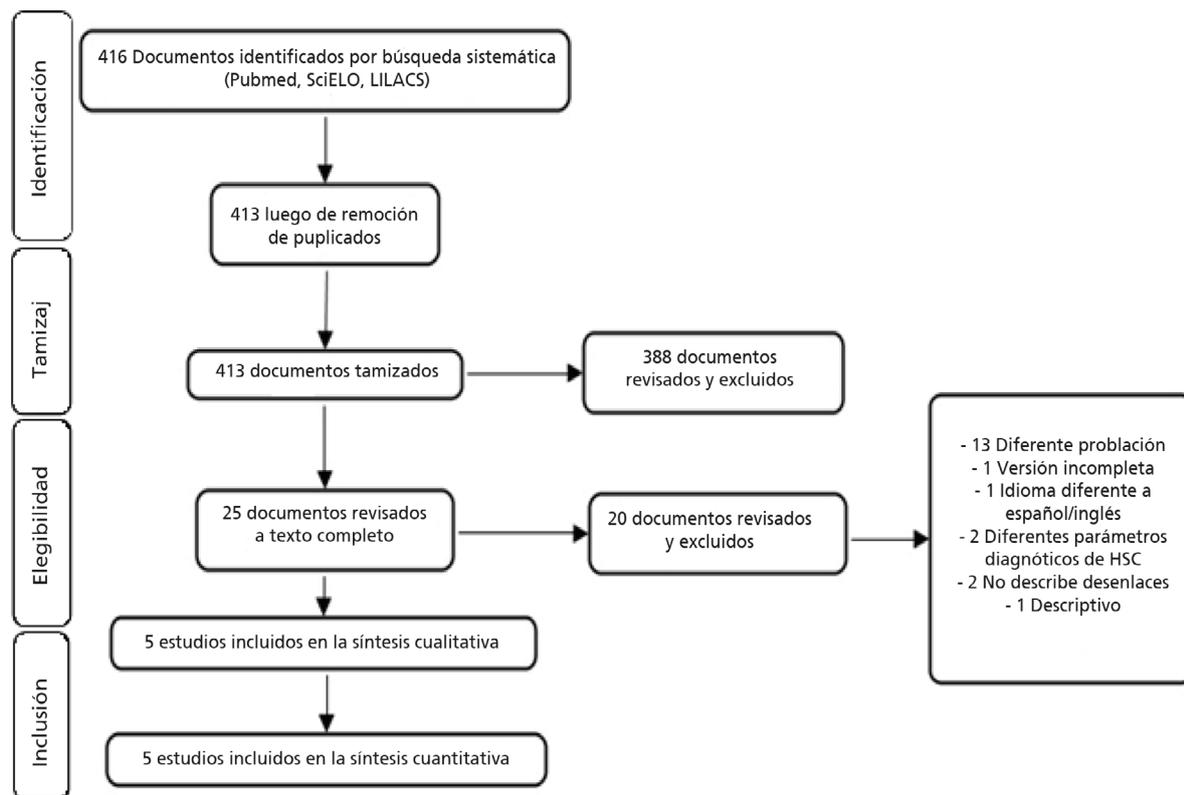
El número total de participantes fue de 7085. Los estudios correspondieron a un diseño de cohorte. El tamaño de las muestras osciló entre 79 y 5405 participantes. Todos los estudios se dieron en ambiente hospitalario, teniendo como seguimiento los controles prenatales de las pacientes. Con respecto a la definición de hipotiroidismo subclínico, todos los estudios utilizaron como valor de corte diagnóstico los niveles de TSH $\geq 2,5$ mUI/L, con valores de T4 en rangos normales. Todos utilizaron resultados de laboratorios y registros de historias clínicas como fuente de datos (Tabla 1).

Desenlaces evaluados por los estudios incluidos

La frecuencia de los desenlaces para el aborto espontáneo fue de 8 a 23%, el parto pre término fue del 7 a 11% y abrupción placentaria fue de 0.8 a 2%. Tres estudios¹⁵⁻¹⁷ tuvieron su cohorte basada en gestantes hipotiroideas subclínicas, dividiéndola en dos grupos de estudios hipotiroidismo subclínico, con y sin tratamiento. Dichos estudios tuvieron como desenlace en común el aborto

Figura 1

Diagrama de flujo de selección de estudios.



espontáneo, parto pre término y abrupto placentae. Dos estudios presentaron ambos grupos controles, Bernardi *et al.*,¹⁶ dividió su cohorte en pacientes con hipotiroidismos subclínico, y eutiroideas, a su vez calculó la tasa de nacidos vivos en dos subgrupos, hipotiroidismo subclínico con o sin tratamiento; Wang *et al.*¹⁵ tuvo la misma distribución en su grupo cohorte, pero en su estudio al evaluar los grupos de hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento, el encontró como desenlace aborto espontáneo y parto pre término.

Riesgo de sesgo

En la categoría de Selección de NOS, dos estudios presentaron un alto riesgo de sesgo debido a que no demostraron que los desenlaces no estaban presentes antes del inicio de estudio realizado. En la segunda categoría, comparación, dos estudios tuvieron un sesgo indeterminado, ya que no tuvieron controles para desenlaces adicionales; y finalmente al evaluar la categoría de desenlaces, un solo estudio tuvo alto riesgo de sesgo, ya que no reportó un tiempo de seguimiento adecuado para los desenlaces de interés y no declaró el % de pacientes que perdieron seguimiento. Se muestran dos formas de presentar el riesgo de sesgo de los estudios (Figuras 2B y 2C). Se menciona el riesgo de sesgo para cada estudio (Figura 2C). Al evaluarlos de manera global se encontraron

3 estudios con riesgo de sesgo moderado y 2 con riesgo de sesgo bajo.

Efectos globales en desenlace

A partir de esto se organizaron los estudios para su síntesis cuantitativa, se formaron 3 grupos. El primer grupo conformado por 3 estudios, presentó homogeneidad ($I^2=0\%$); y se evaluó el aborto espontáneo como complicación en gestantes hipotiroideas subclínicas que recibieron y no recibieron tratamiento médico, se encontró que existe un efecto beneficioso del tratamiento médico en gestantes con hipotiroidismo subclínico con respecto al aborto espontáneo ($p=0,03$; $OR=0,77$; $IC95\%=0,61-0,97$) (Figura 3A).

En el segundo grupo, conformado por 3 estudios, se valuó el parto pretérmino como complicación, se encontró una alta heterogeneidad ($I^2=86\%$), no se encontró ningún efecto estadísticamente significativo que favorezca el tratamiento médico frente a esta complicación ($p=0,46$; $OR=1,11$; $IC95\%=0,85-1,44$) (Figura 3B).

Finalmente, al evaluar abrupto placentae como desenlace en el tercer grupo, con heterogeneidad no significativa ($I^2=34\%$), no se encontró un efecto a favor del tratamiento médico con respecto a esta complicación ($p=0,56$; $OR=1,60$; $IC95\%=0,33-7,66$) (Figura 3C).

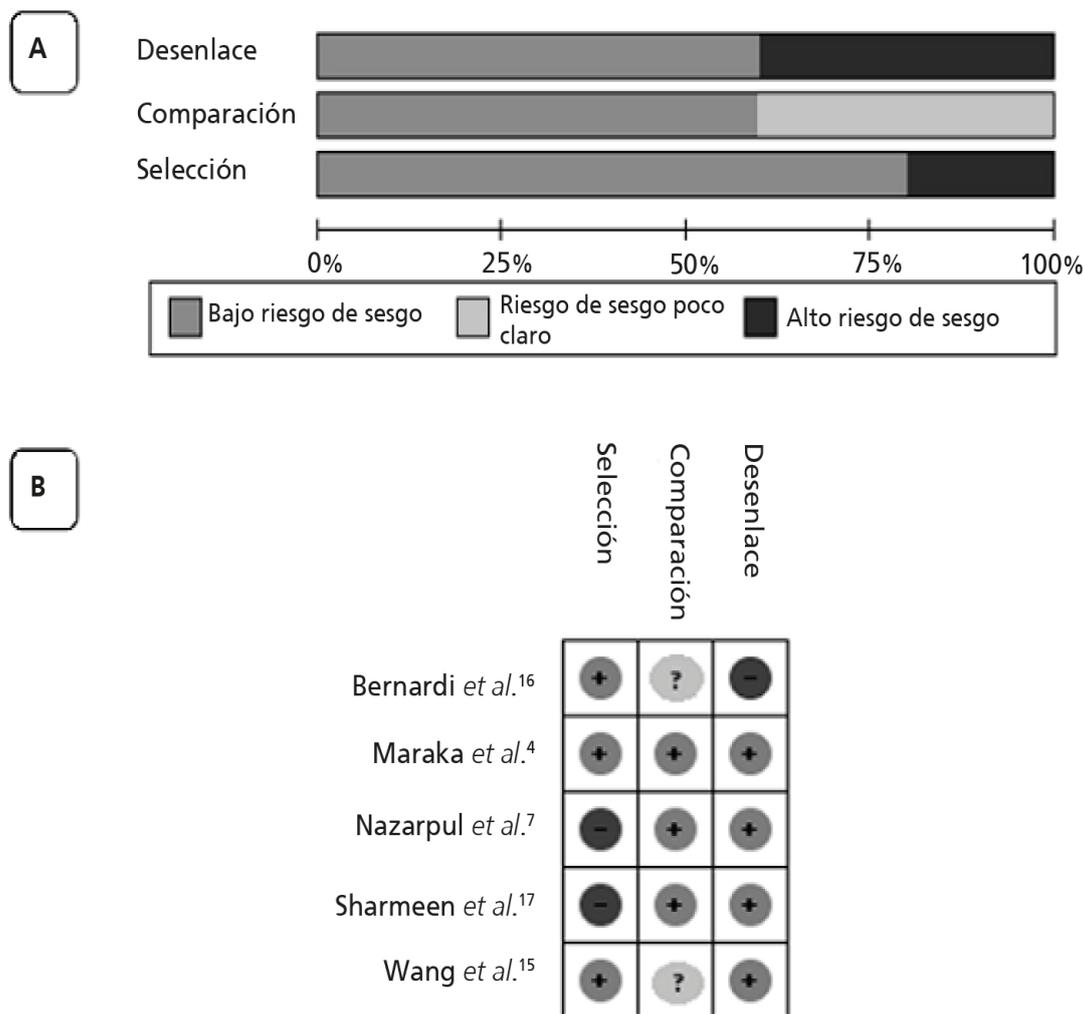
Tabla 1

| Características de los estudios individuales incluidos. | | | | | | | | |
|---|---|---|---|----------------------|----------------------|--|---|--|
| Autor (País) | Edad promedio, criterio de inclusión o exclusión | Población* | Intervención | Control | Seguimiento | Desenlace | Financiamiento | Conflicto de interés |
| Bernardi <i>et al.</i> ¹⁶ (EEUU) | <ul style="list-style-type: none"> •Edad 22-42 años •Criterio de inclusión: antecedente de aborto espontáneo <10 ss de gestación • Criterio de exclusión: gestaciones múltiples, aborto por cromosomopatías | I: 69 C: 221 I ₁ : 24 I ₂ : 15 | I: HSC C: Eutiroides I ₁ : HSC-levotiroxina I ₂ : HSC-No tratamiento | Controles prenatales | Inmediato | <ul style="list-style-type: none"> •Aborto espontáneo •Parto pretérmino | University of Chicago | No declarado |
| Maraka <i>et al.</i> ⁴ (EEUU) | <ul style="list-style-type: none"> •Edad: 18-55 años •Criterios de inclusión: diagnóstico antes de las 4 semanas del primer control o 3 meses después •Criterios de exclusión: mujeres sin cobertura de seguro médico, gestaciones múltiples | I: 843 C: 4562 | I: HSC-levotiroxina C: HSC-No tratamiento | Controles prenatales | Inmediato | <ul style="list-style-type: none"> •Aborto espontáneo •Parto pretérmino •Abrupto placentiae | Autofinanciado | Todos los autores han completado el formulario de divulgación uniforme del ICMJE |
| Nazarpour <i>et al.</i> ⁷ (Irán) | <ul style="list-style-type: none"> •Edad 27 años •Criterios de inclusión: haber sido parte de eIran Thyroid and Preg-nancy Study •Criterios de exclusión: Multigesta, TPOAb+ | I: 183 C: 183 | I: HSC-levotiroxina C: HSC-No tratamiento | Controles prenatales | Durante la gestación | <ul style="list-style-type: none"> •Parto pretérmino •Abrupto placentiae | Research Institute for Endocrine Sciences | No presentan conflicto de intereses |
| Sharmeen <i>et al.</i> ¹⁷ (Bangladesh) | <ul style="list-style-type: none"> •Edad 15-44 años •Criterios de inclusión: diagnóstico dentro de los 6 meses previos al estudio. •Criterios de exclusión: multigesta, patologías crónicas | I: 29 C: 21 I ₁ : 26 I ₂ : 3 | I: HSC C: Eutiroides I ₁ : HSC-levotiroxina I ₂ : HSC-No tratamiento | Controles prenatales | Durante la gestación | <ul style="list-style-type: none"> •Aborto espontáneo | Autofinanciado | No declarado |
| Wang <i>et al.</i> ¹⁵ (China) | <ul style="list-style-type: none"> •Edad: 19-45 años •Criterios de inclusión: gestante de primer trimestre. •Criterios de exclusión: multigesta, patologías crónicas | I: 168 C: 542 I ₁ : 28 I ₂ : 168 | I: HSC C: Eutiroides I ₁ : HSC-levotiroxina I ₂ : HSC-No tratamiento | Controles prenatales | Durante la gestación | <ul style="list-style-type: none"> •Aborto espontáneo •Parto pretérmino | Autofinanciado | No declarado |

* Población: Gestantes diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico; ** Definición de Hipotiroidismo subclínico: Concentración elevada de TSH (superior a 2,5mU/L) con concentraciones normales concurrentes de hormona tiroidea.

Figura 2

(A) Evaluación de riesgo de sesgo por dominio usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane; (B) Evaluación de riesgo de sesgo usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.



Análisis de sensibilidad y de grupos

Se ejecutó el análisis de sensibilidad para el desenlace de aborto espontaneo, y se excluyó al estudio realizado por Wang *et al.*¹⁵ debido a su valor opuesto del efecto, dándonos como resultado la homogeneidad entre los tres estudios restantes ($I^2=0\%$). Pero se incluyó en el análisis del desenlace de parto pretérmino porque no afectaba la heterogeneidad del grupo.

Certeza de la evidencia

Creamos una tabla de Resumen de hallazgos, utilizando la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia encontrada y poder realizar las recomendaciones respectivas. Para lo cual incluimos aquellos resultados que se consideraron importantes para el médico. Se encontraron tres desenlaces, el aborto espontáneo, parto pre término y abrupto placentae, para todos ellos la certeza fue muy baja (Tabla 2).

Discusión

Principales resultados

Se incluyeron cinco estudios cohorte que analizaron la efectividad del tratamiento médico en gestantes hipotiroideas subclínicas para prevenir las complicaciones (aborto espontáneo, parto pretermo y abrupto placentae). Tres estudios con poblaciones homogéneas^{8,15,17} evaluaron el aborto espontaneo como complicación en gestantes hipotiroideas subclínicas que recibieron y no recibieron tratamiento médico. Se demostró la efectividad del tratamiento médico frente al aborto espontáneo. En el caso de las otras complicaciones, tres estudios evaluaron el parto pretérmino^{4,15,16} y dos estudios evaluaron el abrupto placentae;^{15,16} no se encontró un efecto significativo del tratamiento médico lo cual puede deberse a la alta heterogeneidad de las poblaciones, respectivamente.

Figura 3

Metaanálisis efecto del tratamiento médico sobre (A) el aborto espontáneo; (B) el parto pretérmino; (C) el abrupto placentae; en gestantes con hipotiroidismo subclínico.

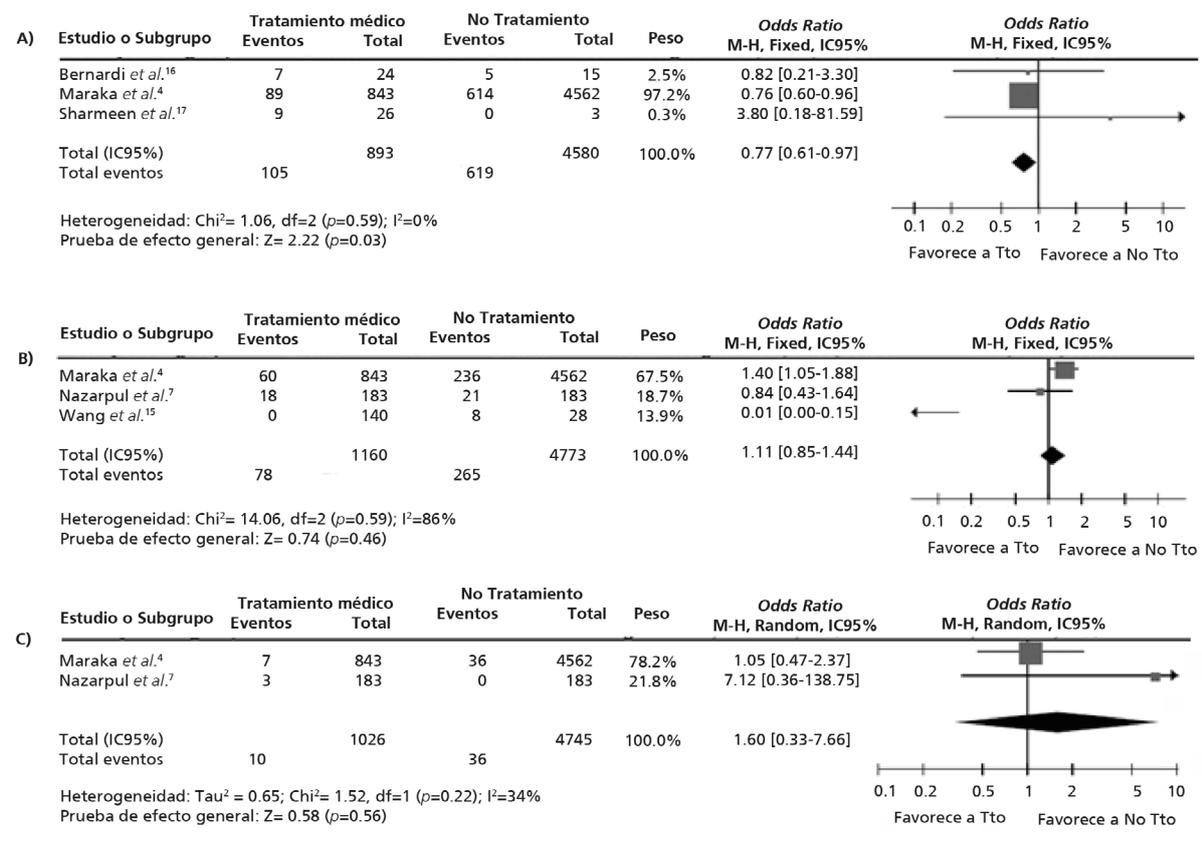


Tabla 2

Resumen de los resultados para evaluar la certeza de evidencia, usando sistema GRADE.

| Evaluación de certeza | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certeza |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------|--|------------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Tratamiento médico | No tratamiento médico | Relativo (CI95%) | Absoluto (CI95%) | |
| Aborto espontáneo | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales | 105/893 (11.8%) | 619/4580 (13.5%) | OR=0.77 (0.61 - 0.97) | 28 menos por 1000 (de 48 menos a 4 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Parto pre término | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales | 78/1166 (6.7%) | 265/4773 (5.6%) | OR=1.11 (0.85 - 1.44) | 6 más por 1000 (de 8 menos a 23 más) | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Abrupto placentae | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | 10/1026 (1.0%) | 36/4745 (0.8%) | OR=1.60 (0.33 - 7.66) | 4 más por 1000 (de 5 menos a 48 más) | ⊕○○○ MUY BAJA |

Comparación con estudios anteriores

En el primer grupo se encontró un efecto protector del tratamiento médico con levotiroxina para el aborto espontáneo. Este hallazgo coincide con los resultados obtenidos por Meng Rao, quien realizó una revisión sistemática para determinar el efecto de la suplementación de levotiroxina sobre la tasa de pérdida del embarazo

entre mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune, donde se demuestra que la administración de suplementos de levotiroxina en gestantes hipotiroideas subclínicas se relaciona a un menor riesgo de aborto espontáneo.¹⁸

En el segundo grupo de análisis no se encontró relación del tratamiento con levotiroxina y el parto pretérmino. Esto fue distinto en los estudios hecho por

Maraka *et al.*,⁴ Nazarpour *et al.*⁷ y Wang *et al.*,¹⁵ donde sí se encontró una relación entre parto pretérmino como complicación del hipotiroidismo subclínico no tratado. Sin embargo, en el estudio hecho por Mora¹⁹ se encontraron resultados similares, las gestantes con hipotiroidismo subclínico estudiadas se dividieron en dos grupos (el primero con intervención y el segundo sin intervención). No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos, el 9% se hospitalizaron por amenaza de parto pretérmino. Por lo que mayores estudios son necesarios para clarificar el papel de la levotiroxina en el parto pretérmino.¹⁹

En el último grupo de análisis no se encontró relación del tratamiento con levotiroxina y abrupto placentae. En un estudio realizado por Foster WG,²⁰ hecho en 404 mujeres que tenían hipotiroidismo subclínico, se demostró que estas tenían tres veces más probabilidades de tener un embarazo complicado por desprendimiento de placenta que aquellas sin hipotiroidismo subclínico. Por lo que el tratamiento oportuno con levotiroxina podría ayudar a disminuir la probabilidad de tener abrupto placentae. No se encontró un beneficio del tratamiento médico y los estudios presentaron una certeza de evidencia baja.

Plausibilidad biológica

El incremento de hCG en 10,000U/L correspondería a un incremento medio de T4 libre de 0,6pmol/L. Esto afecta a todo el eje hormonal tiroideo obteniendo una disminución de TSH de 0,1mUI/L.²¹

Durante el embarazo, habitualmente, la producción de tiroxina (T4) puede aumentar para compensar el decremento de las concentraciones de tiroxina sérica libre;²² sin embargo, en las gestantes diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico, los niveles de T4, se mantienen en rangos normales pero a expensas de una elevación de la TSH, incluso el estímulo producido por la sub unidad α de la hCG, influye para equilibrar la producción de T4, dejando de lado probablemente funciones propias de esta hormona hCG, y debido a que es esencial para mantener la gestación, se suele encontrar una alta incidencia de infertilidad y anovulación hipogonadotrópica, además de un incremento de la incidencia de abortos en esta patología.²³

Implicaciones y perspectivas prácticas

Desafortunadamente, el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas representa un desafío y aún suscita controversias. Debido a los cambios fisiológicos en la función tiroidea y el metabolismo de las hormonas tiroideas durante el embarazo, deben establecerse los rangos de referencia específicos por trimestre para la hormona estimulante del tiroides (TSH) y las hormonas tiroideas libres.

Cabe destacar que se han publicado varios ensayos nuevos desde el momento en que se publicaron las últimas guías y los próximos están en curso, lo que hace que el flujo de información sea bastante dinámico. Justamente, una revisión recientemente publicada: “controversias en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico en el embarazo”,⁷ mostró que se observaron beneficios terapéuticos en la disminución de las tasas de aborto espontáneo y parto prematuro cuando la intervención se realizó en el primer trimestre en mujeres con un nivel de TSH entre 2.5 y 10mU/l, principalmente con valores \geq a 4mU/l.

A la espera de los resultados de ensayos futuros, un médico debe ser consciente del hecho de que, en escenarios clínicos difíciles, la implementación de dosis bajas de L-T4 a 25-50 μ g diarios probablemente no sea dañina y puede ser beneficiosa,^{24,25} pero altos niveles de T4 libre pueden tener un impacto negativo en el resultado del embarazo y el coeficiente intelectual y el comportamiento de los niños. Ello se debe a que, el tratamiento con levotiroxina introducido en el primer trimestre puede prevenir la pérdida del embarazo, pero puede aumentar la tasa de algunas complicaciones del embarazo, como parto prematuro, diabetes gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia. Por lo tanto, aun las decisiones por parte del profesional de la salud deben ser individualizadas.

Futuros estudios deben abordar diversas áreas como: Se necesitan rangos de referencia de los niveles de TSH y T4 libre derivados de la población específicos del embarazo para cada trimestre para evitar un diagnóstico falso positivo y un tratamiento innecesario.

Limitaciones

Los resultados del presente estudio deben ser evaluados tomando en cuenta el nivel de certeza encontrado que fue muy bajo y la heterogeneidad, que fue muy elevada para el grupo cuyo desenlace fue parto pretérmino; pero con alta homogeneidad para aborto espontáneo. Sin embargo, se incluyeron los resultados de más de 7000 pacientes, todos los estudios se dieron en ambiente hospitalario con grupo control, teniendo como seguimiento los controles prenatales de las pacientes. Para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico todos los estudios utilizaron como valor de corte de TSH \geq 2,5mUI/L, con valores de T4 en rangos normales.

El tratamiento médico del hipotiroidismo subclínico durante la gestación puede tener un efecto beneficioso para reducir los casos de aborto espontáneo.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma por proporcionarnos asesoramiento relevante para completar este trabajo.

Contribuciones de los autores

Abuhadba-Cayao KA, Talavera JE, Vera-Ponce VJ y De La Cruz-Vargas JA contribuyeron de forma relevante a la concepción, diseño, análisis e interpretación de los datos. Abuhadba-Cayao KA, Vera-Ponce VJ y De La Cruz-Vargas JA contribuyeron de forma relevante a la metodología del artículo. Abuhadba-Cayao KA y Talavera JE elaboraron el primer borrador del manuscrito. Todos los autores revisaron la totalidad del manuscrito y aprobaron la versión final.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- García YJ, Bravo YM, Díaz OM, Caraballo DL, Cánovas LPL, Blanco DIG. Caracterización de pacientes con patologías tiroideas intervenidos quirúrgicamente. *Rev Finlay*. 2018; 8 (4): 258-66.
- García-Mayor RV, Ríos M, Galofré JC. Epidemiología de las enfermedades de la glándula tiroidea en Galicia. *Rev Med*. 2006; 50 (1): 11-6.
- Hernández-Cassis C, Vogel CK, McKenzie JM, Cure CC, López-Jaramillo P, Lastra G. A propósito del consenso para el manejo de las disfunciones tiroideas mínimas. *Salud Uninorte*. 2007; 23 (2): 326-31.
- Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Ospina NMS, *et al*. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017 Jan; 356: i6865.
- Quesada MY, Rodríguez-Fernández L, Cruz-Hernández J, Tristán ST, Quesada MAY. Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. *Rev Cuba Endocrinol*. 2009; 20 (2): 51-7.
- Korevaar TIM, Medici M, Rijke YB, Visser W, Keizer-Schrama SMPFM, Jaddoe VWV, *et al*. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep; 98 (9): 3678-86.
- Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, *et al*. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar; 103 (3): 926-35.
- Maraka S, Ospina NMS, O'Keefe DT, Ycaza AEE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, *et al*. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016 Abr; 26 (4): 580-90.
- Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Mar; 131 (3): 266-75.
- Ledo MV, Cruz ERB, Díaz JO. Revisión sistemática. *Educ Médica Super [Internet]*. 2014 Nov; [citado 2021 Jun 22]; 29 (1). Disponible en: <http://www.ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/476>
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clín (Barc)*. 2010; 135 (11): 507-11.
- Gierisch JM, Beadles C, Shapiro A, McDuffie JR, Cunningham N, Bradford D, *et al*. Health disparities in quality indicators of healthcare among adults with mental illness [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2014; [acceso en 2021 Jun 22]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299080/>
- Lo CKL, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Abr; 14 (1): 45.
- Mustafa RA, Santesso N, Brozek J, Akl EA, Walter SD, Norman G, *et al*. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul; 66 (7): 736-42.e5.
- Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2012 Mar; 35 (3): 322-5.
- Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013 Ago; 100 (5): 1326-31.
- Sharmeen M, Shamsunnahar PA, Laita TR, Chowdhury SB. Overt and subclinical hypothyroidism among Bangladeshi pregnant women and its effect on the fetomaternal outcome. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2014 Ago; 40 (2): 52-7.
- Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, *et al*. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 May; 25 (3): 344-61.
- Mora Quispe JL. Resultado materno fetal del manejo en hipotiroidismo subclínico durante el embarazo en el HMIGU [tesis] [Internet]. Jordan: Universidad Mayor de San Simón (UMSS); 2018; [acceso en 2021 Jun 23]. Disponible en: <http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/10407>
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, *et al*. Subclinical hypothyroidism increased the risk of placental abruption and poor neonatal outcomes. *BMJ Evid-Based Med*. 2005; [citado 2021 Jun 22]; 10 (5): 153. Disponible en: <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/10/5/153.full.pdf>

21. Glinoeer D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free α and β subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 1993 Dec; 16 (11): 881-8. 7.
22. Vivas CA, Cárdenas JS, Cardozo SM, Carvajal-Canizales K, Cifuentes JC. Hipotiroidismo y riesgo de aborto. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009; 60 (2): 179-86.
23. Tabares GG, Camacho RA, González L. Enfermedad tiroidea y embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 1991 Abr/Jun; 42 (2): 125-31.
24. Luis DA, Abad L, Aller R, González-Sagrado M, Dueñas A. Intoxicación con levotiroxina: manifestaciones clínicas y manejo terapéutico. *An Med Interna (Madrid)*. 2004; 24 (1): 39-41.
25. Paredes JS, Paz CS. Uso de fármacos durante el embarazo. *Horiz Med*. 2018; 18 (2): 71-9.

Recibido el 23 de Julio de 2021

Versión final presentada el 24 de Diciembre de 2021

Aprobado el 14 de Marzo de 2022