

RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo en personas de 15 años y más - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico ¿Se debe "tratar con levotiroxina" en comparación a "no tratar"?

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

Población: Mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico.

Intervención: Levotiroxina. **Comparación:** No tratar.

Desenlace (outcome): Mortalidad perinatal, aborto espontáneo o muerte intrauterina, desprendimiento de placenta, parto prematuro, preeclampsia, hipertensión gestacional, neurodesarrollo, efectos adversos.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hipotiroidismo (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que presentaran un análisis de estudios en mujeres embarazadas (excluyendo mujeres que estén intentando embarazarse) con hipotiroidismo subclínico, en las cuales

se realizó tratamiento con levotiroxina en comparación con no realizar tratamiento. Se identificaron 5 revisiones sistemáticas que incluyeron 8 estudios primarios, de los cuales 3 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver "Matriz de evidencia", en el siguiente enlace: Levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico.

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [6-8] y 5 estudios observacionales [9-13]

Selección de la evidencia

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

Además, se analizaron 2 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [2,6]. Sin embargo, éstos ya se encontraban identificados mediante la búsqueda previamente descrita.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática que [5]:

- 1. Incluye todos los estudios posiblemente relevantes [6-8], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
- 2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió reutilizar su información (agregando los datos faltantes desde los estudios primarios) para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Aborto espontáneo o muerte intrauterina



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

² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Desprendimiento de placenta

	Levotiroxina C		Control		Risk Ratio		Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
Casey 2017	1	339	5	338	54.3%	0.20 [0.02, 1.70]	-	
Nazarpour 2018	3	183	0	183	45.7%	7.00 [0.36, 134.56]	-	\longrightarrow
Total (95% CI)		522		521	100.0%	1.02 [0.03, 32.76]		-
Total events	4		5					
Heterogeneity: Tau ² =				' = 0.06); I² = 73%	6	0.01 0.1 1 10	100
Test for overall effect:	Z = 0.01 (P = 0.99))				Favours [experimental] Favours [control]	100

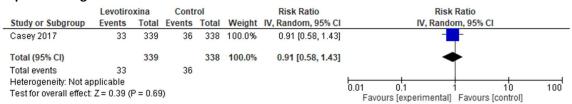
Parto prematuro

	Levotiro	xina	Conti	rol	Risk Ratio		Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
Casey 2017	31	339	37	338	63.3%	0.84 [0.53, 1.31]	-	
Nazarpour 2018	18	183	21	183	36.7%	0.86 [0.47, 1.55]	-	
Total (95% CI)		522		521	100.0%	0.84 [0.59, 1.21]	•	
Total events	49		58					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.00, df = 1 (P = 0.95); ² = 0%							0.01 0.1 1 10	100
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)							Favours [experimental] Favours [control]	100

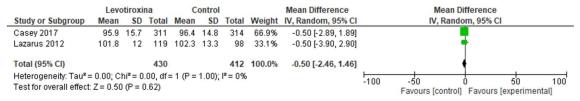
Preeclampsia

	Levotiro	xina	Control		Risk Ratio		Risk Ratio		
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Rando	m, 95% CI	
Casey 2017	22	339	20	338	100.0%	1.10 [0.61, 1.97]	-	_	
Total (95% CI)		339		338	100.0%	1.10 [0.61, 1.97]	<	>	
Total events	22		20						
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)							0.01 0.1 Favours [experimental]	1 10 Favours [control]	100

Hipertensión gestacional



Neurodesarrollo



Efectos adversos

	Levotiroxina Control		Risk Ratio		Risk Ratio				
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Rando	m, 95% CI	
Casey 2017	51	336	41	338	100.0%	1.25 [0.85, 1.83]	-	_	
Total (95% CI)		336		338	100.0%	1.25 [0.85, 1.83]	-	•	
Total events	51		41						
Heterogeneity: Not ap	•						0.05 0.2	1 5	20
Test for overall effect:	Z = 1.15 (P = 0.25)				Favours [experimental]	Favours [control]	

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

LEVOTIROXINA EN MUJERES EMBARAZADAS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO											
Pacientes											
Intervención	Tratar con levotiroxina										
Comparación											
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) Estudios/ pacientes	SIN CON Diferencia levotiroxina levotiroxina (IC 95%)		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos						
Mortalidad perinatal	El desenlace mor reportado por los	•	l no fue medido	0 0							
Aborto espontáneo o muerte intrauterina	RR 0,57 (0,17 a 1,93) 1 ensayo [6] / 677 mujeres	21 por 1000	12 por 1000	Diferencia: 9 menos (17 menos a 19 más)	⊕⊕⊕⊜¹ Moderada	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico probablemente disminuye el riesgo de aborto espontáneo o muerte intrauterina.					
Desprendimiento de placenta	RR 1,02 (0,03 a 32,76) 2 ensayos [6,8] / 1043 mujeres	10 por 1000	10 por 1000	Diferencia: 0 menos (9 menos a 305 más)	⊕⊖⊖⊖ 1,2,3 Muy baja	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico podría tener poco impacto en el desprendimiento de placenta. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.					
Parto prematuro***	RR 0,84 (0,59 a 1,21) 2 ensayos [6,8] / 1043 recién nacidos	111 por 1000	94 por 1000	Diferencia: 17 menos (46 menos a 23 más)	⊕⊕⊖∫1,2 Baja	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico podría disminuir el riesgo de parto prematuro, pero la certeza de la evidencia es baja.					
Preeclampsia	RR 1,1 (0,61 a 1,97) 1 ensayo [6] / 677 mujeres	59 por 1000	65 por 1000	Diferencia: 6 más (23 menos a 57 más)	⊕⊕⊕⊙¹ Moderada	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico probablemente aumenta el riesgo de preeclampsia.					
Hipertensión gestacional	RR 0,91 (0,58 a 1,43) 1 ensayo [6] / 677 mujeres	107 por 1000	97 por 1000	Diferencia: 10 menos (45 menos a 46 más)	⊕⊕⊕⊙₁ Moderada	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico probablemente disminuye el riesgo de hipertensión gestacional.					
Neurodesarrollo **** (seguimiento entre 5 y 9,5 años)	 2 ensayos [6,7] / 842 niños	99.4 puntos	98,9 puntos	DM: 0,5 puntos menor (2,46 menor a 1,46 más)	⊕⊕⊕○² Moderada	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico probablemente tiene poco impacto en el neurodesarrollo del niño.					
Efectos adversos****	RR 1,25 (0,85 a 1,83) 1 ensayo [6] / 674 mujeres	121 por 1000	150 por 1000	Diferencia: 29 más (18 menos a 99 más)	⊕⊕⊕⊜¹ Moderada	La terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico probablemente aumenta el riesgo de efectos adversos como vómitos, náuseas, dificultad para respirar, fatiga o dolor de cabeza.					

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

1 Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que a ambos extremos del intervalo de confianza se tomarían distintas decisiones.

 $^{{\}tt GRADE: Grados \ de \ evidencia \ Grading \ of \ Recommendations \ Assessment, \ Development \ and \ Evaluation.}$

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

^{**} El seguimiento de un ensayo fue hasta el momento del parto [8], otro ensayo no especifica el seguimiento realizado en las madres, pero explicita un seguimiento de 5 años para los infantes [6] y el último ensayo identificado [7] realiza seguimiento de los infantes hasta los 9,5 años.

^{***} Se consideró parto prematuro a aquellos ocurridos hasta las 37 semanas de gestación.

^{****}Coeficiente intelectual (CI) medido con la Wechsler Intelligence Scale que evalúa el funcionamiento intelectual, donde a mayor puntaje, mayor funcionamiento. Un estudio consideró que una diferencia significativa en IQ sería de 6 puntos promedio [7].

^{*****} Al menos un efecto adverso, entre los que se consideraron vómitos, náuseas, dificultad para respirar, fatiga, dolor de cabeza, ansiedad, entre otros. El ensayo utilizado [6] reportó 3 pérdidas, siendo al menos una de ellas en el grupo de intervención. Debido a que las pérdidas restantes no fueron atribuidas a un grupo del estudio en específico, se decidió realizar la estimación del efecto sólo considerando esta única pérdida en el grupo de levotiroxina.

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, debido a que uno de los ensayos [7,8] presenta limitaciones en el enmascaramiento de sus participantes y evaluación de resultados. Además un ensayo [8] presentó alto riesgo de sesgo por reporte selectivo.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad significativa (12=73%).

Fecha de elaboración de la tabla: Julio, 2019

REFERENCIAS

- Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza A, Gionfriddo MR, Erwin P, Coddington C, Stan MN, Murad MH, Montori V. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(4):580-90.
- 2. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, Wen Y, Yang Z, Su C, Su Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2019;25(3):344-361.
- 3. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. Clinical endocrinology. 2018;88(4):575-584.
- 4. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. Human reproduction update. 2012;18(4):360-73.
- 5. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. 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. 2018;8(9):e022837.
- 6. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal—Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. The New England journal of medicine. 2017;376(9):815-825.
- 7. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. The New England journal of medicine. 2012;366(6):493-501.
- 8. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee S, Rahmati M, Azizi F. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(3):926-935.
- 9. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. Clinical endocrinology. 2005;63(5):560-5.
- 10. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstetrics and gynecology. 1993;81(3):349-53.
- 11. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, Stan MN, Brito JP, Montori VM. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ (Clinical research ed.). 2017;356:i6865.

- 12. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi Cl, Juhn YJ, Coddington CC, Montori VM, Stan MN. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(7):980-6.
- 13. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. Journal of endocrinological investigation. 2012;35(3):322-5.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 hypothyr*
- #2 hashimoto*
- #3 "autoimmune thyroiditis"
- #4 AIT
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 deficien*
- #7 insufficien*
- #8 replacement*
- #9 dysfunction*
- #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 thyroid*
- #12 #10 AND #11
- #13 #5 OR #12
- #14 pregnan*
- #15 gestation*
- #16 primigravid*
- #17 "mid-pregnancy"
- #18 #14 OR #15 OR #16 OR #17
- #19 subclinic*
- #20 "sub-clinical"
- #21 mild
- #22 #19 OR #20 OR #21
- #23 #13 AND #18 AND #22
- #24 thyroxin*
- #25 tyroxin*
- #26 levothyroxin*
- #27 "L-thyroxin"
- #28 T4
- #29 "T-4"
- #30 LT4
- #31 "L-T4"
- #32 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
- #33 #23 AND #32