



**Universidad de Concepción
Facultad Farmacia**

NIVELES SÉRICOS DE TSH DURANTE EL EMBARAZO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

POR SIMONA FERNANDA MOLINA VALDEBENITO

Tesis presentada a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción
para optar al título profesional de Bioquímico

Profesor guía: Dr. Enrique Guzmán Gutiérrez
Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología
Facultad de Farmacia
Universidad de Concepción

Enero 2022
Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mis docentes que me formaron académicamente y en especial a mi profesor guía Enrique Guzmán G, que paso, a paso, con paciencia, apoyo y enseñanzas me encamino para terminar este proceso.

También, agradecer toda mi trayectoria en la Universidad, a los primeros años de inexperiencia, motivación y risas y a los últimos años desafiantes y agotadores, pero, enriquecedores. A mis amigos y vínculos que forme en el camino y han sido un gran apoyo desde el comienzo y a todos los momentos dedicados al esfuerzo y perseverancia de seguir y así también a los que fueron difíciles, angustiantes y frustrantes, que me permitieron aprender que, si te lo propones se pueden lograr tus metas.

Dedico mi TESIS especialmente a mi Madre, que ha sido mi apoyo fundamental en este recorrido y siempre me ha motivado a “Soñar en Grande y ser Feliz”. A mi Padre, que sabe de lo que soy capaz y nunca dudó, de que lo lograría, a mis Hermanos que me motivan a ir por mas experiencias y a todas las personas que han sido parte de este pequeño, pero, GRAN paso de mi vida.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	5
1 RESUMEN	6
2 INTRODUCCIÓN	7
2.1 PREECLAMPSIA (PE)	10
2.1-1 Definición, prevalencia y diagnóstico	10
2.1-2 Fisiopatología, clasificación y complicaciones	12
2.2 FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA	17
2.3 HORMONA TIROESTIMULANTE (TSH)	22
2.3-1 TSH e hipotiroidismo	22
2.3-2 TSH y embarazo	24
3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	27
4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
5 HIPÓTESIS	27
6 OBJETIVO GENERAL	27
7 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
8 METODOLOGÍA	28
8.1 Protocolo de búsqueda	28
8.2 Criterios de elegibilidad	29
8.3 Cribado y selección de estudios	30

8.4 Extracción de datos	32
8.5 Análisis de datos	32
8.6 Cálculo de Odd Ratio (OR)	33
8.7 Cálculo de heterogeneidad	33
8.8 Sesgo de publicación	33
8.9 Evaluación de calidad metodológica	33
9 RESULTADOS	35
9.1 Síntesis Cualitativa	35
9.2 Síntesis Cuantitativa	37
9.3 Evaluación de calidad metodológica	39
10 DISCUSIÓN	42
10.1 Características de los estudios	42
10.2 Riesgo a desarrollar PE por TSH mayor a 3 mUI/L	43
10.3 Sesgo de las publicaciones encontradas	45
11 CONCLUSIONES Y PROYECCIONES	47
12 REFERENCIAS	48
13 ANEXOS	55

ÍNDICE DE TABLAS

2.1 Principales diferencias entre PE de inicio temprano y PE de inicio tardío	
.....	pág. 16
2.2 Factores de riesgo de PE, clasificados en categorías de alto, moderado o bajo riesgo	
.....	pág. 18
2.3 Odds Ratios calculados a diferentes factores de riesgo establecidos por ACOG	
.....	pág. 21
2.4 Recomendaciones de intervalos de referencias específicos de TSH (mIU/L), para cada trimestre, acordados por la asociación americana de tiroides...	
	pág. 25
8.5 Combinaciones de búsqueda a utilizar en plataforma PubMed y Web of Science. (WOS)	
.....	pág. 28
8.6 Criterios de inclusión	
.....	pág. 29
8.7 Criterios de exclusión	
.....	pág. 29
8.8 Listado de datos a extraer de cada estudio seleccionado por separado.....	
	pág.32
9.9 Evaluación mediante escala New Castle Ottawa por puntuación de estrellas en cada una de las 3 categorías, selección comparabilidad y exposición/desenlace.....	
	pág. 40

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1: Flujograma de protocolo de búsqueda, cribado y selección de los estudios.....**pág. 31**

Figura 2: Cálculo de Odd Ratio Global (OR)
.....**pág. 38**

Figura 3: Interpretación de Sesgo
.....**pág. 39**

Figura 4. Representatividad en porcentajes del conjunto de estudios en cada una de las categorías; selección comparabilidad y exposición/desenlace.
.....**pág. 41**

1. RESUMEN

Una de las principales causales de muerte materna durante la gestación se debe a los trastornos hipertensivos, destaca la preeclampsia (PE), caracterizada por hipertensión gestacional y proteinuria. Es una patología de carácter grave que puede provocar la muerte tanto del feto como de la madre.

Diversos estudios enfocados en la preeclampsia se han enfocado en determinar los potenciales factores de riesgo que podrían llevar a la mujer gestante a desarrollar esta patología. El estado tiroideo materno influye en los resultados gestacionales pero la información sobre esta relación en la gestación es limitada.

Objetivo: Analizar el riesgo de niveles de TSH mayores a 3 mUI/L durante el embarazo en el desarrollo de preeclampsia mediante una revisión sistemática.

Metodología: A través de un flujograma de búsqueda en PubMed y Web of Science (WOS) se seleccionaron 25 estudios para su análisis cualitativo y 14 estudios para metaanálisis a través del software Review Manager 5,4.

Resultados: Niveles séricos de TSH sobre 3.0 mUI/L, se asociaron con desarrollo de preeclampsia, OR de 3.98; IC 95% [3,21, 4,95].

Conclusión: Se presentó en esta revisión evidencia significativa sobre el riesgo que conlleva el hipotiroidismo como factor de riesgo de preeclampsia, pero aun así falta evidencia y desarrollo de más estudios que se enfoquen en específico en esta asociación de riesgo.

2. INTRODUCCIÓN

Las cifras de mortalidad materna en los últimos años son inaceptablemente elevadas, considerando que la mayoría de las muertes podrían ser evitadas (World Health Organization. 2014). Las mujeres mueren como resultado de complicaciones como: sangrado severo, infecciones posteriores al parto, presión arterial alta y abortos. La mayoría de estas complicaciones que representan casi el 75% de las muertes se desarrollan durante el embarazo y la mayoría son prevenibles o tratables (Say L, et al. 2014). En el año 2017, la organización mundial de la salud (OMS) y otras instituciones comunicaron que alrededor de 295 000 mujeres murieron durante, después del embarazo y el parto. En el mismo contexto África subsahariana y Asia meridional representaron aproximadamente el 86% (254.000) de las muertes maternas mundiales estimadas en 2017. Mientras que América Latina y El Caribe en el año 2016, presentó una razón de mortalidad materna (RMM) de 60.8 por 100.000 nacidos vivos (World Health Organization. 2019). Principalmente este problema se focaliza en países con bajos y medianos ingresos (United Nations, 2009).

Un estudio publicado en el año 2006, en que se determinaron las principales causales de muerte materna, concluyó que las hemorragias y los trastornos hipertensivos son las principales causales de muerte en países en desarrollo (Khan K S, et al. 2006). Es más, según las últimas estimaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en la actualidad se sigue catalogando a los trastornos hipertensivos del embarazo como una de las

principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo (ACOG, practice bulletin. 2020).

Este tipo de desórdenes hipertensivos tiene una prevalencia de alrededor de un 10 % de las embarazadas a nivel mundial (Shah A, et al. 2009). De hecho, en América Latina y el Caribe, son responsables de casi el 26% de las muertes maternas, mientras que en África y Asia contribuyen al 9% de las muertes (Khan K S, et al. 2006).

En Chile, se realizó un estudio de vigilancia epidemiológica de la mortalidad materna entre los años 2000 a 2004 y se obtuvo como resultado que las primeras 5 causales de muerte materna fueron: síndrome hipertensivo del embarazo con un 25%, enfermedades maternas concurrentes con un 20,2%, aborto con un 12,0%, embolia obstétrica con un 5,3% y sepsis puerperal con un 4,8% (Donoso E, 2006).

Dentro de la categoría de síndromes hipertensivos que ocurren durante el embarazo, se destaca especialmente la preeclampsia (PE), la cual es considerada una enfermedad de carácter grave dentro del conjunto de patologías que pueden producirse durante el embarazo, debido al gran impacto negativo que puede generar en la salud materna y neonatal (Ramos J, et al. 2017). En particular, es una de las complicaciones más peligrosas del embarazo, ya que esta enfermedad puede generar desprendimiento de placenta y provocar parto prematuro o la pérdida del embarazo. Además, puede progresar rápidamente a complicaciones graves si no es detectada a tiempo y tratada como corresponde y pasar de PE a eclampsia generando convulsiones en la mujer. (Pauli J M, et al. 2015). Si bien la causa de la PE aún no está definida del todo, los estudios clínicos y patológicos sugieren que la placenta es fundamental en la

patogenia de este síndrome (Rana S, et al. 2019). Particularmente, la PE complica entre 2 al 8% de los embarazos a nivel mundial (Steeegers E A, et al. 2010).

Diversas investigaciones sugieren que la PE, podría ser una complicación derivada de mujeres que presentaron hipotiroidismo en la gestación (Lintula A, et al. 2020). Esta evidencia se respalda de estudios que concuerdan en que mujeres que han sufrido trastornos de la tiroides, particularmente, hipotiroidismo han tenido un mayor riesgo de PE, en un embarazo en curso (Krassas G, et al. 2015).

Sin embargo, aún no existe un acuerdo científico en torno a esta relación y en base a esta controversia, surge como desafío lograr determinar si existe una relación directa entre elevados niveles de TSH y el desarrollo de preeclampsia en pacientes embarazadas. Con esta información nos planteamos como hipótesis investigativa: “niveles altos de TSH sérica en mujeres embarazadas son un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo”.

2.1 PREECLAMPSIA

2.1-1 Definición, prevalencia y diagnóstico

La preeclampsia (PE) se define como un síndrome específico del embarazo, que se determina por la aparición de hipertensión gestacional (incremento de la presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y / o presión diastólica de ≥ 90 mm Hg) acompañada por proteinuria significativa de $\geq 0,3$ g en 24 horas, habitualmente ocurre después de las 20 semanas de gestación, durante el parto, o en las primeras 48 horas del puerperio (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. 2000).

La OMS, establece que la prevalencia de PE, oscila entre el 2 y 10% total de los embarazos a nivel mundial, (WHO, 2005) y se estima que la incidencia es siete veces mayor en los países en vías de desarrollo, que en los países desarrollados (Thiam M, et al. 2003). De acuerdo con las estadísticas presentadas en la revista latinoamericana de hipertensión la PE en países desarrollados es poco común, afectando alrededor de 1 de cada 2.000 partos, mientras que, en los países en vías de desarrollo, esta cifra varía desde 1 en 100 a 1 en 1.700 (Mora J L, 2007).

Así es como, estas cifras constituyen un problema de salud pública mundial, debido a que entre los trastornos hipertensivos que complican el embarazo, la PE sobresale por su impacto en la salud tanto de la madre como del feto (Vargas H, et al. 2012). Pues tiende a ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tanto maternas como perinatales en el mundo (OMS, 2002).

Según la bibliografía en Asia y África, casi una décima parte de las defunciones maternas están relacionadas con trastornos hipertensivos como la PE, mientras que, en América Latina, una cuarta parte de las defunciones maternas se relacionan con esta patología (Khan K S, et al. 2006).

Del mismo modo, en Chile, los trastornos hipertensivos siguen siendo una de las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo y considerados de igual manera, como principales causantes de mortalidad materna y perinatal, esta última debido a que la hipertensión arterial se relaciona estrechamente con, restricción de crecimiento intrauterino, prematuridad y bajo peso al nacer (MINSAL, guía perinatal. 2015). Durante el año 2009 ingresaron 200.738 mujeres a control prenatal del sistema público de salud, y un porcentaje de 40.3%, fue derivado a alto riesgo obstétrico (ARO). Dentro de las cuales un 6,0% entro por diagnóstico de preeclampsia (MINSAL, DEIS.2010).

Los criterios típicos principales para el diagnóstico de preeclampsia son; comienzo de un episodio de hipertensión después de las 20 semanas de gestación en una mujer con presión previamente normal. La hipertensión se diagnostica con una presión arterial sistólica de ≥ 140 mm Hg y / o una presión arterial diastólica de ≥ 90 mm Hg medida dos veces con al menos 6 horas de diferencia, más proteinuria que se diagnostica cuando se presenta proteína en la orina de $\geq 0,3$ g de proteína en orina de 24 h, o una relación proteína / creatinina de $\geq 0,3$, además, frente a una mujer con sospecha de un cuadro hipertensivo, se debe realizar una anamnesis y examen físico y bioquímico acucioso (ACOG; practice bulletin 33. 2002).

En los últimos tiempos, la definición exclusiva de preeclampsia utilizando los dos criterios anteriores se ha ampliado y especialmente en ausencia de

proteinuria se han incluido otros criterios, como niveles elevados de creatinina sérica (que indican insuficiencia renal), niveles elevados de transaminasas hepáticas en sangre, trombocitopenia y / o edema pulmonar o alteraciones visuales y cerebrales (ACOG, 2013).

Diversas investigaciones han definido que además de presentarse estos parámetros clínicos, las mujeres gestantes también pueden cursar con una serie de signos y/o síntomas que se han identificado tales como: cefalea, visión borrosa, acúfenos, fosfenos, dolor epigástrico en el cuadrante superior derecho, náuseas y/o vómitos (Egan L A, et al. 2007). Hay ocasiones particulares en que también se puede presentar con cuadros de insuficiencia renal, hemólisis, recuento plaquetario reducido y/o activación plaquetaria aumentada, es por ellos que, tanto los parámetros físicos como clínicos son importantes ante cualquier sospecha para la búsqueda exhaustiva de la enfermedad, ya que, en muchas ocasiones la mujer a la cual se le está realizando el control no siempre manifiesta la sintomatología (Nwanodi OB, et al. 2016).

2.1-2 Fisiopatología, clasificación y complicaciones

Respecto a la etiología de la enfermedad de la PE, está, está lejos de ser identificada y permanecen aún varias facetas sin ser explicadas, sin embargo, aun así, a lo largo de los años, se han desarrollado varias hipótesis para explicar la interacción alterada entre la placenta (reducción de la perfusión uteroplacentaria por defecto en la implantación) y la madre, lo que conduce a los síntomas clínicos de la PE. (Pacheco José. 2006). Se postula que la cadena de eventos que conlleva a las mujeres a presentar esta patología podría ser

explicado en un modelo teórico de dos etapas proporcionando una explicación a los eventos que ocurren en este trastorno (Dekker GA, et al. 1998).

La primera etapa corresponde a una invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales uterinas que conlleva a isquemia placentaria absoluta o relativa. Esta etapa también conocida como, injuria placentaria, cursa durante las 20 primeras semanas de gestación, específicamente en este proceso se produce una invasión defectuosa del trofoblasto extravellositario lo que conlleva a una transformación reducida de arterias espirales uterinas y de esta manera, el lecho vascular placentario no se transforma en territorio de baja resistencia, permaneciendo en un territorio de alta resistencia al flujo sanguíneo. Lo que finalmente se traduce en un estado de isquemia local, lo que determina hipoxia. (Huppertz B, et al. 2018).

La segunda etapa conocida como disfunción endotelial e inflamación sistémica, se caracteriza por ser sintomática y en esta, el proceso específico corresponde al aumento de agentes vasopresores y agregantes plaquetarios (endotelina 1 y tromboxano A2) y a su vez una disminución de agentes vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios (óxido nítrico y prostaglandina 2), este desbalance determinan un estado de vasoconstricción provocando un aumento de la resistencia vascular periférica y así un aumento de la presión arterial provocando de esta manera la disfunción del endotelio materno (Gómez C, et al. 2014). El conjunto de estas dos etapas en cadena se traduce finalmente en las manifestaciones clínicas de la enfermedad propiamente tal.

A pesar de muchas inversiones en investigaciones científicas y clínicas en la constante búsqueda histórica de la etiología de la PE, aún una gran variedad de aspectos no son del todo claros: ¿cómo o cuándo se desarrolla la PE?

¿dónde están los principales tejidos que contribuyen a los cambios en los factores? ¿qué tejidos se ven afectados principalmente?

Es así como algo tan relativo puede definir la gravedad de los síntomas, el momento de aparición del síndrome, la progresión de la PE y la afectación del feto. Por lo tanto, varios estudios se han enfocado en antiguas investigaciones como en las recientes para sugerir clasificar la PE, en dos entidades; PE de inicio temprano (parto antes de las 34 semanas de gestación) y PE de inicio tardío (parto después de 34 semanas de gestación) (Huppertz B, et al. 2018). A la luz de la nueva clasificación de PE, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP), señaló que las distinciones entre inicio temprano y tardío sólo son útiles para fines de investigación (Tranquilli A L, et al. 2014).

A pesar de esto, la subdivisión de la preeclampsia en un subtipo de aparición temprana y tardía se justifica no solo por las diferentes edades gestacionales. Además, otras características diferentes justifican esta separación (Raymond D, et al. 2011). Es por esto que, a pesar de ambas clasificaciones coincidir en algunas características de su posible etiología estas, deben tratarse como entidades distintas desde un punto de vista clínico y pronóstico.

El tipo de PE de inicio temprano sólo ocurre en el 5% al 20% de todos los casos de PE y termina en el parto del bebé antes de las 34 semanas de gestación es por esto que se denomina como preeclampsia de inicio temprano. En contraste con el tipo de preeclampsia de inicio tardío, que comprende más del 80% y hasta el 95% de todos los casos de preeclampsia en todo el mundo (Lacunza Paredes, et al. 2014). Ambos subtipos, tanto la preeclampsia de inicio

temprano y tardío, comparten las características y los síntomas maternos de la preeclampsia, mientras que en la rutina clínica hay características adicionales que ocurren principalmente en el tipo de inicio temprano en contraste con la de inicio tardío. Esta última en la mayoría de los casos, al analizar las trayectorias de crecimiento de los fetos, en su mayoría muestran curvas de crecimiento normales y no muestran ningún signo de restricción del crecimiento (Chappell L C, et al. 2008).

En cambio, la PE de inicio temprano clínicamente, es el subtipo más importante de preeclampsia, ya que está asociado con la mayoría de las morbilidades y mortalidad de la madre y el niño (Lisonkova S, et al. 2013). Existe un riesgo aproximado de muerte perinatal que es diez veces mayor en aquellas madres que presentaron la enfermedad de inicio temprano en comparación con aquellas madres que no desarrollaron preeclampsia (Weitzner O, et al. 2020).

La Tabla 1, muestra la comparación entre ambas entidades. Hay casos en que la PE de inicio temprano, se presenta con un gran deterioro de la placenta y, por lo tanto, altamente asociado con la restricción del crecimiento intrauterino y manifestación clínica materna grave (Mula R, et al. 2019). Además, hay una mayor asociación con eclampsia, síndrome de HELLP, falla multisistémica y fetos pequeños para edad gestacional, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad materno fetal. A diferencia, los casos de la preeclampsia de inicio tardío donde los cuadros cursados, suelen ser menos graves, sin llegar a presentar complicaciones severas en la mayoría de las ocasiones (Kenneth L, et al. 2010).

Tabla 1. Principales diferencias entre PE de inicio temprano y PE de inicio tardío.

	Preeclampsia inicio temprano	Preeclampsia inicio tardío
Posibles complicaciones a desarrollar	Eclampsia y síndrome HELLP	No desarrolla
Crecimiento fetal	Asociado a RCIU	Adecuados o grandes para edad gestacional
Signos de hipoxia placentaria	Muy frecuente	Poco frecuente
Prevalencia	5 a 20 % de los casos	75 a 80% de los casos
Morbilidad y mortalidad maternas	Más frecuente	Menos frecuente
Morbilidad y mortalidad fetal	Más frecuente	Menos frecuente

HELLP: síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

Fuentes: Kenneth L, et al. 2010; Mula R, et al. 2019; Lacunza P, et al. 2014; Chappell LC, et al. 2008.

Aun así, ambos subtipos de preeclampsia no desarrollan diferencias en la hipertensión y la proteinuria, características que definen directamente la preeclampsia.

También en ocasiones esta enfermedad si no es diagnosticada y tratada a tiempo puede traer complicaciones más severas, como presentar edema o lesión en otros órganos tales como el riñón, hígado y/o corazón, (Fescina R, et al. 2012) esta condición puede caracterizar a la PE como una enfermedad multisistémica. En este caso, su expresión máxima recibe el nombre de Síndrome de HELLP que consiste en; hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia (Duley L, et al. 2009). Un estudio realizado en el año 2005, indica que el 10% de los embarazos complicados con preeclampsia severa o eclampsia son afectados por este síndrome (Parra R P, et al. 2005).

Sumado a esta grave complicación la guía clínica del Minsal en Chile del 2015, establece las principales complicaciones asociadas al embarazo cursado con preeclampsia. Dentro de los riesgos maternos encontramos: desprendimiento prematuro de placenta; insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo; insuficiencia renal; daño hepatocelular (HELLP y hematoma subcapsular); Coagulación intravascular diseminada; Accidente vascular encefálico; Eclampsia y Muerte. Mientras que los riesgos fetales se asocian principalmente a: Prematurez, Retraso de crecimiento intrauterino, muerte fetal en útero y muerte neonatal (MINSAL, guía perinatal. 2015).

2.2 FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA

Si bien, diversos estudios se han enfocado en la búsqueda de las posibles causales involucrados en PE, su etiología a la fecha sigue siendo de carácter desconocido para la comunidad científica. Sin embargo, la búsqueda en dilucidar la etiología de la PE, ha ido siendo desplazada por las investigaciones recientes que se enfocan en el diagnóstico precoz de esta patología (Emonts P, et al. 2008).

Desde el punto de vista epidemiológico, la identificación de posibles factores potenciales de riesgo en el control prenatal de las pacientes permite orientar el desarrollo del embarazo de manera íntegra, y así poder disminuir y/o tratar los posibles desencadenantes que más adelante predispongan a desarrollar esta enfermedad. (Gonzales C A, et al. 2014)

En la tabla 2, se presentan los factores de riesgo que se pueden obtener desde el historial médico de las pacientes embarazadas. Establecidos por la ACOG, según las últimas revisiones analizadas. Además, esta asociación, los

clasifica en categorías de riesgo alto, moderado o bajo, dependiendo del riesgo que pueden generar a la mujer gestante a desarrollar PE (ACOG, practice bulletin 202. 2019).

Tabla 2. Factores de riesgo de PE, clasificados en categorías de alto, moderado o bajo riesgo.

Alto	Moderado	Bajo
• PE en embarazo previo • Gestación múltiple • Hipertensión crónica • Diabetes tipo 1 o 2 • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome antifosfolípido • Enfermedad renal crónica • Nueva pareja sexual	• Nuliparidad • Obesidad • Historia familiar (madre o hermana) • Raza afroamericana • Edad > 35 años • Intervalo intergenésico > 10 años • Gen angiotensinógeno T235 • Apnea obstructiva del sueño	• Parto prematuro sin complicaciones

Fuente: ACOG, Practice Bulletin No. 202. 2019

Es así, como las mujeres gestantes que tienden a presentar un elevado riesgo a desarrollar PE. Generalmente presentan uno o más factores de categoría de alto riesgo, estos por sí solos pueden aumentar la tasa de incidencia

de PE, en aproximadamente un 8% o inclusive aún más en mujeres que presenten combinaciones de estos. También los clínicos pueden utilizar una combinación de múltiples factores de riesgos de categoría moderada para identificar a mujeres con un riesgo elevado de PE (Guevara R, et al. 2019). Mientras que aquellos factores clasificados en riesgo moderado se asocian de forma independiente con un riesgo moderado a desarrollar PE, algunos de forma más constante que otros (Guevara R, et al. 2019).

El criterio de agrupación para los potenciales factores de riesgo utilizado por ACOG, se asemeja bastante a los criterios de clasificación utilizados por el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) en Estados Unidos. Asociación que cuenta con un método establecido similar para determinar si las mujeres embarazadas son de alto riesgo para el desarrollo de preeclampsia (Tan M Y, 2018).

En Chile la Guía Perinatal, publicada en el año 2015 en nuestro país, reconoce de igual manera los mismos factores de riesgo identificados y comunicados por la ACOG. Considerando en ese periodo, el síndrome antifosfolípido la insuficiencia renal y el antecedente de preeclampsia severa en embarazo anterior como los más relevantes en el país (MINSAL, guía perinatal. 2015)

Todos estos antecedentes, sobre los factores de riesgo hasta la actualidad, han sido respaldados a través de los años con una variedad de estudios que se han encargado de calcular los odds ratios (OR) de algunos factores de riesgo. Estos datos se representan en la tabla 3. Estos estudios han permitido comprobar a través de valores y datos estadísticos, si realmente existe una relación significativamente riesgosa de causa consecuencia.

Tal como se muestra en un estudio analítico, observacional y retrospectivo de casos y controles, donde se evaluaron a 64 pacientes con PE. De este análisis se pudo concluir que la edad materna de 35 o más años en comparación a otras edades, constituyó un factor de riesgo significativo para PE con valores de (OR= 4,27; IC-95 %= 1,37-15,74; p= 0,0049), así como también lo fueron el sobrepeso materno al inicio del embarazo (OR= 2,61; IC-95 %= 1,13-6,09; p= 0,0138), y la nuliparidad (OR= 3,35; IC95 %= 1,46-7,81; p= 0,0016).

Además, dentro de la misma investigación se analizaron los antecedentes familiares, donde se presentó evidencia significativa de que si la madre (OR= 7,35; p= 0,0007) o hermana (OR= 5,69; p= 0,0042) cursaron con PE, en algún embarazo, este antecedente también constituye un riesgo significativo para las pacientes (Duckitt K, et al. 2005).

Además, otro estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles, efectuado en la región de Huánuco, Perú, analizó a pacientes preeclámplicas como grupo estudio y se obtuvieron resultados significativos con un intervalo de confianza de 95% como medidas de asociación. El análisis determinó como factores de riesgo significativos: embarazo con un nuevo compañero sexual (OR= 7.149; IC95%= 3.207-15.94); embarazo gemelar (OR= 9.567; IC95%= 1.195-76.59) y antecedentes de preeclampsia (OR= 13.27; IC95%= 3.076-176.1) (Checya-Segura J, 2019). Coincidiendo así estos resultados de interpretación de riesgos, con un estudio de 415 mujeres taiwanesas con PE, como grupo estudio (Lee C J, et al. 2000).

La evidencia de otro estudio realizado en el año 2012 documenta que las pacientes que cursan con apnea obstructiva del sueño tienen 1,6 riesgo de

desarrollar preeclampsia en comparación con los controles (OR= 1.6; IC 95%= 1.28-2.40) (Chen Y H, et al. 2012).

Tabla 3. Odds Ratios calculados a diferentes factores de riesgo establecidos por ACOG.

Factores de riesgo	OR	IC 95%
Edad materna	4.27	1.3-15.7
Sobrepeso	2.61	1.1-6.0
Nuliparidad	3.35	1.4-7.8
Madre con PE	7.35	-
Hermana con PE	5.69	-
Antecedente PE previa	13.27	3.1-17.6
Nuevo compañero sexual	7.149	3.2-15.9
Gemelar	9.567	1.2-76.5
Apnea obstructiva del sueño	1.6	1.28-2.4

(-) Corresponde a dato no entregado en la investigación.

OR=Odd ratio, IC= Intervalo de confianza

Fuentes: Duckitt, K, et al. 2005; Lee C J, et al. 2000; Chen Y H, et al. 2012; Männistö T, et al. 2013.

La mayoría de los factores de riesgo para PE, no son modificables, por lo que se requiere una esmerada atención prenatal que garantice el diagnóstico precoz y el manejo oportuno de esta enfermedad.

De manera interesante, entre los años 2002 a 2008, en este estudio de cohorte, se obtuvo como resultado que el hipotiroidismo durante la gestación se asoció con un aumento en las probabilidades al riesgo de desarrollar PE (OR = 1,47, IC del 99% = 1,20-1,81), y PE superpuesta (con hipertensión previa al embarazo) (OR = 2,25, IC del 99% = 1,53-3,29) (Männistö T, et al. 2013). Este tipo de resultados abre paso a las futuras investigaciones, a considerar y estudiar

si, altos niveles de TSH en mujeres embarazadas son un posible potencial factor de riesgo para PE.

2.3 HORMONA TIROESTIMULANTE (TSH)

2.3-1 TSH e hipotiroidismo

La Hormona estimulante de la Tiroides, TSH es una glicoproteína producida por la pituitaria anterior, el cual estructuralmente corresponde a un heterodímero con una subunidad α (α CGA) y una subunidad β (TSH β) (Ván Lazcano, et al. 2020).

Se asemeja en estructura a otras hormonas glicoproteicas que también son producidas por la pituitaria anterior, tales como, la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la gonadotropina coriónica humana (HCG). Específicamente, todas tienen la misma subunidad alfa, pero diferentes cadenas beta, que confieren especificidad biológica y funcional (Pirahanchi Y, et al. 2020).

La TSH es el principal regulador de las funcionalidades de la tiroides, una de ellas es regular el crecimiento en las células foliculares de la tiroides lo que incrementa la yodación de la tirosina y su acoplamiento para formar hormonas tiroideas (HT), pero la principal función corresponde a estimular la síntesis de las hormonas tiroideas (HT), 3,5,3'-triyodotironina (T3) y 3,5,3',5'-tetrayodotironina (T4) (Kuroda G, et al. 2020). De esto, alrededor de un 80% corresponde a T4 y sólo un 20% a T3, ambas hormonas se transportan unidas a proteínas, pero una

cantidad de T4 se encuentra libre en el plasma y es conocida como T4 libre (Santiago Peña, et al. 2020).

Las pruebas iniciales de elección para detectar cualquier anomalía tiroidea corresponden a una prueba de TSH y T4 libre. Estos parámetros determinan si la anomalía surge centralmente de la glándula tiroides (primaria), periféricamente de la pituitaria (secundaria) o del hipotálamo (terciario) (Shahid M A, et al. 2020).

Según la asociación americana de la tiroides (ATA), el hipotiroidismo se define como una condición clínica en la cual la glándula tiroides se encuentra en estado hipoactivo, produciendo una cantidad insuficiente de HT. Las personas hipotiroideas presentan bajos niveles de hormonas tiroideas en la sangre. Es por esto que, el diagnóstico de laboratorio de disfunción tiroidea se basa en la concentración sérica de TSH, siendo la prueba más importante, que refleja a su vez los niveles de tiroxina libre (T4) sintetizados. (Alexander E K. 2017). Cabe destacar que los valores de referencias durante las últimas dos décadas han sido modificados, donde el límite superior de referencia para la TSH ha disminuido constantemente de 10 mUI/L a aproximadamente un rango de entre 4.0 a 4.5 mUI/L. Mientras que los estudios actuales y avances en la tecnología han permitido sugerir que los valores de TSH como límite inferior están entre el rango de [0,1 a 0,4 mUI/L] (Mc Dermott M T, 2020).

2.3-2 TSH y embarazo

Durante el embarazo sano existen variaciones fisiológicas en las concentraciones de hormonas tiroideas. En el primer trimestre, la placenta comienza la secreción de la hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG) que puede unirse por similitud estructural directamente al receptor de TSH, generando un aumento transitorio de T4 libre que a la vez regula negativamente la concentración de TSH (Koehler V F, et al. 2019). Por otra parte, ocurre un incremento en la tiroglobulina causado por el aumento en la concentración de estrógenos, en beneficio de aumentar la síntesis de HT. Luego de este periodo, T4 disminuye entre 10 a 15% y TSH vuelve al rango normal (Moleti, et al., 2014).

Todo este proceso fisiológico del embarazo se ve alterado cuando la gestante desarrolla hipotiroidismo, el cual se caracteriza por presentar elevados niveles de TSH durante la gestación (Mosso L, et al. 2012). Por este motivo se ha considerado adaptar los valores referenciales de TSH en embarazadas a niveles mínimos más bajos que el clásico. Históricamente, el rango de referencia para la TSH sérica se derivaba del suero de personas sanas no gestantes. Como consecuencia antiguamente valores superiores a 4,0 mUI/L se consideraban anormales.

La guía clínica recientemente publicada por ATA, recomienda que en ausencia de valores de referencia locales los niveles séricos de TSH durante el embarazo deben definirse utilizando rangos de referencia basados en la población y el trimestre. Tal como se muestra en la tabla 4. (Alexander E K. 2017)

Tabla 4. Recomendaciones de intervalos de referencias específicos de TSH (mIU/L), para cada trimestre, acordados por la asociación americana de tiroides.

	TSH (mIU/L)
Primer trimestre	0.1–2.5
Segundo trimestre	0.2–3.0
Tercer trimestre	0.3–3.0

Fuente: Guidelines of the American Thyroid Association, (ATA).

También se ha descrito según estudios epidemiológicos que la alteración de los niveles de la hormona TSH, generan diversas y graves complicaciones en el embarazo que se asocian con complicaciones maternas, fetales y neonatales graves como abortos espontáneos, parto prematuro, preeclampsia, diabetes gestacional, cesárea, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y desprendimiento de placenta (Springer D, et al. 2017).

Es así que, investigaciones actuales centradas en mujeres embarazadas con hipotiroidismo han demostrado tener un mayor riesgo a desarrollar PE, en un embarazo en curso (Lintula A, et al. 2020).

Evidencia que coincide con un estudio de cohorte prospectivo y transversal donde, también se identifica que altos niveles de TSH en la madre durante el embarazo se relacionaron con el desarrollo de PE (Ashoor G, et al. 2010).

Sin embargo, a la actualidad es poca la evidencia registrada que pueda asociar realmente al hipotiroidismo en el embarazo como un antecedente de potencial factor de riesgo para PE. Es más, según lo reportado en una publicación del año 2017, si bien indica que diversos estudios si encontraron

asociación entre altos niveles de TSH y preeclampsia, esta asociación no fue estadísticamente significativa, para el riesgo de pérdida fetal, preeclampsia y eclampsia (Lee S. Y, et al. 2020). Además, una revisión actual indica que la mayoría de los estudios no encontraron asociación entre preeclampsia y trastornos hipertensivos o elevados niveles de TSH (Sullivan S A. 2019).

En resumen, diversas publicaciones, han relacionado altos niveles de TSH, durante el embarazo, con riesgo de PE. Sin embargo, aún no existe un acuerdo científico en torno a esta relación ni un consenso establecido presente en la literatura. Debido a esto el siguiente proyecto investigativo se propone a través de la presente revisión sistemática y meta-análisis evaluar si altos niveles de TSH, durante el embarazo se relacionan con un mayor riesgo de PE.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

A la actualidad no existe un consenso científico sobre si niveles de TSH sérica mayores a 3 mUI/L, se consideran un posible factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Niveles de TSH sérica mayores a 3 mUI/L en mujeres embarazadas podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo?

5. HIPÓTESIS

Niveles de TSH sérica mayores a 3 mUI/L en mujeres embarazadas son un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo.

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el riesgo de niveles de TSH mayores a 3 mUI/L durante el embarazo en el desarrollo de preeclampsia mediante una revisión sistemática.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar las publicaciones asociadas a la evaluación del riesgo de niveles de TSH mayores a 3 mUI/L durante el embarazo y el desarrollo de preeclampsia.
2. Determinar el riesgo global de los niveles de TSH mayores a 3 mUI/L durante el embarazo en el desarrollo de preeclampsia.
3. Evaluar el Sesgo de la búsqueda de información a partir de los datos obtenidos.

8. METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática y metaanálisis está basada en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) publicada en 2009 (Moher D, et al. 2009).

8.1 Protocolo de búsqueda.

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed y Web of Science. Los términos principales utilizados en la búsqueda fueron los siguientes: “TSH”, “PREECLAMPSIA”, “HYPOTHYROIDISM” y como operador booleano: AND. El uso de los términos de búsqueda fueron las siguientes combinaciones:

Tabla 5. Combinaciones de búsqueda utilizadas en plataforma Pub Med y Web of Science (WOS)

	Combinaciones de búsqueda
1.	TSH and preeclampsia
2.	Hypothyroidism and preeclampsia

8.2 Criterios de elegibilidad.

Posterior al protocolo de búsqueda los artículos encontrados se filtraron a través de su título y/o resumen, donde debían presentar dos o tres de los siguientes términos; TSH - HYPOTHYROIDISM o PREECLAMPSIA. Posteriormente los artículos filtrados se cribaron a través de texto completo en base a los criterios de elegibilidad, presentados en las tablas 6 y 7 como criterios de inclusión y exclusión respectivamente.

Tabla 6. Criterios de Inclusión.

Criterios de Inclusión.
Estudios en inglés o español o traducidos a alguno de ellos.
Estudios registrados hasta el año 2021.
Estudios que presenten en su título y/o resumen al menos dos o más de las siguientes palabras: TSH, HYPOTHYROIDISM y/o PREECLAMPSIA.
Estudios de cohorte y de caso – control.
Estudios que presenten grupos de mujeres diagnosticadas con preeclampsia y mujeres gestantes sanas sin diagnóstico de preeclampsia y que se haya medido los niveles de TSH séricos en ambos grupos.

Tabla 7. Criterios de exclusión

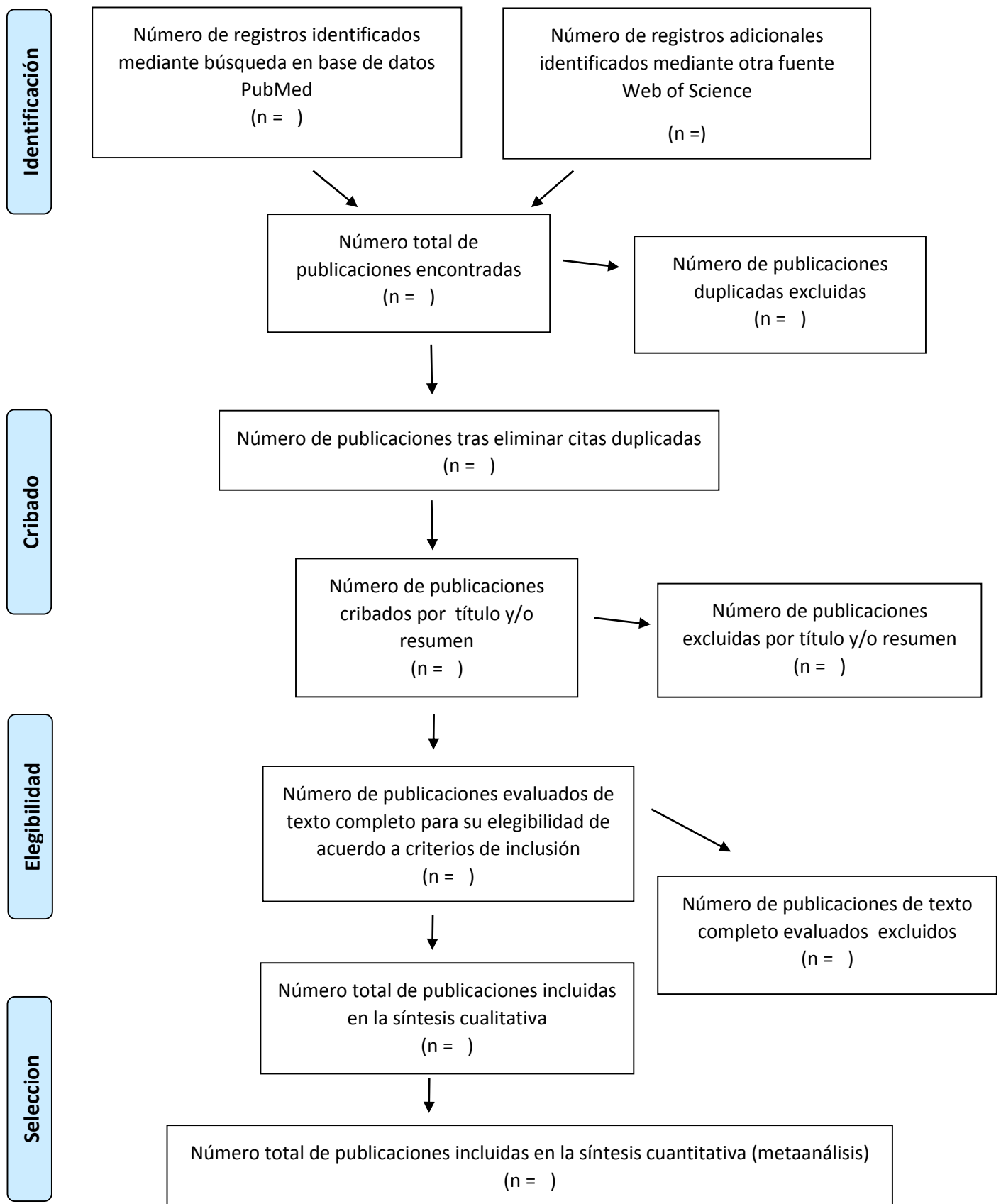
Criterios de exclusión
Estudios realizados con embarazadas con diagnóstico de preeclampsia, o que hayan presentado enfermedades hipertensivas previas al embarazo.
Estudios realizados con embarazadas que presenten diagnóstico de alguna patología tiroidea de origen autoinmune.
Estudios realizados en modelos animales
Estudios que presenten un solo caso a analizar.
Revisiones bibliográficas, sistemáticas y metanálisis

8.3 Cribado y selección de estudios.

La etapa de selección de estudios obtenida en los buscadores a través de las distintas combinaciones fue llevada a cabo por la estudiante Simona Molina Valdebenito y contó con un segundo revisor, Prof. Enrique Guzmán quienes participaron de la etapa de selección de estudios.

En primera instancia se eliminaron todos los duplicados al sobreponer los resultados encontrados en ambas bases de datos. Posteriormente se evaluaron todos los registros obtenidos. Mediante la lectura de título y resumen de cada artículo, se verificó si cumplieron con los requisitos de palabras mínimas clave a considerar, posteriormente con la lectura de texto completo se verificó si los estudios cumplían con los criterios de inclusión o si debían ser descartados a través de los criterios de exclusión, los criterios de exclusión se consideraron independientes entre sí (basta con que el estudio presente un solo criterio para ser descartado de la selección). Finalmente, de los estudios seleccionados se procedió a la extracción y análisis de los datos obtenidos.

Figura 1: Flujograma de protocolo de búsqueda, identificación, cribado, elegibilidad y selección de los estudios.



Fuente: The PRISMA Group, 2009 (Moher D, et al. 2009).

8.4 Extracción de Datos.

La extracción de datos se llevó a cabo por ambos revisores en conjunto. Se evaluaron los estudios seleccionados en su totalidad y de cada estudio se extrajo la siguiente información:

Tabla 8. Listado de datos a extraer de cada estudio seleccionado por separado.

Listado de datos a extraer.
• Título
• Nombre del primer autor
• Fecha de publicación
• Diseño de estudio
• Método de diagnóstico para PE
• Método de detección para TSH
• Número total de participantes
• Número de mujeres con PE
• Número de mujeres sin PE
• País del estudio
• Valores de TSH en grupo control (promedio y desviación estándar)
• Valores de TSH en grupo caso (PE) (promedio y desviación estándar)
• Trimestre de medición de niveles séricos de TSH

8.5 Análisis de datos.

El metanálisis se realizó utilizando el programa estadístico Review Manager (RevMan) 5.4 software. Mediante RevMan se generó la gráfica *Forest Plot*, que permitió obtener el OR global de todos los estudios y la gráfica de *Funnel Plot*, permitió evaluar el sesgo de publicación a partir del error aleatorio respecto al tamaño del efecto en cada uno de los estudios.

8.6 Calculo de *Odd Ratio* (OR)

Para estimar la relación entre altos niveles de TSH durante la gestación y desarrollo de preeclampsia, se realizó metanálisis y calculó el “*Odd ratio*” de cada estudio seleccionado usando el software Review Manager 5.4. también se obtuvo la gráfica de *Forest Plot* y con ello de los 14 estudios seleccionados se calculó el OR global de la revisión.

8.7 Calculo de heterogeneidad

Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios se utilizó el estadístico I^2 , cuyo resultado se expresa en porcentaje (Cuando I^2 tiene un valor entre 0-40% se considera sin importancia; I^2 entre 30-60% significa heterogeneidad moderada; I^2 entre 50-90% refleja heterogeneidad significativa; e I^2 entre 75-100% heterogeneidad considerable). Este parámetro fue calculado utilizando el software Review Manager 5.4.

8.8 Sesgo de publicación

Para evaluar el sesgo de publicación que puede producirse en la selección de estudios, se utilizará la gráfica de dispersión de una medida y el error estándar o *Funnel Plot*.

8.9 Evaluación de la calidad metodológica

Los estudios fueron evaluados por separado, de acuerdo, a su calidad metodológica, mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Con esta

herramienta se evaluó cada estudio desde tres perspectivas: la selección de los grupos de estudio; la comparabilidad de los grupos; y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios. Según el puntaje alcanzado por un sistema de estrellas, los estudios se clasificarán en: alta, media o baja calidad (Wells G, 2020).

9. RESULTADOS

9.1 Síntesis Cualitativa

La síntesis cualitativa se basó en la extracción de datos de cada estudio. De los 458 artículos encontrados en ambas bases de datos y filtrados a través del flujograma de búsqueda (Anexo 1), 25 publicaciones se seleccionaron para el análisis cualitativo.

Las características de los estudios incluidos se resumen en el anexo 2, de las 25 publicaciones 3 publicaciones fueron publicadas entre los años 2021 y 2020, 15 artículos fueron publicados en la última década (año 2019 a 2010), 4 publicaciones entre los años 2009 y 2000 y 3 de los estudios fueron publicados entre el año 1999 hacia atrás.

En cuanto a la distribución geográfica de los artículos publicados, los 25 artículos incluidos en el análisis, fueron realizados en población asiática, incluyendo publicaciones en los países; India Iraq, Turquía, Jordania y Pakistán, en el continente europeo, en los países de Rumania, Finlandia, Grecia y Bosnia, y también fueron realizados en continente africano donde se realizaron los estudios en los países: Nigeria y Sudán. De los 25 artículos seleccionados ninguno fue llevado a cabo en el continente americano ni Oceanía en esta revisión.

De los 25 artículos seleccionados, 14 publicaciones se basaron en el método de diagnóstico de preeclampsia establecido por la ACOG, (ACOG; practice bulletin 33. 2002), el cual determina una PA > 140/90 mmHg en dos ocasiones con al menos 6 horas de diferencia y proteinuria mayor a 300 mg en

una muestra de orina de 24 h, los estudios restantes variaban el diagnóstico en la forma en que determinaban la hipertensión o en algunos casos no se incluía la proteinuria en el diagnóstico. El número total de participantes en la síntesis cualitativa fueron 1667 mujeres gestantes con diagnóstico de preeclampsia y la totalidad de mujeres participantes gestantes como grupo control sin diagnóstico de preeclampsia fueron 1759.

De las 25 publicaciones, 2 estudios midieron los niveles séricos de TSH en el primer trimestre de embarazo antes del desarrollo de la patología de la preeclampsia, 20 publicaciones midieron los niveles de TSH en el tercer trimestre de embarazo una vez diagnosticada la preeclampsia y 3 artículos no indicaban el trimestre (estos 3 fueron descartados del metanálisis). Además de las 25 publicaciones incluidas en la síntesis cualitativa 6 de ellas clasificaron a la preeclampsia como leve o grave y se cuantificaron los niveles de TSH para cada concepto por lo cual estos artículos no fueron incluidos posteriormente en el metanálisis.

9.2 Síntesis Cuantitativa

De los 14 artículos incluidos el número total de mujeres gestantes que permitieron el metanálisis fue un total de 1759 participantes, desglosando 833 mujeres fueron incluidas en el metanálisis con diagnóstico de preeclampsia y 482 de ellas presentaron niveles de TSH superiores a 3,0 mUI/L, mientras que en el grupo control participaron un total de 926 mujeres y solo un total de 235 gestantes sin diagnóstico de preeclampsia presentaron niveles de TSH superiores a 3,0 mUI/L.

La grafica de *Forest Plot*, arrojo un valor de OR global de 3,98 representado a través del diamante en la figura 2. Con un intervalo de confianza de 95 % que va desde [3,21, 4,95].

La cuantificación de la heterogeneidad mediante el estadístico I^2 es igual a 81%, este valor expresado en porcentaje considera que los 14 estudios incluidos en el metanálisis presentaron una *heterogeneidad considerable*.

Figura 2. Calculo de *Odd Ratio Global* (OR)

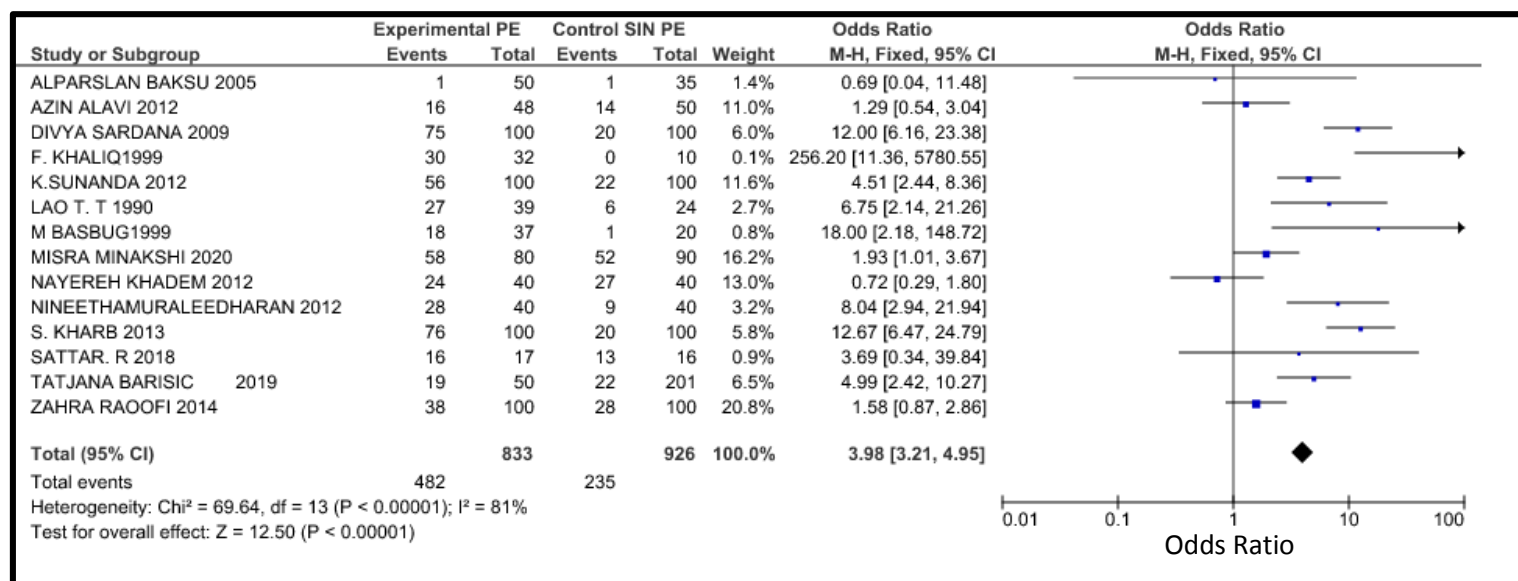


Figura 2. Forest plot con modelo de efectos fijos para la relación entre niveles de TSH superiores a 3,0 mUI/L durante el tercer trimestre de embarazo y el riesgo a desarrollar preeclamsia en los grupos de caso y control. También se representa el OR de cada estudio por separado a través de los cuadrados azules, las líneas horizontales indican los intervalos de confianza (IC) al 95% y el diamante ilustra el OR global con IC al 95%. En la caja morada se muestra el valor de I^2 .

Por otro parte la gráfica *Funnel Plot* (Figura 3) utilizada para evaluar el sesgo de publicación de manera visual a través de la representación de una gráfica de embudo con dispersión de los datos. Se pudo apreciar movimiento hacia la cúspide de la mayoría de los estudios, estos corresponden a diseños experimentales por lo cual se interpretan los resultados obtenidos de cada uno con un margen de poca precisión. Además, se presenta una asimetría notable en la distribución de los 14 estudios y por tanto un posible sesgo en las publicaciones de la presente revisión.

Figura 3. Interpretación de Sesgo

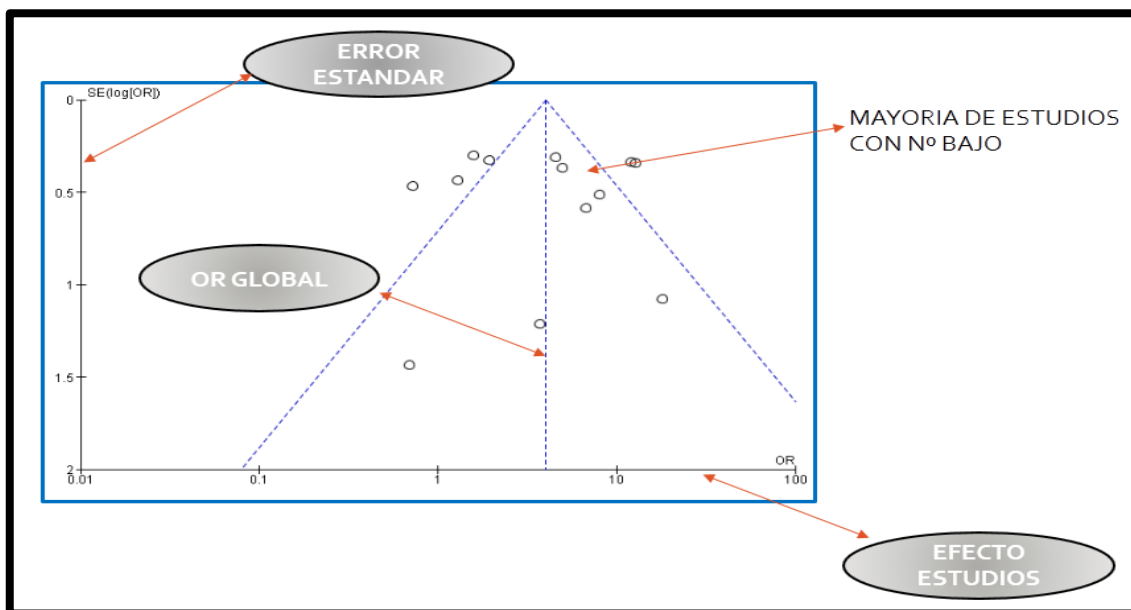


Figura 3. Funnel plot correspondiente a los 14 estudios incluidos en el metanálisis. El eje de las abscisas representa el efecto y el eje de las ordenadas el error aleatorio. La línea recta central corresponde al efecto medio y las líneas laterales al intervalo de confianza (IC) al 95%. Finalmente, cada punto corresponde a un estudio.

9.3 Evaluación de la calidad metodológica.

Se evaluaron los 14 artículos incluidos en el metanálisis a través de dos pautas de evaluación de la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) correspondientes a los anexos 3 y 4. Seis de las publicaciones correspondían a estudios de caso-control y los restantes a estudios de cohorte. En la tabla 9, cuatro estudios fueron evaluados con siete o más estrellas considerándose estudios de alta calidad metodológica, 8 estudios cumplieron con un rango de 4 a 6 estrellas por lo cual se identificaron como estudios de calidad moderada y solo 2 artículos presentaron tres o menos estrellas por lo cual fueron estudios de baja calidad.

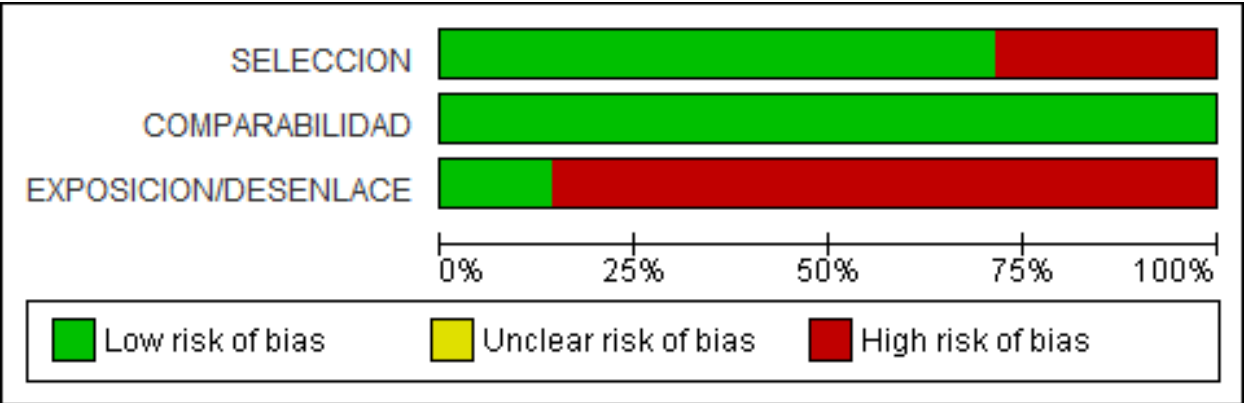
Tabla 9. Evaluación mediante escala New Castle Ottawa por puntuación de estrellas en cada una de las 3 categorías, selección comparabilidad y exposición/desenlace.

ESTUDIOS				
	SELECCION	COMPARABILIDAD	EXPOSICION/DESENLACE	RESULTADO
AZIN ALAVI	★ ★ ★ ★	★	★ ★ ★	8
NAYEREH KHADEM	★ ★ ★ ★	★	★ ★	7
DIVYA SARDANA	★	★	★	3
MISRA MINAKSHI	★ ★ ★	★	★	5
MURALEEDHARAN.N	★ ★ ★	★	★ ★	6
K.SUNANDA	★ ★ ★ ★	★	★ ★	7
TATJANA BARISIC	★ ★ ★ ★	★	★ ★ ★	8
S. KHARB	★ ★ ★	★	★ ★	6
T.T.LAO	★	★	★	3
ZAHRA RAOOFI	★ ★ ★ ★	★	★	6
MUSTAFA BASBUG	★ ★	★	★	4
ALPARSIAN BAKSU	★ ★ ★	★	★ ★	6
FARAH KHALIQ	★ ★ ★	★	★ ★	6
SATTAR.R	★ ★	★	★	4

Estudios de cohorte y caso-control evaluados mediante puntuación de estrellas cada uno por separado.

Al analizar los datos mostrados en la tabla 9, se puede observar en la figura 4, una recopilación en porcentajes de la calidad de los estudios y su porcentaje de riesgo de sesgo en conjunto, de los 14 estudios en la etapa de selección el bajo riesgo de sesgo casi alcanza el 75% mientras que la comparabilidad de los estudios es de bajo riesgo en 100%, y en la etapa de exposición/desenlace se presenta un alto porcentaje de riesgo siendo más de 75%. En el anexo 5 se puede observar el mismo resultado interpretativo, para cada uno de los 14 estudios.

Figura 4. Representatividad en porcentajes del conjunto de estudios en cada una de las categorías; selección comparabilidad y exposición/desenlace.



Low risk of bias: bajo riesgo de sesgo / Unclear risk of bias: riesgo de sesgo no claro/ High risk of bias: alto riesgo de sesgo

10. Discusión.

La presente revisión sistemática se realizó con el fin de obtener resultados que pudiesen ser interpretativos y concluyentes para la toma de decisiones clínicas, en base a las patologías de riesgo durante el curso de la gestación que conllevan a las gestantes a desarrollar o presentar riesgo de preeclampsia.

En el presente estudio se determinó que los niveles de TSH mayores a 3 mUI/L en el tercer trimestre del embarazo tienen un factor de riesgo de 4 veces más en cursar con preeclampsia. Sin embargo, este valor se debe tomar con prudencia debido a que muchos de los estudios existentes tienen un alto sesgo de publicación. Este hallazgo permitiría que en la práctica clínica se agregue el parámetro de TSH como un elemento relevante para evaluar el riesgo para desarrollar esta enfermedad.

10.1 Características de los estudios.

La totalidad de los estudios incluídos tanto en la síntesis cualitativa como cuantitativa solo pertenecían a países ubicados en los continentes de Asia, África y Europa, excluyendo así estudios realizados en América u Oceanía. Si bien el protocolo de búsqueda en este metanálisis permitió obtener solo artículos publicados en estos continentes, en la literatura se encontró un metanálisis donde se incluyeron 18 artículos que, si incluían el continente americano, pero su objetivo se enfocó en las complicaciones más prevalentes asociadas con el hipotiroidismo materno como; el aborto, la muerte fetal intrauterina, el parto prematuro además de preeclampsia (Shinohara. D. R, 2018).

Esta posible falta de diseños experimentales basados en esta temática podría deberse a lo anteriormente planteado en la revisión donde se indicó que, en Asia y África, casi una décima parte de las defunciones maternas estaban relacionadas con trastornos hipertensivos como la preeclampsia, mientras que, en América Latina, solo una cuarta parte de las defunciones maternas se relacionan con esta patología. (Khan K S, et al. 2006), así es como la mayor cantidad de población que abarcan los 3 continentes y además el mayor porcentaje de muertes en esas zonas geográficas produzcan que se genere esta inclinación de estudiar patologías tiroideas relacionadas con la preeclampsia en su mayoría en esas zonas geográficas.

Para corregir estas limitaciones, se pueden incluir más revisores o ampliar la búsqueda a una mayor cantidad de bases de datos, como presenta un metanálisis en el año 2018 donde el grupo caso evaluó a mujeres con hipotiroidismo subclínico y los estudios se extrajeron de variadas fuentes de datos Medline, EMBASE, CINAHL, Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Yamamoto, J. M, 2018). Expandiendo las bases de datos sería posible disminuir el efecto de las falencias étnicas y culturales entre los estudios.

10.2 Riesgo a desarrollar PE por TSH mayor a 3 mUI/L

También en la actual revisión, se obtiene un OR 3.98, que se interpreta como que, el riesgo de presentar niveles de TSH superiores a 3,0 mUI/L son casi cuatro veces más en el grupo preecláptico (caso) que en el grupo control. Los resultados obtenidos asocian específicamente elevados niveles de TSH con riesgo de preeclampsia, siendo un valor elevado en comparación a evidencia

encontrada en literatura, otro resultado obtenido de un metanálisis realizado en el año 2011 enfocado en hallar evidencia que relacione la patología de hipotiroidismo subclínico al comienzo del embarazo, demostró que se asocia con la aparición de preeclampsia obteniendo un OR 1,7; IC del 95%: 1,1–2,6). Siendo un resultado de OR significativo, pero más bajo que el obtenido en la actual revisión (Van den Boogaard. E, 2011).

Este hallazgo concuerda con el estudio de Kumar y colaboradores realizado en el año 2005 donde se evaluaron 82 mujeres embarazadas ingresadas consecutivamente con el diagnóstico de preeclampsia en el tercer trimestre y determinó que la TSH media aumentó significativamente en los casos de preeclampsia en comparación con los sujetos de control (Kumar A, et al. 2005). Aun así, por el contrario, Qublan en un estudio realizado dos años antes no informo diferencias significativas en los niveles de TSH entre estos dos grupos (Qualam H S, et al. 2003).

También, un metanálisis encontrado en la literatura evaluó asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los resultados del embarazo. En comparación con las mujeres embarazadas eutiroideas y analizo que mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico tenían un mayor riesgo de pérdida del embarazo (RR 2,01 [IC 1,66-2,44) desprendimiento de la placenta (RR 2,14 [IC 1,23-3,70]) y muerte neonatal (RR 2,58 [IC 1,41-4,73]), pero no se encontró ninguna asociación para la diabetes gestacional, el trabajo de parto prematuro, el parto prematuro, la hipertensión gestacional y la preeclampsia (Maraka. S, 2016)

Esta diferencia interpretativa en los resultados de la bibliografía encontrada con los resultados del presente estudio podría depender de

diferentes factores tales como, que los estudios de la literatura se enfocan en estudiar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, lo cual genera una variación en diagnóstico, interpretación y selección de los casos a estudiar en comparación a mujeres hipotiroideas. Además, los estudios se enfocan en diferentes áreas geográficas lo cual genera variación en las técnicas de detección en el diseño de estudio.

Otro factor importante es que la mayoría de los estudios actuales enfocados en hipotiroidismo tienen un enfoque farmacológico en cuanto al tratamiento de la patología hipotiroidea con medicamentos, Así es como los estudios se enfocan en la búsqueda de eliminar el hipotiroidismo en la gestación, en vez de, enfocarse en un comienzo a si realmente los altos niveles de TSH en la gestación se consideran un factor que requiera tratamiento o no. Tal como se demuestra en la revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios del tratamiento con levotiroxina en mujeres con hipotiroidismo subclínico diagnosticadas durante el embarazo, donde se concluyó que no hay evidencia de beneficio del tratamiento con levotiroxina en una amplia gama de resultados maternos, obstétricos y neonatales pre especificados (Yamamoto, J. M, 2018).

10.3 Sesgo de las publicaciones encontradas

El porcentaje de heterogeneidad I^2 de 81%, demuestra que existe una gran variación entre la selección de los estudios incluidos en el metanálisis. Además, los 14 artículos evaluados a través de la Escala NOS se presentan estudios con alto sesgo o moderado en mayoría que aquellos de bajo riesgo,

cuando el riesgo de sesgo de publicación es alto, podría deberse a la evaluación de pequeños estudios y no tan representativos en población.

De esta manera la búsqueda incompleta y la selección arbitraria de estudios representan limitaciones en esta revisión sistemática. Sin embargo, el protocolo de búsqueda debiese haber minimizado la posibilidad de que se pasaran por alto estudios que pudieran cambiar las interpretaciones extraídas del estudio.

Además, en el metanálisis la gráfica *Funnel plot* de la figura 3 muestra asimetría en los resultados del metaanálisis lo que indica un sesgo de publicación en la revisión. Esto podría deberse a la falta de estudios que no se publican por presentar valores no favorables al momento de interpretar los resultados, también puede deberse a la exclusión de estudios en este caso de dos artículos que se presentaban en chino y no se obtuvo acceso a sus resultados, o también deberse a limitaciones metodológicas en la fase de identificación de artículos, ya que solo se consultaron dos bases de datos. La interpretación de este sesgo indica que cuando faltan estudios que han sido sesgados en la búsqueda bibliográfica de la revisión, el resultado del metanálisis está sobreestimando el **efecto real** de la intervención en estudio. Este resultado no pudo ser comparado con otros metanálisis debido a la poca evidencia que se enfoca en esta asociación de riesgo entre hipotiroidismo y preeclampsia específicamente.

11. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES.

La presente revisión exhibió importantes fortalezas, ya que el estudio buscó resumir la totalidad de la evidencia disponible siguiendo un protocolo prediseñado, juicios reproducibles sobre la selección y calidad de los estudios

De esta manera se concluye que niveles de TSH superiores a 3,0 mUI/L durante el tercer trimestre del embarazo se asocian con un alto riesgo a desarrollar preeclampsia.

Sin embargo, debido a todos los factores interpretativos existentes en este estudio, el resultado debe ser interpretado y considerado con cautela.

Además, para futuras investigaciones y revisiones sería interesante analizar más estudios enfocados en detección de niveles de hormonas tiroideas durante el primer trimestre de gestación, debido a que la casi nula información estadística encontrada. Impide interpretar verídicamente que altos niveles séricos de TSH son ciertamente un potencial factor de riesgo al desarrollo de preeclampsia en mujeres embarazadas.

12. REFERENCIAS

World Health Organization. (2014). Trends in maternal mortality: 1990 to 2013: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division: executive summary (No. WHO/RHR/14.13). World Health Organization

World Health Organization. (2019). Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596>

Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. Lancet Global Health. 2014;2(6): e323-e333. Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596> United Nations. The Millennium Development Goals Report 2009. New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs; 2009.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010. PMID: 19464502.

Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367:1066–74. (Systematic Review)

Shah, A., Fawole, B., M'imunya, JM, Amokrane, F., Nafiou, I., Wolomby, JJ, ... y Mathai, M. (2009). Resultados del parto por cesárea de la encuesta mundial de la OMS sobre salud materna y perinatal en África. Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia , 107 (3), 191-197.

Donoso, E. (2006). Mortalidad materna en Chile, 2000-2004. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 71(4), 246-251.

Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. (2020). Obstetrics and gynecology, 135(6), e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>

Ramos, J., Sass, N., & Costa, S. (2017). Preeclampsia. Pré-eclâmpsia. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia, 39(9), 496–512. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604471>

Pauli, J. M., & Repke, J. T. (2015). Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 42(2), 299–313.

Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circulation research, 124(7), 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>

Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet 2010;376:631–44. (Level III)

Lintula, A., Keski-Nisula, L., & Sahlman, H. (2020). Hypothyroidism and the increased risk of preeclampsia - interpretative factors?. Hypertension in pregnancy, 39(4), 411–417. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1800030>

Krassas, G., Karras, S. N., & Pontikides, N. (2015). Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. Hormones (Athens, Greece), 14(1), 59–69. <https://doi.org/10.1007/BF03401381>

Plowden, T. C., Schisterman, E. F., Sjaarda, L. A., Perkins, N. J., Silver, R., Radin, R., Kim, K., Galai, N., DeCherney, A. H., & Mumford, S. L. (2017). Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(6), 697.e1–697.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.001>

Sullivan S. A. (2019). Hypothyroidism in Pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 62(2), 308–319. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000432>

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. (2000). *American journal of obstetrics and gynecology*, 183(1), S1–S22.

WHO, Make every mother and child count, in *The World Health Report 2005*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2005.

THIAM, M. y col. Pronóstico materno y fetal de la hipertensión y el embarazo en África (Senegal). *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, 2003, vol. 32, no 1, pág. 35-38

Mora, J. L. (2007). Preeclampsia-eclampsia. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 2(4), 117-127.

Vargas H, Víctor Manuel, Acosta A, Gustavo, & Moreno E, Mario Adán. (2012). La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 77(6), 471-476. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000600013>

World Health Organization. (2002). *Global Program to Conquer Preeclampsia. Eclampsia* Washington: OMS.

Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 2006 Apr 1;367(9516):1066–1074+

GUÍA PERINATAL 2015 Programa Nacional Salud de la Mujer Ministerio de Salud Gobierno de Chile

ACOG Committee on Obstetric Practice (2002). ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 77(1), 67–75.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 122(5), 1122-1131.

Egan, L. A. V., & Peña, S. P. C. (2007). Conceptos actuales sobre la preeclampsia-eclampsia. *Rev Fac Med UNAM*, 50(2), 57-61

Nwanodi O. B. (2016). Preeclampsia-Eclampsia Adverse Outcomes Reduction: The Preeclampsia-Eclampsia Checklist. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 4(2), 26

Dekker, G. A., & Sibai, B. M. (1998). Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *American journal of obstetrics and gynecology*, 179(5), 1359–1375.

Gómez Carbajal, Luis Martín. (2014). Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia: update. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 321-332.

Huppertz B. (2018). The Critical Role of Abnormal Trophoblast Development in the Etiology of Preeclampsia. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(10), 771–780. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180427110547>

Tranquilli AL, Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai BM, Steyn W., Zeeman GG, Brown MA La clasificación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo: una declaración revisada del ISSHP. *Hipertensión del embarazo*. 2014; 4 : 97-104. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 aug;66(8):497-506.

Lacunza Paredes, R. O., & Pacheco-Romero, J. (2014). Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4),351-362.)

Chappell LC, Enye S., Seed P., Briley AL, Poston L., Shennan AH Resultados perinatales adversos y factores de riesgo de preeclampsia en mujeres con hipertensión crónica: un estudio prospectivo. *Hipertensión*. 2008; 51 : 1002–1009. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2013). Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(6), 544.e1–544.e12

Kenneth, L., Hall, D. R., Gebhardt, S., & Grové, D. (2010). Late onset preeclampsia is not an innocuous condition. *Hypertension in pregnancy*, 29(3), 262–270.

Mula, R., Meler, E., Albaiges, G., & Rodriguez, I. (2019). Strategies for the prediction of late preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(22), 3729–3733.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130.

Parra- Ramírez, Pablo y Beckles- Maxwell, Mario. (2005). Diagnóstico y Manejo Oportuno del Síndrome de HELLP. *Acta Médica Costarricense* , 47 (1), 07-14

Emonts P, Seaksan S, Seidel L, Thoumsin H, Gaspard U, Albert A, et al. Prediction of maternal predisposition to preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(3):237-45

(Gonzales Medina CA, Alegría Guerrero CR. ¿Es posible predecir la preeclampsia? *Rev Peru Ginecol Obstet*. octubre de 2014;60(4):363-72

ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. (2019). *Obstetrics and gynecology*, 133(1), 1. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>

Guevara-Ríos, E., & Gonzales-Medina, C. (2019). Factores de riesgo de preeclampsia, una actualización desde la medicina basada en evidencias. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(1), 30-35.

Tan, M. Y., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Greco, E., Wright, A., Maclagan, K., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2018). Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound in*

obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 51(6), 743–750.

Duckitt, K., & Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7491), 565. <https://doi.org/10.1136/bmj.38380.674340.E0>

Lee, C. J., Hsieh, T. T., Chiu, T. H., Chen, K. C., Lo, L. M., & Hung, T. H. (2000). Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 70(3), 327–333. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)00240-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00240-x)

Chen, Y. H., Kang, J. H., Lin, C. C., Wang, I. T., Keller, J. J., & Lin, H. C. (2012). Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(2), 136.e1–136.e1365. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.09.006>

Männistö, T., Mendola, P., Grewal, J., Xie, Y., Chen, Z., & Laughon, S. K. (2013). Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(7), 2725–2733. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4233>

ván Lazcano, Adair Rodríguez Rodríguez, Rosa María Uribe, Aurea Orozco, Patricia Joseph-Bravo, Jean-Louis Charli, Evolution of thyrotropin-releasing factor extracellular communication units, *General and Comparative Endocrinology*, 2020, 113642, ISSN 0016-6480, <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113642>.

Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2020). Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kuroda G., Sasaki S., Matsushita A., Ohba K., Sakai Y., Shinkai S., et al. (2020). «G ATA2 mediates the negative regulation of the prepro-thyrotropin-releasing hormone gene by liganded T3 receptor $\beta 2$ in the rat hypothalamic paraventricular nucleus». *PLoS ONE* 15 (11): e0242380. doi:10.1371/journal.pone.0242380

De Groef, B., Vandenborne, K., Van As, P., Darras, V. M., Kühn, E. R., Decuypere, E., & Geris, K. L. (2005). Hypothalamic control of the thyroidal axis in the chicken: over the boundaries of the classical hormonal axes. *Domestic animal endocrinology*, 29(1), 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.02.008>)

Anyetei-Anum, C. S., Roggero, V. R., & Allison, L. A. (2018). Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *Journal of Endocrinology*, 237(1), 1–45. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0708>

Mendoza, A., & Hollenberg, A. N. (2017). New insights into thyroid hormone action. *Pharmacology & Therapeutics*, 173(3), 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>

Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2020). Physiology, Thyroid Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Koehler, V. F., Auernhammer, C. J., & Spitzweg, C. (2019). Schilddrüse und Schwangerschaft [The Thyroid and Pregnancy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 144(24), 1681–1685. <https://doi.org/10.1055/a-0660-6126>

Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Margozzini P, Solari S. Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea funcional en embarazadas chilenas sin antecedentes de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional. *Rev Méd Chile*. 2012;140(1):1401-8

- A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander, F. Azizi, J. Mestman, R. Negro, The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.*, 21 (2011), pp. 1081-1125 <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
- McDermott M. T. (2020). Hypothyroidism. *Annals of internal medicine*, 173(1), ITC1–ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC202007070>
- Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., & Potlukova, E. (2017). Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 54(2), 102–116. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
- Lintula, A., Keski-Nisula, L., & Sahlman, H. (2020). Hypothyroidism and the increased risk of preeclampsia - interpretative factors?. *Hypertension in pregnancy*, 39(4), 411–417. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1800030>
- Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, et al. Asociaciones entre la función tiroidea materna en el embarazo y los resultados obstétricos y perinatales. *J Clin Endocrinol Metab*; 2019 ; 105 (5): e2015-e2023. doi: dgz275
- Ashoor G, Rotas M, Maiz N, et al. Función tiroidea materna a las 11-13 semanas de gestación en mujeres con hipotiroidismo tratadas con tiroxina. *Diagnóstico fetal*. 2010 ; 28 (1): 22 - 27. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Académico](#)]
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- Farzadnia M, Ayatollahi H, Hasanzadeh M, Tayebi-Meybodi N. Serum level of vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in sera of normal and preeclampsic pregnancies. *Acta Medica Iranica*. 2009;47:65–70.
- Kumar A, Ghosh BK, Murthy NS. Maternal thyroid hormonal status in preeclampsia. *Indian J Med Sci*. 2005;59:57–63
- Qualam HS, Al-Kaisi IJ, Hinduwi M, Hiasat MS, Awamleh I, Hamaideh AH, et al. Preeclampsia severa y función tiroidea materna. *J Obstet Gynaecol*. 2003; 23 : 244–6.
- Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., & Tugwell, P. (2020). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute Website. http://www.ohri.ca/Programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, 2011. <http://handbook.cochrane.org>
- Shinohara, D. R., Santos, T., de Carvalho, H. C., Lopes, L., Günther, L., Aristides, S., Teixeira, J., & Demarchi, I. G. (2018). Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review. *Obstetrical & gynecological survey*, 73(4), 219–230. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000547>
- Yamamoto, J. M., Benham, J. L., Nerenberg, K. A., & Donovan, L. E. (2018). Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, 8(9), e022837. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022837>
- van den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J. A., van Wely, M., van der Post, J. A., Goddijn, M., & Bisschop, P. H. (2011). Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction

and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*, 17(5), 605–619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>

Maraka, S., Ospina, N. M., O'Keeffe, D. T., Espinosa De Ycaza, A. E., Gionfriddo, M. R., Erwin, P. J., Coddington, C. C., 3rd, Stan, M. N., Murad, M. H., & Montori, V. M. (2016). Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(4), 580–590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>

Spencer, L., Bubner, T., Bain, E., & Middleton, P. (2015). Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), CD011263. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011263.pub2>

Barišić, T., Mandić, V., Vasilj, A., & Tiric, D. (2018). Higher levels of thyrotropin in pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–6. doi:10.1080/14767058.2018.1451509

Kharb, S., Sardana, D., & Nanda, S. (2013). Correlation of thyroid functions with severity and outcome of pregnancy. *Annals of medical and health sciences research*, 3(1), 43–46. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.109478>

LAO, T. T., CHIN, R. K. H., SWAMINATHAN, R., & LAM, Y. M. (1990). *Maternal thyroid hormones and outcome of pre-eclamptic pregnancies*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 97(1), 71–74. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb01719.x

Raoofi, Z., Jalilian, A., Shabani Zanjani, M., Parvar, S. P., & Parvar, S. P. (2014). Comparison of thyroid hormone levels between normal and preeclamptic pregnancies. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 28, 1.

Khadem, N., Ayatollahi, H., Vahid Roodsari, F., Ayati, S., Dalili, E., Shahabian, M., Mohajeri, T., & Shakeri, M. T. (2012). Comparison of serum levels of Tri-iodothyronine (T3), Thyroxine (T4), and Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) in preeclampsia and normal pregnancy. *Iranian journal of reproductive medicine*, 10(1), 47–52.

Sardana, D., Nanda, S., & Kharb, S. (2009). Thyroid hormones in pregnancy and preeclampsia. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 10(3), 168–171.

Alparslan Baksu, M.D., Ferah mah. Nato Yolu, Doktorlar Sitesi A-9 Blok, Daire-9, Uˆskuˆdar-Iˆstanbul American Journal of Perinatology, Volume 22, Number 3, 2005. Turkey. 11st Obstetrics and Gynecology Clinic, and 2Biochemistry and Clinical Biochemistry Clinic, Sisli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. DOI 10.1055/s-2005-864853. Published online April 11, 2005. 0735-1631,p;2005, 22,3,161,164,ftx,en;ajp41090x

Farah Khaliq, Usha Singhal*, Zakia Arshad** And M. Mobarak Hossain Indian J Physiol Pharmacol 1999; 43 (2): 193-198 THYROID FUNCTIONS IN PRE-ECLAMPSIA AND ITS CORRELATION WITH MATERNAL AGE, PARITY, SEVERITY OF BLOOD PRESSURE AND SERUM ALBUMIN Departments of Physiology and Obstetrics & Gynaecology**, J. N. Medical College A.M. U, Aligarh - 202 002

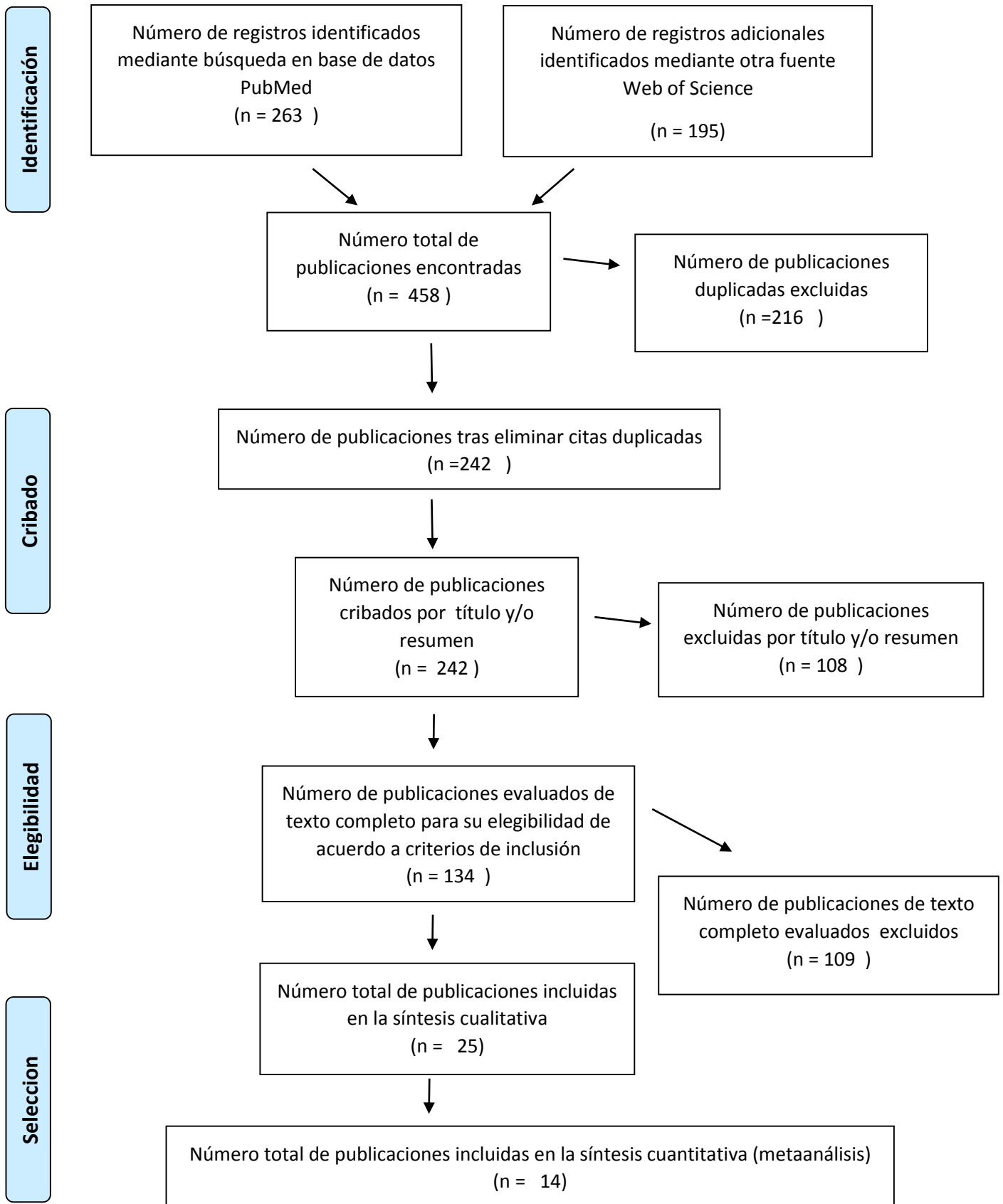
Santiago-Peña, Luis Francisco. (2020). Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. *Revista ORL*, 11(3), 253-257. Epub 11 de enero de 2021.<https://dx.doi.org/10.14201/orl.21514v>

Pacheco, José. (2006). Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Médica Peruana*, 23(2), 100-111.

Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

13. ANEXOS

Anexo 1: Flujograma de protocolo de búsqueda, cribado y selección de los estudios.



Anexo 2: Tabla cualitativa resumen de 25 estudios seleccionados para síntesis cualitativa

AUTOR Y FECHA	METODO DE DETCCION DE PE	METODO DE DETECCION TSH	PAIS DE ESTUDIO	TSH VALORES GRUPO CONTROL	TSH VALORES GRUPO CASO PE PROMEDIO Y DE	TRIMESTRE DE MEDICION
BUSINGE. C.B 2021	No indica	ECLIA	SOUTH AFRICA	TSH (mU/L) 2,3 (1,8 - 3,1)	TSH 2,3 (1,8 - 3,3) PE GRAVE TSH 3,0 (2,2, 4,2)	3 TRIMESTRE
TATJANA BARISIC 2019	No indica	No indica	BOSNIA Y HERZEGOVINA	TSH (mU/L) 1,95 + - 0,86	TSH (mU/L) 2,5 + - 1,54	3 TRIMESTRE
S. KHARB 2013	ACOG	IRMA	INDIA	TSH (mU/L) 2,00+ -1,18	TSH (mU/L) PE 4,52+ -2,30 PE LEVE 3,42 + - 1,61 PE GRAVE 4,52 + - 2,30	3 TRIMESTRE
AZIN ALAVI 2012	ACOG	ELISA	IRAN	TSH (mU/L) 2,17+ -1,44	TSH (mU/L) 2,03+ -1,70	3 TRIMESTRE
AKIIBINU M.O 2013	ACOG	ELISA	NIGERIA	TSH (mU/L) 0,38+ -0,2	TSH (mU/L) 1,29+ -0,9	2 Y 3 TRIMESTRE
LAO T. T 1990	PA >140/90 mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia	RIA	INDIA	TSH (mU/L) 2,50+ -0,8	TSH (mU/L) 3,90+ -1,9	3 TRIMESTRE
ZAHRA RAOOFI 2014	ACOG	ELISA	IRAN	TSH (mU/L) 2,34+ -1,15	TSH (mU/L) 2,94+ -1,16	3 TRIMESTRE
NAYEREH KHADEM 2012	ACOG	RIA	IRAN	TSH (mU/L) 3,10 + -2,01	TSH (mU/L) 3,51 + -1,84	3 TRIMESTRE
ELIJAH REISCHE 2020	ACOG	Inmunoensayo	FINLANDIA	TSH (mU/L) 1,24 + -0,85	TSH (mU/L) 1,30 + -1,01	1 TRIMESTRE
DIVYA SARDANA 2009	PA >140/90 mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia y proteinuria	RIA	TURQUIA	TSH (mU/L) 2,00+ -1,18	TSH (mU/L) 4,52+ -2,30	3 TRIMESTRE
ENAAH. T ELHAJ 2015	ACOG	ELISA	SUDAN	TSH (mU/L) 2,30+ -1,9-2,6	TSH (mU/L) PE LEVE 1,30+ - 0,9-2,1 PE GRAVE 1,5 + - 1,00-1,90	3 TRIMESTRE
M. BASBUG 1999	ACOG	IRMA	TURQUIA	TSH (mU/ml) 1,55+ -0,89	TSH (mU/ml) 2,96+ -1,07	3 TRIMESTRE
ALPARSIAN BAKSU 2005	ACOG	ECLIA	TURQUIA	TSH (mU/L) 1,75+ -0,70	TSH (mU/L) 1,68+ -0,62	3 TRIMESTRE
L. HARSHVAR DHAN 2017	PA >140/90 mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia y proteinuria +1 en tira reactiva	No indica	INDIA	TSH (mU/L) 3,48+ -1,83	TSH (mU/L) 5,36+ -2,66	No indica
H. S .QUBLAN 2003	PA >110 mmHg y proteinuria	ECLIA	JORDANIA	TSH (mU/L) 2,3 + - 0,9	TSH (mU/L) 3,4+ -1,7 Y 1 4,1 + 0,4	Semanas gestacionales
B. LARIJANI 2004	PA >140/90 mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia y proteinuria +1 en tira reactiva	IRMA	IRAN	TSH (mU/L) 1,04+ - 0,74	TSH (uU/ml) LEVE 1,56+ -0,90 GRAVE 1,54 + - 1,22	No indica
FARAH KHALIQ 1999	PA >140/90 mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia y proteinuria +1 en tira reactiva	ELISA	INDIA	TSH (mU/ml) 2,34+ - 0,24	TSH (mU/L) 3,77+ - 0,53	3 TRIMESTRE
SADIQ ALAA. M 2016	No indica	ELISA	IRAQ	TSH (mU/L) 2,50+ - 1,42	TSH (mU/L) LEVE 4,33 + - 2,21 GRAVE : 6,79 + - 4,45	3 TRIMESTRE
GRAMMATIKAKIS. I 2017	ACOG	IRMA	ATENAS	TSH (mU/L) 2,40+ - 2,15	TSH (mU/L) 4,40+ - 3,6	3 TRIMESTRE
SATTAR. R 2018	No indica	ELISA	PAKISTAN	TSH (mU/L) 3,28+ - 0,29	TSH (mU/L) 6,56+ - 1,88	3 TRIMESTRE
MISRA MINAKSHI 2020	ACOG	QL	INDIA	TSH (mU/L) 3,38+ - 1,75	TSH (mU/L) 5,07 + - 3,34	3 TRIMESTRE
MURALEEDHARAN.N 2021	ACOG	ELISA	INDIA	TSH (mU/L) 2,30+ - 0,94	TSH (mU/L) 3,76 + - 1,55	3 TRIMESTRE
LUCIA M. PROCOPCIUC 2016	ACOG	ELISA	INDIA	TSH (mU/L) 2,34+ - 1,5	TSH (mU/L) 3,51+ - 2,42	No indica
K.SUNANDA 2012	PA >140/90 mmHg en dos ocasiones con 6 horas de diferencia	ELISA	AFGANISTAN	TSH (mU/L) 2,40+ - 0,78	TSH (mU/L) 3,40+ - 2,75	3 TRIMESTRE

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average ____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average ____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for ____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor *
 (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _ % follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated

- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description

- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Anexo 5: grafica de semaforo obetenida por RevMan para cada uno de los 14 estudios por separado..

	SELECCION	COMPARABILIDAD	EXPOSICION/DESENLA
ALPARSIAN BAKSU 2005	+	+	-
AZIN ALAVI 2012	+	+	+
DIVYA SARDANA 2009	-	+	-
FARAH KHALIQ 1999	+	+	-
K.SUNANDA	+	+	-
MISRA MINAKSHI 2020	+	+	-
MURALEEDHARAN.N 2021	+	+	-
MUSTAFA BASBUG 1999	-	+	-
NAYEREH KHADEM 2012	+	+	-
S.KHARB 2013	+	+	-
SATTAR,R 2018.	-	+	-
T.T.LAO 1990	-	+	-
TATJANA BARISIC 2019	+	+	+
ZAHRA RAOOFI 2014	+	+	-

