

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA
GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL PARA
OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICA CIRUJANA**

PRESENTADO POR BACHILLER

ABUHADBA CAYAO, KATIA ANDREA

ASESOR

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, Phd, MSc, MD

DIRECTOR

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, Phd, MSc, MD

LIMA, PERÚ

2021

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mi hermana por que confiaron en mí y por su apoyo incondicional al largo de todos estos años.

Agradezco a mi asesor y director de tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, por su asesoría constante y motivación brindada, así como a los miembros del Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), al Dr. Víctor Vera Ponce por la constante supervisión a lo largo de este trabajo de investigación.

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hermana por sus constantes palabras de aliento en todo momento, por su sacrificio y su amor incondicional.

A mis abuelos, que comparten este momento desde el cielo.

RESUMEN

Objetivos: Realizar una revisión sistemática para identificar las complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico durante la gestación descritas en estudios analíticos y establecer la eficacia del tratamiento médico frente a ellos. **Métodos:** Revisión sistemática de estudios analíticos (EA) disponibles en la base de datos de PubMed/Medline, SciELO, LILACS; los cuales evalúan las complicaciones más frecuentes y la eficacia del tratamiento médico en gestantes hipotiroideas subclínicas. Se identificaron un total de 416 documentos por búsqueda sistemática, luego de la eliminación por duplicados se tamizaron un total de 413 artículos, 25 fueron revisados a texto completo, 2 fueron excluidos, finalmente 5 estudios fueron incluidos para síntesis cualitativa y cuantitativa. **Resultados:** En el análisis de los estudios se identificó como principales desenlaces aborto espontáneo ($P=0,03$; OR 0,77; IC 95%: 0,61 a 0,97), parto pre término ($P=0,46$; OR:1,11; IC 95%: 0,85 a 1,44) y abrupto placentae ($P=0,56$; OR:1,60; IC 95%: 0,33 a 7,66) al evaluar la eficacia del tratamiento médico, sólo se demostró un efecto favorable frente a al aborto espontáneo. **Conclusiones:** El hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación tiene como complicaciones aborto espontáneo, parto pre término y abrupto placentae. El tratamiento médico del hipotiroidismo subclínico durante la gestación solo reduce los casos de aborto espontáneo. **DECS:** Hipotiroidismo subclínico, tiroxina, parto prematuro, desprendimiento de placenta.

ABSTRACT

Objectives: Make a systematic review to identify the common complications related with subclinical hypothyroidism during pregnancy described in analytical studies and establishing the treatment efficacy. **Method:** Systematic review of analytical studies available on database like, PubMed / Medline, SciELO, LILACS; which evaluate the most common complications and the treatment efficacy in subclinical hypothyroid pregnant women. A total of 416 documents were identified by systematic search, after deleting duplicates, a total of 413 articles were screened, 25 were reviewed in full text, 2 were excluded, finally 5 studies were included for qualitative and quantitative synthesis. **Results:** In the analysis of studies, we discovered that the most common complications related with subclinical hypothyroidism during pregnancy were spontaneous abortion ($P = 0.33$; OR 0.77; 95% CI: 0.61 to 0.97), pre-term delivery ($P = 0.46$; OR: 1, 11; 95% CI: 0.85 to 1.44) and abrupt placentae ($P = 0.56$; OR: 1.60; 95% CI: 0.33 to 7.66), when evaluating the treatment efficacy, we detected a favorable effect to abortion spontaneous. **Conclusions:** Untreated subclinical hypothyroidism during pregnancy is associated with miscarriage., premature delivery and abrupt placentae. Medical treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy only reduces cases of miscarriage.

MESH Subclinical hypothyroidism, Thyroxine, Premature birth, Abruptio Placentae, Miscarriage.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
1.5.1. GENERAL.....	10
1.5.2. ESPECÍFICOS.....	10
1.6. DELIMITACIÓN.....	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	11
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
2.2 BASES TEÓRICAS	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	21
3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	21
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	22
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	22
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	23
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	23
4.5 PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS.....	23
4.6 EXTRACCIÓN DE DATOS.....	24
4.7 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	24
4.8 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	25
4.9 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	25
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	27
5.2 DESENLACES EVALUADOS POR LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	32
5.3 RIESGO DE SESGO.....	32
5.4 EFECTOS GLOBALES EN DESENLACE.....	34
5.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y DE GRUPOS.....	35
5.6 CERTEZA DE LA EVIDENCIA	35
5.7 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	37
5.8 CONCLUSIONES.....	40
RECOMENDACIONES.....	41
ANEXOS.....	45

INTRODUCCIÓN

La patología tiroidea durante el embarazo es común, se presenta entre 0.5 y el 2% es gestantes en el primer trimestre (1). Dichas patologías incluyen al hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroidismo subclínico; en este último la bibliografía señala que no existe evidencia suficiente sobre las complicaciones y los beneficios de recibir tratamiento médico.

Las revisiones sistemáticas son fundamentales para a investigación de un problema, son consideradas del nivel más alto de evidencia sobre intervenciones en tema de salud. Las revisiones sistemáticas (RS) pueden o no tener como desenlace un metaanálisis (2). El metaanálisis es un resumen de síntesis cuantitativa, de datos estadísticos obtenidos de los estudios en la revisión bibliográfica (3).

Por lo tanto, tener una evidencia sólida sobre la patología y las complicaciones de las gestantes que no reciben tratamiento oportuno, aportaría en la toma de decisiones a los profesionales de la salud.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por la elevación de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH), con niveles normales de hormonas tiroidea (T3 y T4) y autoinmunidad negativa (4). Sus manifestaciones clínicas con casi nulas, razón por la cual, su diagnóstico muchas veces es difícil, sin embargo, de realizarse un interrogatorio clínico de calidad al paciente, se puede encontrar manifestaciones en diferentes órganos y sistemas del cuerpo, que de no ser tratadas, afectarán la morbimortalidad del individuo(5).

El 10% de la población general, incluyendo grupos vulnerables. Entre 2-5% de mujeres embarazadas son diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico (5). En Perú, el programa de tamizaje prenatal descrito en la norma técnica del Ministerio de Salud (MINSA), no incluye exámenes para dosaje de hormonas tiroideas, por lo tanto, no se cuenta con una estadística exacta(6).

Actualmente, existe mucha controversia sobre el tratamiento adecuado del hipotiroidismo subclínico en población general, debido a que la evidencia no muestra un beneficio claro (7). En el caso de las gestantes, consideradas como población vulnerable se han realizado estudios de analíticos, cohortes y casos control, los cuales demuestran que durante los últimos 20 años hubo un aumento significativo en casos de disfunción tiroides en esta población, y se han descrito complicaciones médicas de importancia en los grupos que no fueron diagnosticados a tiempo y que no recibieron tratamiento oportuno (8). Existe una RS relacionada a este tema, realizada hace más de 15 años; sin embargo, no tiene el mismo enfoque que se plantea en este proyecto; por ello, que se plantea realizar una RS de estudios analíticos acerca de las principales complicaciones del hipotiroidismo subclínico no tratado en gestantes.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación descritas en estudios analíticos?

1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis sigue la línea de investigación de: Salud materna, perinatal y neonatal que se encuentra en el listado de prioridades de investigación en el Perú 2019-2023. Acorde con la Resolución Ministerial N° 658-2019/MINSA que aprueba las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019 – 2023. Así mismo, pertenece a las líneas de Investigación de la Universidad Ricardo Palma que rigen en el periodo 2021-2025: Área de conocimiento Medicina, Salud materna, perinatal y neonatal.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los trastornos tiroideos son una patología común durante el embarazo, suelen involucrar problemas de inmunidad o disfunción, que afectan la tiroides y el embarazo, generalmente no ocasionan síntomas ni signos, por ello gran parte de las pacientes reciben un diagnóstico incidental basado en bioquímica. El hipotiroidismo subclínico es el trastorno tiroideo más común durante el embarazo(8). En países de Latinoamérica no se encuentran cribajes de hormonas tiroideas durante el embarazo, sin embargo, la Asociación Americana de Tiroides, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad de Endocrinología recomiendan un tamizaje dirigido a pacientes con riesgo, con énfasis en mujeres embarazadas, este debe ser de forma precoz, aproximadamente a la semana 10 de gestación(9).

Estudios demuestran que existen complicaciones relacionadas hipotiroidismo subclínico durante la gestación, sin embargo, aún es controversial el beneficio del tratamiento; al ser una patología de fácil diagnóstico laboratorial, se debería tomar en cuenta en el proceso de tamizaje y controles pre natales, de esta manera de podría reducir los riesgos y las complicaciones, como retraso psicomotor, bajo peso al nacer, aumento de la mortalidad tenemos a la

enfermedad hipertensiva del embarazo y el parto pretérmino.(5) Se debe tener en cuenta que en estudios cohorte y casos control realizados se demostró que el tratamiento con l-tiroxina, ayudó a reducir la tasa de incidencia de complicaciones en un porcentaje significativo.(10)

En este contexto, el presente trabajo busca es determinar las complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación descritas en estudios analíticos, de esta forma los resultados obtenidos pueden considerarse un aporte valioso para futuros estudios a realizarse dentro de nuestro entorno epidemiológico.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 General

Realizar una revisión sistemática para identificar las complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación y el rol del tratamiento médico con respecto a ellos.

1.5.2 Específicos

- Establecer cuáles son las complicaciones más frecuentes en gestantes con hipotiroidismo subclínico.
- Identificar la eficacia del tratamiento médico con respecto a las complicaciones más frecuentes en gestantes con hipotiroidismo subclínico.

1.6 DELIMITACIÓN

Estudios analíticos los realizados en gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico durante controles prenatales.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

So y Tawara, en el año 2020 realizó un estudio llamado “*Factores de riesgo del hipotiroidismo subclínico y la posible contribución al aborto espontáneo: una revisión*”. Donde se seleccionaron 28 estudios de la búsqueda en PubMed/Medline, utilizando TSH>2.5 mUI/L como valor de corte y la tasa de abortos en dichos estudios, en dichos estudios los anticuerpos tiroideos se midieron en solo 15. Los métodos de medición de TSH se describieron en 18 estudios. Nueve estudios, que concluyeron que el SCH leve contribuyó al aborto espontáneo, evaluaron el estado de la tiroides solo después del inicio del embarazo, pero no antes. Sin embargo, tras la revisión de los 28 estudios se concluyó que todos los informes de SCH leve que contribuyó al aborto espontáneo involucraron un diagnóstico al principio del embarazo, a diferencia de antes del embarazo(11).

Vaglio y Céspedes en su trabajo de investigación titulado “*Actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo: hipotiroidismo e hipertiroidismo*”, de Octubre 2020, realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados en los últimos 5 años, utilizando como términos de búsqueda: enfermedad, tiroidea, gestacional, fisiología tiroidea, hipotiroidismo, hipotiroxinemia, levotiroxina, hipertiroidismo, enfermedad de Graves y terapia antitiroidea, obteniendo literatura de bases de datos, Pubmed/Medline, Science Direct, SciELO y Springerlink, describe que aunque los efectos del hipotiroidismo subclínico en el embarazo son controversiales, aunque los estudios han reportado efectos similares a los vistos con el hipotiroidismo clínico (preeclampsia, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta, diabetes, estrés fetal y abortos), los autores lo lograron un consenso sobre las complicaciones fetales, recalcando las neurológicas (12).

Meng Rao, en el 2019 realizó una revisión sistemática y meta-análisis titulado, “*Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis*” en la revista *Human*

Reproduction Update. Dónde realizaron una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed/Medline, EMBASE, Web of Science y Cochrane Controlled Trials Register y Clinicaltrials.gov. En total se incluyeron 13 meta-análisis que agruparon a 7970 mujeres. Ocho de estos estudios fueron ensayos controlados aleatorios (ECA) y cinco fueron estudios retrospectivos. Los resultados demostraron que el tratamiento médico con levotiroxina disminuyó significativamente el riesgo de pérdida del embarazo (RR = 0,43, IC del 95%: 0,26-0,72, P = 0,001, I² = 0%) pero no del parto prematuro (RR = 0,67, IC del 95%: 0,41 -1,12, P = 0,13, I² = 0%) en mujeres con hipotiroidismo subclínico. (13)

Martinez et al. en su trabajo "*Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review*", publicado en el 2018, describe que no existe un protocolo estandarizado para la detección de la disfunción tiroidea en el primer trimestre del embarazo, incluso el diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo no está esclarecido. Sabiendo que el hipotiroidismo materno es una de las primeras causas de trastornos neurológicos neonatales aún existe una falta evidencia científica sobre el impacto en el neurodesarrollo infantil del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre de gestación. (14)

López-Tinoco et al realizó un trabajo publicado en el año 2017 "*Impacto de la autoinmunidad antitiroidea positiva en gestantes con hipotiroidismo subclínico*", un estudio de cohortes retrospectivo en 435 mujeres con HSC en el primer trimestre de la gestación, con seguimiento durante el embarazo, se obtuvo como resultado que el 9% de las gestantes desarrolló diabetes gestacional , preeclampsia una sola paciente, 8 HTA inducida en el embarazo, 2 pacientes HTA crónica (0,5%), 10 pacientes tuvieron amenaza de parto pretérmino (2,3%), se registraron 12 partos pretérmino (2,8%), 6 abortos (1,4%) a las 12,6 (DE 3,1) de media de semanas de gestación y 6 muertes fetales intrauterinas (1,4%). No hubo ningún caso de abrupto placentae. Sin embargo, demostró que existe una relación significativa entre el aborto y el hipotiroidismo subclínico asociado a autoinmunidad tiroidea

positiva, debido a que la probabilidad de presentar aborto fue de 10,25 veces mayor en las gestantes que presentaban autoinmunidad positiva con respecto a las que la presentaban negativa; con respecto a la inmunidad positiva, el autor concluye que el hipotiroidismo subclínico con autoinmunidad positiva tiene mayor riesgo de aborto.(15)

Maraka et al, en el 2016 realizó una búsqueda sistemática la que tituló “*Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*”. Incluyó búsquedas en Ovid MEDLINE en proceso y otras citas no indexadas, Ovid MEDLINE, el Registro Cochrane de Ensayos Controlados, Ovid EMBASE, Web of Science y Scopus. Incluyó ensayos aleatorios y estudios de cohortes de mujeres embarazadas con Hipotiroidismo subclínico, se tomaron en cuenta los resultados adversos del embarazo y del recién nacido. Se comparó el grupo de estudio con mujeres embarazadas eutiroideas, las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico tenían un mayor riesgo de pérdida del embarazo, desprendimiento de placenta, rotura prematura de membranas y muerte neonatal. Y se concluyó que el hipotiroidismo subclínico durante el embarazo se asocia con múltiples resultados adversos maternos y neonatales; además el tratamiento con levotiroxina para prevenir estos resultados adversos sigue siendo incierto. (16)

Reid et al en su revisión sistemática, “*Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy en el año 2013*”, evaluó los efectos del tratamiento del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, en un grupo de 115 mujeres dividido en dos sub grupos: el primero recibió tratamiento de levotiroxina y el segundo no recibió tratamiento. Dividieron los efectos en resultados primarios (preeclampsia, parto pre término) y secundarios (abortos espontáneos, hipertensión gestacional y desprendimiento de placenta. Se encontró que la preeclampsia se redujo en significativamente; en el parto pre término, de observó que el grupo que recibió levotiroxina obtuvo un 7.2% mientras que en el grupo control el 26% presentó dicha complicación; acerca del aborto espontáneo, el grupo que recibió levotiroxina presentó esta complicación en un 3.5%, mientras que el

segundo grupo 13.5%. Finalmente, en la hipertensión gestacional y en el desprendimiento de placenta, no se reportaron diferencias significativas.(10)

Quesada et al en su trabajo titulado “*Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo publicado*” en el 2009, describe al hipotiroidismo subclínico como la elevación de TSH en presencia de secreciones en rangos normales de T3 y T4, recalcando que el hipotiroidismo subclínico se encuentra entre 2-5% de las mujeres embarazadas y su causa más frecuente es la Tiroiditis de Hashimoto. La mujer gestante con hipotiroidismos subclínico, puede no presentar clínica alguna. Sin embargo, se ha asociado a complicaciones maternas y fetales, tales como hipertensión gestacional, parto pre término retraso psicomotor, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad materno fetal.(5)

2.2 BASES TEÓRICAS

GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides se encuentra localizada en la parte anterior e inferior del cuello, delante de la tráquea y debajo de la piel, es un órgano endocrino con forma de mariposa conformada por 2 lóbulos, pesa entre 15 y 30 gramos. Su irrigación está a cargo de dos sistemas arteriales, la arteria tiroidea superior, rama de la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, rama del tronco tirocervico escapular; mientras que su sistema venoso está fragmentado en tres. El de la vena tiroidea superior, tributario de la vena yugular interna. El de la vena tiroidea media, tributario de la vena yugular interna, y el de las venas tiroideas inferiores que directamente son tributarias de los troncos braquiocefálicos. El sistema linfático de la glándula tiroides, va paralelo al sistema venoso y drenan en el área VI. (17)

En su histología, podemos encontrar cambios según su estado funcional. Está compuesta por células epiteliales que se organizan en estructuras circulares a modo de esferas que contienen una sustancia conocida como coloide. Por lo tanto, estas estructuras se llaman folículos tiroideos, y a las células que

están adyacentes son células foliculares. Su estructura con respecto a la función, va a variar, cuando la tiroides esta inactiva, los folículos están distendidos llenos de coloides, a diferencia cuando está activa, aquí los folículos vacían el coloide y las células ganan en altura haciéndose cuboides o cilíndricas, expresando una intensa actividad hormonal.(17)

HORMONAS TIROIDEAS

La tiroides al ser una glándula endocrina tiene la función de síntesis y secreción. Proceso el cual se realiza por medio de 7 reacciones especializadas. Captación, transportación, oxidación, yodación, acoplamiento, captación, y ruptura. La captación de yodo se da mediante la proteína NIS, con que contra el yodo dependiendo del sodio. El yodo es transportado de la membrana basal a la membrana apical, en este proceso sale el coloide mediante la pendrina, localizada en la membrana apical. Luego, se produce la oxidación del yodo, mediante la enzima tiroxidasa, aquí el yodo se convierte en yodonio. Dicho yodonio se incorpora a la Tiroglobulina mediante la tiroperoxidasa, para producir yodotirosinas, formando monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). La TPO nuevamente participa, en el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas, que son las T4 y T3. Finalmente se hace la captación de coloides pro endocitosis, y la ruptura proteolítica de los enlaces Tg-HT, con liberación de T4 y T3 a la sangre.(18)

El control de las hormonas tiroideas se han mediante en eje hipotálamo, hipófisis tiroides. La TRH (hormona liberadora de tirotrópina) estimula la a la hipófisis a la síntesis de TSH, la cual, a su vez, estimula a síntesis y secreción de hormonas tiroideas T3 y T4.(17) El rango normal de TSH está situado entre 0.5-4.5 mU/L y los niveles de T4 en plasma se sitúan entre 60 y 150 nmol/L y los de T3 se sitúan entre 1,2 y 2,7 nmol/L. Su alteración en estos rangos normales nos llevaría a diferentes patologías definidas como hipotiroidismo e hipertiroidismo, y sus variantes clínicas y sub clínicas.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se puede deber a una enfermedad hipotalámica-hipofisaria o una enfermedad tiroidea primaria lo que nos lleva a su clasificación en hipotiroidismo primario e hipotiroidismo secundario. Los signos y síntomas van a depender de la magnitud de deficiencia de las hormonas tiroideas y la agudeza con la que se va a desarrollar la enfermedad. Se tolera mejor cuando la deficiencia de da de forma gradual (en los casos del hipotiroidismo primario) y la una deficiencia aguda se cuándo en el paciente post tiroidectomía o post suspensión de hormona tiroidea exógena. Las manifestaciones clínicas muchas veces van a depender si es primario o secundario, pero van a tener signos y síntomas en común en partes específicas del cuerpo: (19)

- Piel: En los pacientes con hipotiroidismo la piel es pálida y fría, siendo este el síntoma más común, sin embargo, pueden pasar otros cambios como, la disminución de la sudoración, hipopigmentación, se puede presentar una coloración amarillenta si el paciente presenta carotemia, por el otro lado también puede presentarse una hiperpigmentación cuando el hipotiroidismo primario está asociada a insuficiencia suprarrenal primaria.
- Cabello opaco, quebradizo, pérdida de cabello, las uñas del paciente con hipotiroideo por lo general con delgadas y quebradizas.
- Mixedema, este puede ser severo y generalizado. Se da por el resultado de la infiltración de la piel con glicosaminoglicanos con retención de agua asociada.
- Hematológica, existen reportes de caso coagulopatías asociadas al hipotiroidismo, asimismo así mismo los pacientes con hipotiroidismo sufren de una disminución de la masa de los glóbulos rojos y una anemia hipoproliferativa normocrómica, normocítica.

Hipotiroidismo primario

Es la alteración funcional más frecuente de la tiroides. La clínica que presenta el paciente puede ser muy inespecífica, y va a depender de la intensidad y el tipo de hipotiroidismo que presente el paciente. En piel y mucosas, encontraremos una piel, pálida, áspera con mayor sequedad, pedo y uñas quebradizas. El paciente presentará un metabolismo lento, por lo que

presentará intolerancia al frío, aumento de grasa corporal, retención hídrica y pro consecuente aumento de peso. En el sistema cardiovascular podemos encontrar disminución en la contractibilidad cardíaca, cuya presentación más grave sería taquicardia y derrame pericárdico. En cuadros de hipotiroidismo grave podemos encontrar alteraciones a nivel del sistema respiratorio, como hipoventilación secundaria a la depresión de los estímulos ventilatorios o fenómenos de apnea obstructiva secundarios al engrosamiento faríngeo, laríngeo y lingual. En los exámenes de laboratorios, hemograma es frecuente encontrar una anemia normocítica, normocrómica, se encuentra una disminución de la producción de T4 y T3 causa un aumento compensatorio de los niveles de TSH. Este mecanismo compensatorio nos va a permitir clasificar en 2 el hipotiroidismo primario:(20)

- a. Hipotiroidismo clínico o manifiesto: En este sub tipo vamos a encontrar los niveles de TSH elevadas y T3 y T4 disminuidos. Por lo tanto, tendremos una clínica más definida.
- b. Hipotiroidismo subclínico: Encontramos TSH elevada, pero niveles de T4 y T3 normales. Puede presentar síntomas de menor intensidad o ser asintomático.

Hipotiroidismo secundario

También conocido como hipotiroidismo central, se produce por un déficit de TSH, representa menos del 1% de los casos, puede ser congénito tal como es el caso de una hipoplasia hipofisiaria. Los defectos funcionales en la síntesis de TSH son muy poco frecuentes, sin embargo, se puede atribuir a la mutación de ciertos tipos de genes receptores de B-TSH o del Pit-q. El hipotiroidismo secundario también puede ser yatrogénicos, existen ciertos fármacos como la dopamina y los glucocorticoides inhiben directamente la síntesis y/o secreción de TSH hipofisaria. (21)

Alteraciones tiroideas durante la gestación

La fisiología tiroidea se ve alterada durante la gestación, y sus errores de diagnósticos y tratamientos pueden tener consecuencias muy graves. Añadiendo a esto que la función de la tiroides irá cambiando de acuerdo al

trimestre de gestación. Las hormonas tiroideas son transportadas en el suero por tres proteínas mediante uniones no covalentes: albúmina, transtirretina, y globulina transportadora de hormona tiroidea (GTHT). Durante la gestación, el aumento de estrógenos, duplica la GTHT debido a mayor producción hepática y menor degradación, por lo cual disminuye transitoriamente el nivel sanguíneo de T4 libre(22), otro cambio que contribuye al descenso de T4L es el aumento de la filtración glomerular de yodo, por ello en mujeres gestantes los requerimientos diarios de yodo deben estar en el rango de que debe estar entre 150-249 µg/L. Se ha demostrado que la hCG tiene una acción estimulante sobre la glándula tiroidea debido a que la hCG está conformada por una subunidad alfa común y una subunidad beta única, siendo la subunidad beta homóloga de la TSH, como resultado, hCG tiene una actividad estimulante de la tiroidea. Entonces en la mujer gestante vamos a encontrar un aumento de la TSH en consecuencia a la disminución de T4L, sin embargo, estos valores van a cambiar aproximadamente a la semana 12 de gestación, donde la hCG inicia su ascenso y estimula mediante su subunidad beta a la tiroidea produciendo un aumento de T4 libre y una disminución de los niveles de TSH.(23)

Hormonas tiroideas durante la gestación

No existen rangos específicos para la población de mujeres gestantes, sin embargo, la American Thyroid Association (ATA) en sus guías sugiere los siguientes valores dependiendo de la semana y trimestre de embarazo. (24)

- *Semanas 7 a 12: TSH entre 0,4 mU / L - 0,5 mU / L*
- *Segundo y tercer trimestre: debe haber un retorno gradual de la TSH hacia el rango normal para no embarazadas.*
- *El rango de referencia superior para la T4 total aumenta aproximadamente un 5 por ciento por semana, comenzando en la semana*
- *Aproximadamente a las 16 semanas, los niveles de T4 total (y T3) durante el embarazo son 1.5 veces más altos que en mujeres no embarazadas (debido al exceso de TBG).*

Hipotiroidismo y gestación

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo durante la gestación son similares a las que ocurren en personas no gestantes. El cuadro clínico puede incluir fatiga, intolerancia al frío, constipación, aumento de peso. Sin embargo, estos síntomas frecuentemente son atribuidos a la gestación, también por ello es muy común que las gestantes sean catalogadas como asintomáticas. (25)

Durante la gestación hay un incremento del metabolismo en comparación a las mujeres no gestantes y esto se ve reflejado en los exámenes de perfil tiroideo. Estos cambios incluyen incremento de T3, T4. Además, como se describe anteriormente los niveles de hCG en suero, dan como resultado una reducción de la concentración de la TSH en suero durante el primer trimestre. Estos cambios nos llevan a concluir que, en un embarazo normal sin patología ni antecedentes de riesgo, existen cambios en la fisiología de la tiroides, y las pruebas tiroideas deben interpretarse utilizando rangos específicos de TSH y T4 adaptados a cada trimestre. Estos rangos deberían ser indicados por el kit de laboratorio, pero de no estar disponibles estos valores, se consideran a los valores de T4 libre discordantes con TSH y la medición de T4 total puede ser superior a la de T4 libre en el segundo y tercer trimestre. Los niveles totales de T4 durante la última etapa del embarazo son aproximadamente 1,5 veces más altos que en mujeres no embarazadas. (25)

Aunque existe mucha discrepancia en el tratamiento se han descrito complicaciones tanto maternas como fetales asociadas al no tratamiento del hipotiroidismo subclínico. (10)

- Preeclampsia
- Parto pretérmino
- Aborto espontáneo
- Hipertensión gestacional
- Desprendimiento prematuro de placenta

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- **HIPOTIROIDISMO:** Alteración funcional más frecuente de la tiroides. Caracterizada por una disminución de la producción de T4 y T3, que causa un aumento compensatorio de los niveles de TSH.
- **HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO:** En este sub tipo de hipotiroidismo caracterizado por niveles de TSH aumentada y T3 y T4 normales. Sin la presencia de signos y síntomas característicos del hipotiroidismo.
- **LEVOTIROXINA:** forma sintética de la tiroxina, usada como un reemplazo hormonal en pacientes con patología de tiroides.
- **AMENAZA DE ABORTO:** sangrado vaginal durante las primeras 20 semanas de gestación
- **ABORTO:** Interrupción voluntaria o involuntaria del embarazo antes de las 20 semanas de gestación.
- **PARTO PRE TÉRMINO:** Nacimiento que se produce antes de las 37 semanas de gestación.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS GENERAL

- Existen complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- Las complicaciones más frecuentes en gestantes con hipotiroidismo no tratado son aborto espontáneo, abrupción placentaria y parto prematuro.
- El tratamiento médico es eficaz para disminuir las complicaciones frecuentes en gestantes con hipotiroidismo subclínico.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de Estudios Analíticos, cohortes.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población está compuesta por estudios analíticos (EA) disponibles en la base de datos de PubMed/Medline, SciELO, LILACS; los cuales evalúan las complicaciones más frecuentes y la eficacia del tratamiento médico en gestantes hipotiroideas subclínicas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- EA que incluyan a mujeres gestantes diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico durante la gestación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios no disponibles en su versión completa
- Reporte de casos, editoriales, revisiones
- Resúmenes de congreso
- Estudios con conflicto de interés, realizados por empresas farmacéuticas.

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1: Operalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMAS DE MEDICION	INICADOR	ESCALA DE MEDICION	VALORES	INSTRUMENTOS
Autor	Persona que cumple con los criterios de autoría del ICMJE	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Apellido del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Año de publicación	Año en el cual el artículo científico fue publicado	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Año de publicación registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos CHROCANE
País	Territorio constituido en estado soberano	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	País de filiación del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Diseño de estudio	Estrategia o plan utilizado para responder pregunta de investigación	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Ensayos analíticos	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Población	Conjunto de individuos a estudiar	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Hipotiroidismo o subclínico	funcional de la tiroides, compensada por producción de TSH	Cualitativa	Indirecta	Niveles de TSH	Nominal	4.5-10 mU/L	Ficha de obtención de datos CHROCANE

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se ingresó al sistema de base de datos de PubMed/Medline, ScieLO y LILACS tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. Se usó el formato de extracción de datos para revisiones sistemáticas de Cochrane (Anexo A1), ya que este es el único ente reconocido mundialmente que rige la investigación realizando revisiones sistemáticas y especifica las pautas en su manual Cochrane de revisiones sistemáticas. Por lo tanto, el instrumento usado para la extracción de datos es válido y confiable.

4.5 PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS

Se descargaron todas las referencias encontradas a Endnote 20, programa mediante el cual se eliminaron los duplicados. Luego, se exportó esas

referencias a Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>). Se examinó los títulos y resúmenes, para la selección de estudios potenciales para su inclusión. Finalmente, el equipo investigador evaluó la versión de texto completo de cada estudio potencial para determinar la elegibilidad de forma independiente.

4.6 EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la extracción de datos de los artículos incluidos, se utilizó la ficha de recolección de datos de Cochrane, utilizada mediante la extensión Virtual de Cochrane, Review Manager 5.4, posteriormente se diseñó una ficha de recolección utilizando Microsoft Excel 2016 (Microsoft Washington). Se organizó la información de cada artículo seleccionado utilizando los datos de: Autor, año de publicación, país de desarrollo, características de población, características de la muestra, intervención, tiempo de seguimiento, conflicto de intereses entre autores, resultados de cada estudio (aborto, trabajo de parto pre término, abrupto placentae).

4.7 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

El autor evaluó la calidad de los estudios elegibles de forma independiente. El riesgo de sesgo de las cohortes y los estudios de casos y controles se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). (Anexo A2)

El instrumento NOS evalúa tres dominios de riesgo de sesgo: 1. Selección de los grupos de estudio (ítems: representatividad de la cohorte expuesta, selección de la cohorte no expuesta, verificación de exposición y demostración de que el resultado de interés no se presentó inicio de estudio); 2. Comparabilidad de grupos (elementos: comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis); y 3. Verificación de la exposición y el resultado (ítems: evaluación del resultado, seguimiento lo suficientemente largo para que ocurran los resultados, adecuación del seguimiento de las cohortes). Daremos 1 punto por cada ítem (2 puntos por ítem de comparabilidad) de

acuerdo con la adecuación metodológica. El NOS otorga una puntuación máxima de 9 puntos. Consideraremos que una puntuación ≥ 7 significa bajo riesgo de sesgo, una puntuación de 4-6 significa riesgo moderado de sesgo y una puntuación <4 significa alto riesgo de sesgo.

El riesgo de sesgo de los estudios aleatorios y no aleatorios se evaluó mediante la herramienta Cochrane, Review Manager5.4., de esta forma se obtuvo las gráficas de sesgo de cada estudio.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo al ser una revisión sistemática y meta-análisis no trabaja con datos de seres humanos directamente, por ello no se requirió consentimiento informados, ni método alguno para garantizar la confidencialidad. Sin embargo, se cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma. Los resultados de esta investigación han sido enviados a publicar a una revista científica. El protocolo de investigación ha sido registrado ya aceptado en la base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente en salud y atención social, bienestar, salud pública, educación, crimen, justicia y desarrollo internacional, donde hay un resultado relacionado con la salud; PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) con su respectivo PROSPERO ID: CRD42021220196.

4.9 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Uno de los grupos de análisis tuvo una heterogeneidad muy elevada ($I^2=86\%$)

Se limitó el número de bases a consultar, los estudios incluidos en el análisis cualitativo y cuantitativo son de tipo cohorte retrospectiva.

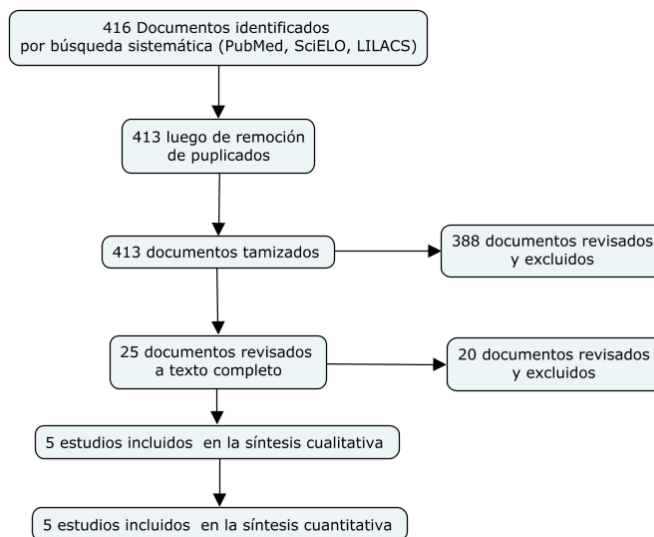
Los estudios metaanálisis, tienen propiamente limitaciones y sesgos, por ello se evaluaron mediante el sistema GRADE y NOS, para poder tener una estimación de estos

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron un total de 416 documentos por búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scielo y LILACS (Anexo A3), posterior a la eliminación por duplicados, se tamizaron un total de 413 artículos, de los cuales 25 fueron revisados a texto completo, 20 fueron excluidos (Anexo A4), y finalmente 5 estudios fueron incluidos para síntesis cualitativa y cuantitativa (Figura 1)

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios



En los estudios incluidos, el número de participantes varió de 5405 a 50 participantes. Todos se dieron en ambiente hospitalario, teniendo como seguimiento los controles prenatales de las pacientes. Con respecto a la definición de hipotiroidismo subclínico, todos los estudios utilizaron como valor de corte diagnóstico los niveles de TSH $\geq 2,5$ mUI / L, con valores de T4 en rangos normales. Todos utilizaron resultados de laboratorios y registros de historias clínicas como fuente de datos (Tabla 2).

Tabla 2: Características de los estudios individuales incluidos

Autor, año (País)	Población, edad, definición de Hipotiroidismo subclínico, criterio de inclusión o exclusión	Número de pacientes	Intervención	Control	Seguimiento	Desenlace	Financiamiento	Conflicto de interés
Bernardi LA, 2013 (EEUU)(26)	<ul style="list-style-type: none"> •Mujeres gestantes •Edad 22-42 años •TSH sérica superior a 2,5 mUI / L con un nivel normal de tiroxina libre (0,9-1,7 ng / dL) o índice de tiroxina libre normal (FTI) •Criterio de inclusión: Antecedente de aborto espontáneo <10 ss de gestación • Criterio de exclusión: Gestaciones múltiples, aborto por cromosomopatías 	I: 69 C:221 I ₁ :24 I ₂ :15	I: HSC C: Eutiroidea I ₁ :HSC-levotiroxina I ₂ :HSC-No tratamiento	Controles prenatales	Inmediato	<ul style="list-style-type: none"> •Aborto espontáneo •Parto pretérmino 	University of Chicago	No declarado

<p>Maraka S 2017 (EEUU)(27)</p>	<p>•Mujeres gestantes con hipotiroidismo subclínico •Edad: 18-55 años •Concentración elevada de TSH (superior a 2,5 mUI / L) con concentraciones normales concurrentes de hormona tiroidea• Criterios de inclusión: Diagnóstico antes de las 4 semanas del primero control o 3 meses después •Criterios de exclusión: Mujeres sin cobertura de seguro médico, gestaciones múltiples</p>	<p>I:843 C:4562</p>	<p>I: HSC-levotiroxina C:HSC-No tratamiento</p>	<p>Controles prenatales</p>	<p>Inmediato</p>	<p>•Aborto espontáneo •Parto pretérmino •Abrupto placentae</p>	<p>Autofinanciado</p>	<p>Todos los autores han completado el formulario de divulgación uniforme del ICMJE</p>
---	---	-------------------------	---	-----------------------------	------------------	--	-----------------------	---

<p>Nazarpour S 2018 (Irán)(28)</p>	<p>•Mujeres gestantes •Edad promedio 27 años •Nivel de FT4I normal (1 a 4,5) a pesar de un nivel reducido de TSH (0,1 mUI / L) •Criterios de inclusión: haber sido parte de Tehran Thyroid and Preg-nancy Study •Criterios de exclusión: Multigesta, TPOAb+</p>	<p>I: 183 C:183</p>	<p>I: HSC- levotiroxina C: HSC-No tratamiento</p>	<p>Controles prenatales</p>	<p>Durante la gestación</p>	<p>•Parto pretérmino •Abrupto placentae</p>	<p>Research Institute for Endocrine Sciences</p>	<p>No presentan conflicto de intereses</p>
--	---	-------------------------	---	---------------------------------	---------------------------------	---	--	--

<p>Sharmeen M 2014 (Bangladesh)(29)</p>	<p>•Mujeres gestantes •Edad 15-44 años •TSH elevada en presencia de niveles sanguíneos normales de hormona tiroidea •Criterios de inclusión: Diagnóstico dentro de los 6 meses previos al estudio. •Criterios de exclusión: Multigesta, patologías crónicas</p>	<p>I: 29 C:21 I₁:26 I₂:3</p>	<p>I: HSC C: Eutiroidea I₁: HSC-levotiroxina I₂:HSC-No tratamiento</p>	<p>Controles prenatales</p>	<p>Durante la gestación</p>	<p>•Aborto espontáneo</p>	<p>Autofinanciado</p>	<p>No declarado</p>
<p>Wang S 2012 (China)(30)</p>	<p>•Mujeres gestantes •Edad: 19-45 años • TSH≥2.5 •Criterios de inclusión: Gestante de primer trimestre. •Criterios de exclusión: Multigesta, patologías crónicas</p>	<p>I: 168 C:542 I₁:28 I₂:168</p>	<p>I: HSC C: Eutiroidea I₁:HSC-levotiroxina I₂:HSC-No tratamiento</p>	<p>Controles prenatales</p>	<p>Durante la gestación</p>	<p>•Aborto espontáneo •Parto pretérmino</p>	<p>Autofinanciado</p>	<p>No declarado</p>

5.2 DESENLACES EVALUADOS POR LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Todos los estudios fueron revisados de forma completa, tuvieron como fuente de datos resultados de laboratorio y registros médicos. Se definió como hipotiroidismo la Concentración elevada de TSH (superior a 2,5 mUI/L) con concentraciones normales concurrentes de hormona tiroidea.

Tres estudios(27) (28) (29) tuvieron su cohorte basada en gestantes hipotiroideas subclínicas, dividiéndola en dos grupos de estudios hipotiroidismo subclínico, con y sin tratamiento. Dichos estudios tuvieron como desenlace en común el aborto espontáneo, parto pre término y abrupto placentae.

Dos estudios presentaron ambos grupos controles, Bernardi, dividió su cohorte en pacientes con hipotiroidismos subclínico, y eutiroideas, a su vez calculó la tasa de nacidos vivos en dos subgrupos, hipotiroidismo subclínico con o sin tratamiento (26); S Wang tuvo la misma distribución en su grupo cohorte pero en su estudio al evaluar los grupos de hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento, el encontró como desenlace aborto espontáneo y parto pre término. (30).

5.3 RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo de los 5 estudios se evaluó mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Posteriormente se ingresaron los datos al programa Review Manager 5.4, herramienta extensión de Cochrane diseñada para revisiones sistemáticas, se modificó la herramienta de acuerdo a los criterios de NOS, teniendo 3 secciones, Selección, Comparación y Desenlace. (Tabla 3)

En la mayoría los estudios realizaron una adecuada selección, comparación y desenlace obteniendo un riesgo moderado en la NOS (Figura 2,3).

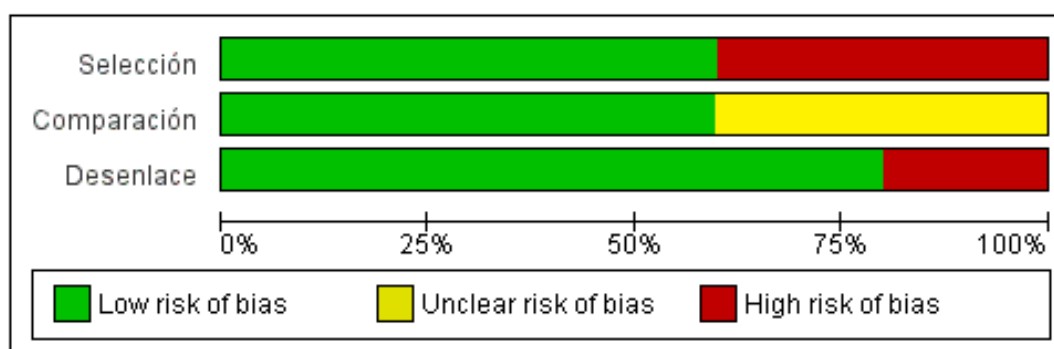
Tabla 3: Evaluación de Sesgo NOS

	Selección	Comparabilidad	Exposición	Conclusión
Bernardi LA 2013	★★★	★	★	Moderado riesgo
Maraka S 2017	★★★★★	★★	★★	Bajo riesgo
Nazarpour S 2018	★★	★★	★★	Moderado riesgo
Sharmeen M 2014	★★	★★	★★	Moderado riesgo
Wang S 2012	★★★★★	★	★★	Bajo riesgo

Figura 2: Riesgo de sesgo de estudios seleccionados

	Selección	Comparación	Desenlace
Bernardi LA 2013	+	?	-
Maraka S 2017	+	+	+
Nazarpour S 2018	-	+	+
Sharmeen M 2014	-	+	+
Wang S 2012	+	?	+

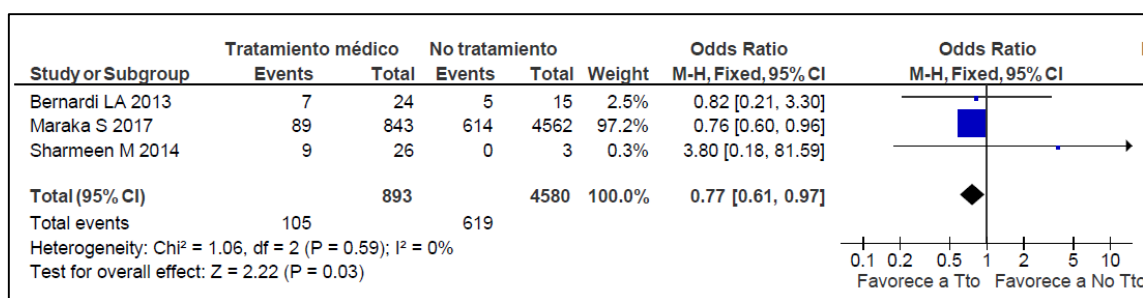
Figura 3: Resumen del Riesgo de sesgo de estudios seleccionados



5.4 EFECTOS GLOBALES EN DESENLACE

En el presente trabajo, las complicaciones más frecuentes en gestantes hipotiroideas subclínicas fueron aborto espontáneo, parto pre término y abrupto placentae. A partir de esto se organizó los estudios para su síntesis cuantitativa, se formaron 3 grupos. El primer grupo conformado por 3 estudios, presentó homogeneidad ($I^2=0\%$); y se evaluó el aborto espontáneo como complicación en gestantes hipotiroideas subclínicas que recibieron y no recibieron tratamiento médico, se demostró que existe un efecto beneficioso del tratamiento médico en gestantes con hipotiroidismo subclínico con respecto al aborto espontáneo. ($P= 0,03$; OR 0,77; IC 95%: 0,61 a 0.97). (Figura 4)

Figura 4: Metaanálisis efecto del tratamiento médico sobre el aborto espontáneo en gestantes con hipotiroidismo subclínico



En el segundo grupo, conformado por 3 estudios, se valuó el parto pre término como complicación, se encontró una alta heterogeneidad ($I^2=86\%$), no se encontró ningún efecto estadísticamente significativo que favorezca el tratamiento médico frente a esta complicación ($P=0.46$; OR:1,11; IC 95%: 0.85 a 1.44) (Figura 5).

Finalmente, al evaluar abrupto placentae como desenlace en el tercer grupo, con heterogeneidad no significativa ($I^2=34\%$), no se encontró un efecto a favor del tratamiento médico con respecto a esta complicación ($P=0.56$; OR:1,60; IC 95%: 0.33 a 7.66) (Figura 6).

Figura 5: Metaanálisis efecto del tratamiento médico sobre el parto pretérmino en gestantes con hipotiroidismo subclínico

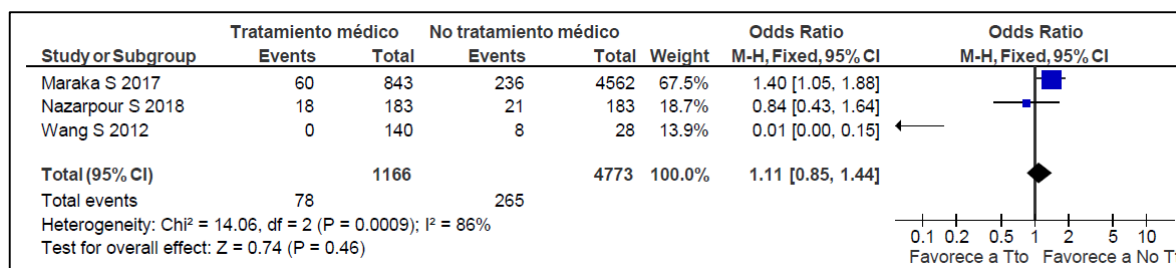
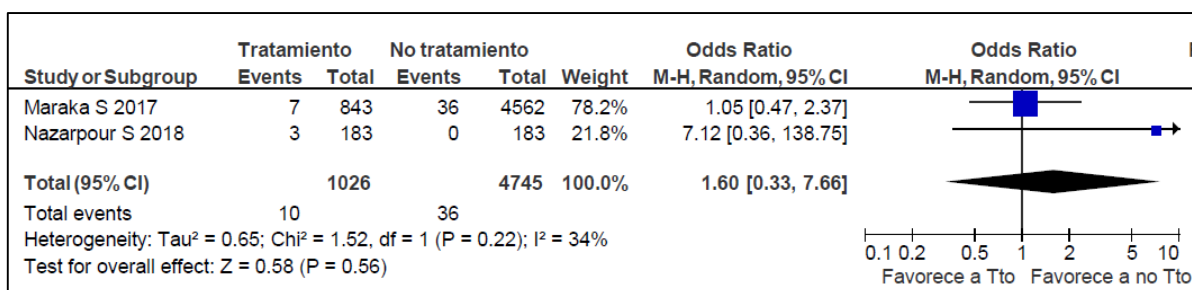


Figura 6: Meta análisis efecto del tratamiento médico sobre el abrupto placentae en gestantes con hipotiroidismo subclínico



5.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y DE GRUPOS

Se ejecutó el análisis de sensibilidad para el desenlace de aborto espontáneo, y se excluyó al estudio realizado por Wang S. debido a su valor opuesto del efecto, dándonos como resultado la homogeneidad entre los tres estudios restantes ($I^2=0\%$).

5.6 CERTEZA DE LA EVIDENCIA

La utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar la calidad de la evidencia encontrada y poder realizar las recomendaciones respectivas. Se encontraron 3 desenlaces. Aborto espontáneo, parto pre término, y abrupto placentae, la evidencia de la certeza es baja. Esto se atribuyó principalmente al riesgo de sesgo, inconsistencia de imprecisión de los estudios (Tabla 4).

Tabla 4: Resumen de los resultados para evaluar la certeza de evidencia, usando sistema GRADE

Evaluación de certeza		Nº de pacientes		Efecto		Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Tratamiento médico	No tratamiento médico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Aborto espontáneo						
3	Estudios observacionales	105/893 (11.8%)	619/4580 (13.5%)	OR 0.77 (0.61 a 0.97)	28 menos por 1000 (de 48 menos a 4 menos)	⊕○○○ MUY BAJA
Parto pre término						
3	Estudios observacionales	78/1166 (6.7%)	265/4773 (5.6%)	OR 1.11 (0.85 a 1.44)	6 más por 1000 (de 8 menos a 23 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Abrupto placentae						
2	Estudios observacionales	10/1026 (1.0%)	36/4745 (0.8%)	OR 1.60 (0.33 a 7.66)	4 más por 1000 (de 5 menos a 48 más)	⊕○○○ MUY BAJA

5.7 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se incluyeron 5 estudios cohorte, en los cuales se evaluaron las complicaciones de hipotiroidismo no tratado en gestantes. Los estudios incluidos, fueron evaluados por NOS y se calificaron con bajo y moderado riesgo de sesgo.

En el estudio de Bernardi LA, se trabajó con una muestra de 39 gestantes, de las cuales 24 recibieron tratamiento médico: levotiroxina, y 15 gestantes no recibieron ninguna intervención. Todas tuvieron seguimiento mediante sus controles prenatales, evaluaron la tasa de nacidos vivos en ambos grupos y se obtuvo el OR para el nacimiento vivo entre los grupos tratados y no tratados fue 0,89 (IC del 95%, 0,30, 2,61), concluyendo que el grupo que fue intervenido, tuvo mejores resultados con respecto a la tasa de nacidos vivos.(26)

Maraka S, en su estudio tuvo como grupo de intervención con levotiroxina a 843 gestantes con hipotiroidismo subclínico, y de grupo control 4562 gestantes con la misma patología, se obtuvo como desenlaces aborto espontáneo (OR 0,62, IC 95%: 0,48 a 0,82), parto pretérmino (OR 1.60, 1.14 a 2.24), y abrupción placentaria (OR 1.05 (0.47 a 2.37) , estos tres desenlaces fueron motivo de nuestra búsqueda sistemática, sin embargo en este estudio se observan más desenlaces materno-fetales, y se recomienda ampliar la investigación.(27)

Nazarpour S, tuvo como grupo de intervención 183 gestantes hipotiroideas subclínicas que recibieron tratamiento médico levotiroxina, el grupo control también estuvo conformado por 183 individuos con las mismas características, dicho estudio mostró como complicación principal el parto pretérmino (RR: 0.38; IC del 95%: 0.15 a 0.98; P = 0,04), y describió abrupción placentaria como complicación secundaria. (28)

Sharmeen M en su estudio trabajó con tres grupos, el primer grupo catalogado como gestantes hipotiroideas clínicas, el segundo gestantes con hipotiroidismo subclínico con tratamiento médico y el último, gestantes hipotiroideas subclínicas sin tratamiento médico, dicho estudio muestra que los efectos de la disfunción tiroidea, están asociados con un resultado

perinatal adverso, y en el caso de la población hipotiroidea sub clínica los principales desenlaces fueron abortos espontáneos y sufrimiento fetal agudo.(29)

Finalmente, Wang S, en su trabajo estudió dos grupos, gestantes eutiroideas y gestantes con hipotiroidismo subclínico, este segundo grupo, fue dividido en 2, las que recibieron tratamiento médico como intervención y las que no. La autora concluyó que la incidencia de abortos espontáneos en el grupo SCH fue mayor que en el grupo TSH normal (15.48% vs 8.86%, $p = 0.03$). (30) Al agruparlos de acuerdo a sus desenlaces, se encontró que los más descritos en la literatura eran, aborto espontáneo, parto pre término y abrupto placentae, por ello los estudios se organizaron en tres grupos, para la evaluación cuantitativa. El análisis presentado tiene una certeza de evidencia muy baja, lo que significa que de continuar ampliando la investigación es probable que los resultados cambien (31).

El primer grupo evaluó el aborto espontáneo como desenlace, se incluyeron tres estudios los cuales eran homogéneos ($I^2=0\%$), este análisis nos dio un resultado estadísticamente significativo ($P= 0,03$; OR 0,77; IC 95%: 0,61 a 0.97), para el estudio se mostró un efecto beneficioso para el tratamiento médico, por lo tanto, el tratamiento médico en el hipotiroidismo subclínico durante la gestación es eficaz al reducir el riesgo de aborto espontáneo.

En el segundo grupo de análisis, conformado por los estudios de Maraka S, Nazarpour S y Wang S, se evaluó parto pre término como complicación del hipotiroidismo subclínico no tratado, se presentó una heterogeneidad muy marcada ($I^2=86\%$), el resultado no fue estadísticamente significativo ($P=0.46$; OR:1,11; IC 95%: 0.85 a 1.44); sin embargo, no se puede excluir un efecto positivo del tratamiento en dicha patología, y debe evaluarse en futuros estudios.

El último desenlace evaluado fue abrupto placentae, en este grupo se incluyeron dos estudios cuya heterogeneidad no fue no significativa ($I^2=34\%$), a pesar de eso, no se encontró efecto estadísticamente significativo que favorezca el tratamiento médico del hipotiroidismo subclínico en gestantes con respecto al parto abrupto placentae ($P=0.56$; OR:1,60; IC 95%: 0.33 a

7.66), claro está que, al tener una certeza de evidencia baja, dichos resultados pueden modificarse con estudios a futuro.

El presente estudio, presenta las siguientes limitaciones: 1) El grupo cuyo desenlace fue parto pre término tuvo una heterogeneidad entre estudios muy elevada ($I^2=86\%$), a pesar de eso, se llevó a cabo el meta análisis para probar la hipótesis planteada y como objetivo académico. 2) Se limitó el número de bases a consultar. 3) Los estudios incluidos en este trabajo de investigación son de tipo cohorte retrospectiva. 4) Los estudios metaanálisis, tienen propiamente limitaciones y sesgos, por ello se evaluaron mediante el sistema GRADE y NOS, para poder tener una estimación de estos.

Así también este estudio tiene fortalezas 1) El protocolo de investigación fue registrado en la base de datos PROSPERO y estuvo posicionado dentro del top 5 del VII CURSO TALLER DE TESIS 2020. 2) Se realizó una búsqueda integral en múltiples bases de datos, sin limitación del idioma. 3) Se evaluó la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE.

CONCLUSIONES

- El hipotiroidismo subclínico durante la gestación tiene como principales complicaciones aborto espontáneo, parto pre término y abrupso placentae.
- La evidencia disponible en este estudio demostró la eficacia del tratamiento médico para prevención del aborto espontáneo en gestantes hipotiroideas subclínicas.
- No hay evidencia suficiente sobre la eficacia del tratamiento médico para prevenir el parto pre término y al abrupso placentae en gestantes hipotiroideas subclínicas.

RECOMENDACIONES

- Considerar la evidencia sobre la eficacia del tratamiento médico para la prevención del aborto espontáneo en gestantes hipotiroideas subclínicas.
- Se aconseja ampliar el metaanálisis y la búsqueda de ensayos clínicos que aporten a nuestros resultados.
- Realizar estudios en nuestro país, para poder obtener una estadística sobre la patología descrita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macchia CL, Sánchez Flórez JA. Hipotiroidismo en el embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol. 20 de diciembre de 2007;58(4):316-21.
2. Vidal Ledo M, Oramas Díaz J, Borroto Cruz R. Revisiones sistemáticas. Educ Médica Super. marzo de 2015;29(1):198-207.
3. Molina Arias M, Molina Arias M. Aspectos metodológicos del metaanálisis (2). Pediatría Aten Primaria. 2018;20(80):401-5.
4. Álvarez Casaño M, López Sigüero JP. Review of the natural course of subclinical hypothyroidism and study of its costs. Endocrinol Diabetes Nutr. noviembre de 2019;66(9):550-4.
5. Quesada MY, Rodríguez Fernández L, Cruz Hernández J, Turcios Tristá S, Yanes Quesada MÁ. Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. Rev Cuba Endocrinol. abril de 2009;20(2):0-0.
6. MU_ATENCION_PRENATAL.pdf [Internet]. [citado 8 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/sihce/manuales/MU_ATENCION_PRENATAL.pdf
7. Chu JW, Crapo LM. The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. :9.
8. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. Endocrinol Nutr. 1 de noviembre de 2012;59(9):547-60.
9. gom1411b.pdf [Internet]. [citado 9 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2014/gom1411b.pdf>
10. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [citado 8 de octubre de 2020];(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007752.pub3/full?highlightAbstract=hipotiroidismo%7Chipotiroidismo%7Cembaraz%7Cembarazo>
11. So S, Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. Reprod Med Biol. julio de 2020;19(3):232-42.
12. Vaglio RF, Céspedes NP. Actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo: Rev Medica Sinerg. 1 de octubre de 2020;5(10):e491-e491.
13. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 01 de 2019;25(3):344-61.
14. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. Endocrinol Diabetes Nutr. febrero de 2018;65(2):107-13.

15. López-Tinoco C, Rodríguez-Mengual A, Lara-Barea A, Barcala J, Larrán L, Saez-Benito A, et al. Impact of positive thyroid autoimmunity on pregnant women with subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr.* marzo de 2018;65(3):150-5.
16. Maraka S, Ospina NMS, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* abril de 2016;26(4):580-90.
17. Martín M. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES.
18. Full Text PDF [Internet]. [citado 9 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/491/990>
19. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo - UpToDate [Internet]. [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: http://uptodate.searchbox.science/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism?search=hypothyroidism%20and%20pregnancy&topicRef=16609&source=see_link
20. Pineda J, Galofré JC, Toni M, Anda E. Hipotiroidismo. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de junio de 2016;12(13):722-30.
21. Torres Barea I, Cayón Blanco M, Coserria Sánchez C, Aguilar-Diosdado M. Hipotiroidismo. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de junio de 2012;11(14):819-26.
22. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2011;97:137-48.
23. Ramírez NC, Botina HDG, Barrera CAB. Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. 2013;26:13.
24. Descripción general de la enfermedad de la tiroides y el embarazo - UpToDate [Internet]. [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: http://uptodate.searchbox.science/contents/overview-of-thyroid-disease-and-pregnancy?sectionName=Trimester-specific%20reference%20ranges&search=hypothyroidism%20and%20pregnancy&topicRef=16609&anchor=H1156384&source=see_link#H1156384
25. Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment - UpToDate [Internet]. [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: http://uptodate.searchbox.science/contents/hypothyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=hypothyroidism%20and%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
26. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* noviembre de 2013;100(5):1326-31.
27. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ.* 25 de enero de 2017;356:i6865.

28. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de marzo de 2018;103(3):926-35.
29. Sharmeen M, Shamsunnahar PA, Laita TR, Chowdhury SB. Overt and subclinical hypothyroidism among Bangladeshi pregnant women and its effect on fetomaternal outcome. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* agosto de 2014;40(2):52-7.
30. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest.* marzo de 2012;35(3):322-5.
31. Mendoza C, Kraemer P, Herrera P, Burdiles P, Sepúlveda D, Núñez E, et al. Cómo interpretar guías de práctica clínica elaboradas con metodología GRADE. *Rev Médica Chile.* noviembre de 2017;145(11):1463-70.

ANEXOS

ANEXO A1: Ficha de Recolección de datos COCHRANE

COCHRANE QT-RB GROUP

Data collection form for intervention reviews: RCTs and non-RCTs

Version 3, April 2014 *Replace or delete all text in pink. Modify as necessary before use.*

This form can be used as a guide for developing your own data extraction form. Sections can be expanded and added, and irrelevant sections can be removed. It is difficult to design a single form that meets the needs of all reviews, so it is important to consider carefully the information you need to collect, and design your form accordingly. Information included on this form should be comprehensive, and may be used in the text of your review, 'Characteristics of included studies' table, risk of bias assessment, and statistical analysis.

Using this form, or an adaptation of it, will help you to meet [MECIR standards](#) for collecting and reporting information about studies for your review, and analyzing their results (see MECIR standards C43 to C55; R41 to R45).

Notes on using data extraction form:

- Be consistent in the order and style you use to describe the information for each report.
- Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.
- Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

Review title or ID	
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i>)	
Report ID	
Report ID of other reports of this study including errata or retractions	
Notes	



General Information

Date form completed (<i>dd/mm/yyyy</i>)	
Name/ID of person extracting data	
Reference citation	

INCLUDE <input type="checkbox"/>	EXCLUDE <input type="checkbox"/>
Reason for exclusion	
Notes:	

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Characteristics of included studies



Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source (pg & %/fig/table/ather)
Aim of study (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)		
Design (e.g. parallel, crossover, non-RCT)		
Unit of allocation (by individuals, cluster/ groups or body parts)		
Start date		
End date		
Duration of participation (from recruitment to last follow-up)		
Ethical approval needed/ obtained for study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	

Participants

	Description	Location in text or source (pg & %/fig/table/other)
Population description (from which study participants are drawn)		
Setting (including location and social context)		
Inclusion criteria		
Exclusion criteria		
Method of recruitment of participants (e.g. phone, mail, clinic patients)		
Informed consent obtained	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Total no. randomised (or total pop. at start of study for NRCTs)		
Clusters (if applicable, no., type, no. people per cluster)		
Baseline imbalances		
Withdrawals and exclusions (if not provided below by outcome)		
Age		
Sex		
Race/Ethnicity		
Severity of illness		
Co-morbidities		



Other relevant sociodemographics		
Subgroups measure		
Subgroups reported		
Notes:		



ANEXO A2: Ficha de evaluación de sesgo NOS – Estudios cohorte

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
 - d) no description
- 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 - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO A3: Estrategias de búsqueda

Estrategia de Búsqueda PubMed (n=246)	
#1	("subclinical hypothyroidism"[TIAB] OR hypothyroidism[TIAB] OR "thyroid dysfunction"[TIAB] OR "thyroid hypofunction"[TIAB] OR "subclinical thyroid disease"[TIAB] OR "thyroid disfunction"[TIAB])
#2	(Thyroxine [Mesh] OR "Treatment")
#3	("Premature birth" [MeSH] OR "preterm labor" OR "preterm delivery" OR "Abruptio Placentae"[Mesh] OR "Placental abruption" OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR Abortion OR miscarriage OR "intrauterine death" OR "fetal loss")
#4	("subclinical hypothyroidism"[TIAB] OR hypothyroidism[TIAB] OR "thyroid dysfunction"[TIAB] OR "thyroid hypofunction"[TIAB] OR "subclinical thyroid disease"[TIAB] OR "thyroid disfunction"[TIAB]) AND (Thyroxine [Mesh] OR "Treatment") AND ("Premature birth" [MeSH] OR "preterm labor" OR "preterm delivery" OR "Abruptio Placentae"[Mesh] OR "Placental abruption" OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR Abortion OR miscarriage OR "intrauterine death" OR "fetal loss")
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Estrategia de búsqueda Scielo (n=79)	
#1	("subclinical hypothyroidism") OR (hypothyroidism) OR ("thyroid dysfunction") OR ("thyroid hypofunction") OR ("TSH") OR (subclinical thyroid disease)
#2	(Thyroxine) OR (Treatment)
#3	("Premature birth") OR ("preterm labor") OR ("preterm delivery") OR ("Abruptio Placentae") OR ("Placental abruption") OR ("Spontaneous abortion") OR (abortion) OR (miscarriage) OR ("intrauterine death") OR ("fetal loss"))
#4	("pregnancy")
#5	((("subclinical hypothyroidism") OR (hypothyroidism) OR ("thyroid dysfunction") OR ("thyroid hypofunction") OR ("TSH") OR (subclinical thyroid disease)) AND (Thyroxine) OR (Treatment)) AND ("Premature birth") OR ("preterm labor") OR ("preterm delivery") OR ("Abruptio Placentae") OR ("Placental abruption") OR ("Spontaneous abortion") OR (abortion) OR (miscarriage) OR ("intrauterine death") OR ("fetal loss")) AND ("pregnancy")
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

Estrategia de búsqueda LILACS (n=91)

#1	<p>("HIPOTIROIDISMO" or "HIPOTIROIDISMO.." or "HIPOTIROIDISMO/" or "HIPOTIROIDISMO/BL" or "HIPOTIROIDISMO/CI" or "HIPOTIROIDISMO/CL" or "HIPOTIROIDISMO/CN" or "HIPOTIROIDISMO/CO" or "HIPOTIROIDISMO/DI" or "HIPOTIROIDISMOSUBCLINICO" or "TSH" or "TSH (HORMONIO TIREOIDE-ESTIMULANTE)" or "TSH (THYROID STIMULATING HORMONE)" or "TSH (THYROID STIMULATING HORMONE)/") or "TSH" or "TSH (THYROTROPIN STIMULATING HORMONE)" or "TSH&GT4.0"</p>
#2	<p>("TRATAMIENTO" or "TRATAMIENTO ADYUVANTE DE TIPO MEDICAMENTOSO" or "TRATAMIENTO ADYUVANTE DE TIPO MEDICAMENTOSO/") or "LEVOTIROXINA" or "LEVOTIROXINA SODICA" or "LEVOTIROXINA SODICA/" or "LEVOTIROXINA SODICA/AA" or "LEVOTIROXINA SODICA/AD" or "LEVOTIROXINA SODICA/AE" or "LEVOTIROXINA SODICA/AN" or "LEVOTIROXINA SODICA/BI" or "LEVOTIROXINA SODICA/BL" or "LEVOTIROXINA SODICA/DE" or "LEVOTIROXINA SODICA/DF" or "LEVOTIROXINA SODICA/EC" or "LEVOTIROXINA SODICA/IM" or "LEVOTIROXINA SODICA/ME" or "LEVOTIROXINA SODICA/PD" or "LEVOTIROXINA SODICA/PH" or "LEVOTIROXINA SODICA/PK" or "LEVOTIROXINA SODICA/PO" or "LEVOTIROXINA SODICA/RE" or "LEVOTIROXINA SODICA/SN" or "LEVOTIROXINA SODICA/ST" or "LEVOTIROXINA SODICA/TO" or "LEVOTIROXINA SODICA/TU"</p>

#3	<p>("EMBARAZO") or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/BL" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/CI" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/CL" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/DG" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/DH" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/DI" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/DT" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/EC" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/EH" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/EN" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/EP" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/ET" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/GE" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/IM" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/ME" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/MI" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/MO" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/MT" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/NU" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/PA" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/PC" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/PP" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/PS" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/PX" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/RH" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/SU" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/TH" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/UR" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/VE" or "COMPLICACIONES DEL EMBARAZO/VI" or "COMPLICACIONES DEL PARTO" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/BL" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/CI" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/CL" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/DI" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/DT" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/EC" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/EH" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/EP" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/ET" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/HI" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/MO" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/NU" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/PA" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/PC" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/PP" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/PX" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/RH" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/SU" or "COMPLICACIONES DEL PARTO/TH" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/BL" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/CI" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/CL" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/DI" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/DT" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/EC" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/EH" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/EP" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/ET" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/HI" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/MO" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/NU" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/PA" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/PC" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/PP" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/PX" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/RH" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/SU" or "COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO/TH"</p>
#4	#1 AND #2 AND #3

ANEXO A4: Lista de documentos excluidos con justificación

Autor y año	Título	Razón de exclusión
Artículos excluidos durante la primera fase de búsqueda		
Donnay S (2020)	Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study	No define población HSC
Dhillon-Smith RK (2020)	The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility	Estudio observacional. Incluye mujeres no gestantes
Nazarpour S (2017)	Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease	Población: diagnosticada con desorden autoinmune
Yoshihara H (2021)	Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss	No disponible en su versión completa
Kianpour M (2019)	Thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels and risk of spontaneous abortion: A prospective population-based cohort study	No define población HSC
Hou MQ (2016)	Influence of hypothyroidism on pregnancy outcome and fetus during pregnancy	Estudio completo disponible en Chino
Casey BM (2005)	Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes	Uso de percentiles como método diagnóstico
Lata K (2013)	Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study	Incluye mujeres no gestantes
Khalid AS (2013)	Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic	No discrimina HSC de hipotiroidismo
Ashoor G (2010)	Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death	No discrimina HSC de hipotiroidismo

Wilson KL (2014)	Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy?	Diagnóstico de HSC en base de TSH y niveles de T4. No outcomes
Melillo CM (2017)	Niveles de tirotrófina y anticuerpos antitiroperoxidasa en el primer trimestre de gestación asociados a complicaciones del embarazo en la mujer eutiroides	Población: diagnosticada con desorden autoinmune
Wesley P (2018)	Maternal hypothyroxinemia in the first trimester of gestation and association with obstetric and neonatal outcomes and iron deficiency: a prospective Brazilian study	No define población HSC
Wesley P (2016)	TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric and neonatal outcomes: a prospective Brazilian study	No define población HSC
Faraj G (2009)	Complicaciones obstétricas y neonatales del hipotiroidismo	No es Estudio cohorte, ni caso control
Artículos excluidos durante la segunda fase de búsqueda		
Plowden TC (2016)	Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth	Cohorte dividida en base a aborto, HSC es outcome
Plowden TC (2017)	Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes	Población: diagnosticada con desorden autoinmune
Abalovich M	Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy	TSH sérica superior a 5 mUI / L
Yang J (2015)	Effect of the treatment acceptance on the perinatal outcomes in women with subclinical hypothyroidism, positive thyroid gland peroxidase antibody in early pregnancy	Población: Recién nacidos
Nassie DI (2017)	Is there an association between subclinical hypothyroidism and preterm uterine contractions? A prospective observational study	Unico Grupo control eutiroides

ANEXO 1: Acta de aprobación del proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS ANALÍTICOS REALIZADOS ENTRE 2016-2020”, que presenta la SRTA ABUHADBA CAYAO, KATIA ANDREA, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, Noviembre de 2020

ANEXO 2: Carta de compromiso del asesor de tesis

Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: Abuhadba Cayao, Katia andrea

Me comprometo a:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el reglamento de grados y títulos de la Facultad de Medicina Humana- URP, capítulo V sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurados de Tesis.
4. Considerar **6 meses como tiempo máximo** para concluir en su totalidad la tesis, motivando a l estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que correspondan a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de su información ante el jurado del examen profesional.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

ATENTAMENTE

Jhony A. De La Cruz Vargas, Phd, MSc, MD.

Lima, Junio de 2021

ANEXO 3: Carta de aprobación secretaría académica



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°1699-2020-FMH-D

Lima, 27 de octubre de 2020

Señorita
KATIA ANDREA ABUHADBA CAYAO
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis “**COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS ANALÍTICOS REALIZADOS ENTRE 2016-2020**” presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 15 de octubre de 2020.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Hilda Jurupe Chico.
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

ANEXO 4: Aprobación del Comité de ética
COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA “MANUEL HUAMAN GUERRERO”
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación:

Título: “COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS ANALÍTICOS REALIZADOS ENTRE 2016-2020”.

Investigadora:
KATIA ANDREA ABUHADBA CAYAO

Código del Comité: **PG-31-2020**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría EXENTO DE REVISION por un período de 1 año.

El investigador podrá continuar con su proyecto de investigación, considerando completar el título de su proyecto con el hospital, la ciudad y el país donde se realizará el estudio y adjuntar resumen debiendo presentar un informe escrito a este Comité al finalizar el mismo. Así mismo, la publicación del presente proyecto quedará a criterio del investigador.

Lima, 29 de octubre del 2020



Dra. Sonia Indacochea Cáceda
Presidente del Comité de Etica de Investigación

ANEXO 5: Aprobación borrador de tesis



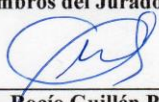
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS


Los abajo firmantes, director/asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS", que presenta la Señorita **Abuhadba Cayao, Katia Andrea** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.


En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:



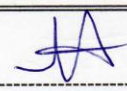
Dra. Rocío Guillén Ponce
PRESIDENTE



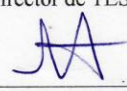
Mg. Rubén Espinoza Rojas
MIEMBRO



Mg. Lucy Correa López
MIEMBRO



Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de TESIS

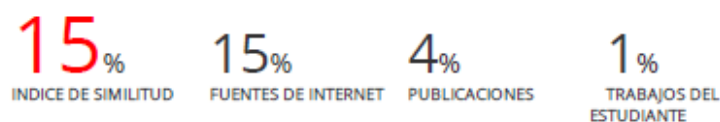


Asesor de Tesis
Dr. Jhony De La Cruz Vargas

ANEXO 6: Reporte de originalidad del Turnitin

COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	www.elsevier.es Fuente de Internet	2%
3	docplayer.es Fuente de Internet	2%
4	uvadoc.uva.es Fuente de Internet	1%
5	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
6	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Trabajo del estudiante	1%
8	coek.info Fuente de Internet	1%
9	revistamedicasinergia.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

ANEXO 7: Certificado del VII Curso Taller para la titulación por Tesis Modalidad Virtual



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.


KATIA ANDREA ABUHADBA CAYAO

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

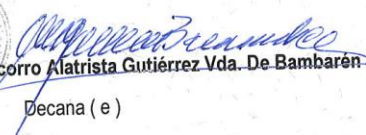
COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS ANALÍTICOS REALIZADOS ENTRE 2016-2020.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 12 de enero de 2021


Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller




Dra. María del Socorro Alatriza Gutiérrez Vda. De Bambarén
Decana (e)



ANEXO 8: Matriz de consistencia

Título	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Tipo de estudio
<p>COMPLICACIONES FRECUENTES ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NO TRATADO DURANTE LA GESTACIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS</p>	<p>¿Cuáles son las complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación descritas en estudios analíticos?</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Realizar una revisión sistemática para identificar las complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación y el rol del tratamiento médico con respecto a ellas.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Establecer cuáles son las complicaciones más frecuentes en gestantes con hipotiroidismo subclínico. Identificar la eficacia del tratamiento médico con respecto a las complicaciones más frecuentes en gestantes con hipotiroidismo subclínico. 	<p>Hipótesis General</p> <ul style="list-style-type: none"> Existen complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación. <p>Hipótesis nula</p> <ul style="list-style-type: none"> No Existen complicaciones frecuentes asociadas al hipotiroidismo subclínico no tratado durante la gestación. <p>Hipótesis Específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Las complicaciones más frecuentes en gestantes con hipotiroidismo no tratado son aborto espontáneo, abrupcio placentae y parto pre término. El tratamiento médico es eficaz para las disminuir complicaciones frecuentes en gestantes con hipotiroidismo subclínico. 	<p>Dependiente</p> <p>Aborto espontáneo Abrupto placentae Parto pre término</p> <p>Independiente</p> <p>Tratamiento médico</p>	<p>Revisión sistemática y Meta-análisis</p>

ANEXO 9: Operalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMAS DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES	INSTRUMENTOS
Autor	Persona que cumple con los criterios de autoría del ICMJE	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Apellido del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Año de publicación	Año en el cual el artículo científico fue publicado	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Año de publicación registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos CHROCANE
País	Territorio constituido en estado soberano	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	País de filiación del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Diseño de estudio	Estrategia o plan utilizado para responder pregunta de investigación	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Ensayos analíticos	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Población	Conjunto de individuos a estudiar	Cualitativa	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Nominal	Cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión	Ficha de obtención de datos CHROCANE
Hipotiroidismo o subclínico	funcional de la tiroides, compensada por producción de TSH	Cualitativa	Indirecta	Niveles de TSH	Nominal	4.5-10 mU/L	Ficha de obtención de datos CHROCANE

ANEXO 10: Ficha de recolección de datos

COCHRANE QT-RB GROUP

Data collection form for intervention reviews: RCTs and non-RCTs

Version 3, April 2014 *Replace or delete all text in pink. Modify as necessary before use.*

This form can be used as a guide for developing your own data extraction form. Sections can be expanded and added, and irrelevant sections can be removed. It is difficult to design a single form that meets the needs of all reviews, so it is important to consider carefully the information you need to collect, and design your form accordingly. Information included on this form should be comprehensive, and may be used in the text of your review, 'Characteristics of included studies' table, risk of bias assessment, and statistical analysis.

Using this form, or an adaptation of it, will help you to meet [MECIR standards](#) for collecting and reporting information about studies for your review, and analyzing their results (see MECIR standards C43 to C55; R41 to R45).

Notes on using data extraction form:

- Be consistent in the order and style you use to describe the information for each report.
- Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.
- Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

Review title or ID	
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i>)	
Report ID	
Report ID of other reports of this study including errata or retractions	
Notes	



General Information

Date form completed (<i>dd/mm/yyyy</i>)	
Name/ID of person extracting data	
Reference citation	

INCLUDE <input type="checkbox"/>	EXCLUDE <input type="checkbox"/>
Reason for exclusion	
Notes:	

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Characteristics of included studies



Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source (pg & %/fig/table/ather)
Aim of study (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)		
Design (e.g. parallel, crossover, non-RCT)		
Unit of allocation (by individuals, cluster/ groups or body parts)		
Start date		
End date		
Duration of participation (from recruitment to last follow-up)		
Ethical approval needed/ obtained for study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	

Participants

	Description	Location in text or source (pg & %/fig/table/other)
Population description (from which study participants are drawn)		
Setting (including location and social context)		
Inclusion criteria		
Exclusion criteria		
Method of recruitment of participants (e.g. phone, mail, clinic patients)		
Informed consent obtained	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Total no. randomised (or total pop. at start of study for NRCTs)		
Clusters (if applicable, no., type, no. people per cluster)		
Baseline imbalances		
Withdrawals and exclusions (if not provided below by outcome)		
Age		
Sex		
Race/Ethnicity		
Severity of illness		
Co-morbidities		



Other relevant sociodemographics		
Subgroups measure		
Subgroups reported		
Notes:		

