



# Puntos claves en el tratamiento combinado del Hipotiroidismo

Artículo Científico Destacado

# Resultados del Tratamiento Combinado con Hormonas Tiroideas

Wiersinga W

University of Amsterdam,  
Ámsterdam, Países Bajos

El tratamiento combinado con T4 más T3 tiene consecuencias cualitativas y cuantitativas sobre la práctica clínica a la hora de tratar a los pacientes con hipotiroidismo, por lo que debería considerarse en ciertos casos.

## Introducción y objetivos

Los resultados de estudios preclínicos publicados en 1995 y 1996 indicaron que el tratamiento combinado con T4 más T3 permite optimizar el eutiroidismo en todos los tejidos de los pacientes con hipotiroidismo. No obstante, en un metanálisis realizado en 2006 en pacientes hipotiroideos, el tratamiento con T4 más T3 no difiere significativamente en comparación con la monoterapia con T4. De todos modos, aún se discute y estudia la utilidad del tratamiento combinado con T4 más T3 frente a la monoterapia con T4. Las controversias sobre las opciones de tratamiento con T4, o T4 más T3 tienen diferentes orígenes. Por un lado, **no todos los pacientes con hipotiroidismo obtienen resultados satisfactorios con la monoterapia con T4**. En segundo lugar, existe una regulación específica del nivel de hormona tiroidea en cada tejido blanco, relacionada con la expresión de transportadores y enzimas. En consecuencia, el nivel sérico de hormonas tiroideas puede no reflejar el nivel hormonal en los tejidos. Dado que la monoterapia con T4 puede resultar insatisfactoria para aumentar adecuadamente los niveles tisulares de T3, la combinación de ambas hormonas podría resultar beneficiosa. La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el tratamiento combinado con T4 más T3 y la satisfacción de los pacientes con la terapia.

## Niveles séricos hormonales

El nivel sérico de hormonas tiroideas en pacientes hipotiroideos depende de las dosis de T4 y T3 empleadas. Por ejemplo, la administración de T4 más T3 durante 12 semanas puede generar niveles séricos de T4 y T3 diferentes en comparación con la monoterapia con T4. No obstante, los valores obtenidos mediante el tratamiento combinado se asemejan más a los niveles séricos fisiológicos.

La síntesis extratiroidea de T3 no siempre resulta adecuada con la monoterapia con T4. El empleo de T4 genera una inhibición de la actividad de la deiodinasa tipo 2 (D2) en tejidos como el cerebral, lo cual resulta en

una disminución del nivel de T3. En animales de experimentación, la actividad de la D2 depende del nivel de ubiquitinación y, en consecuencia, de la inactivación de la enzima. Dicho nivel difiere según el tejido considerado. Asimismo, la administración de T4 disminuye su conversión a T3, aunque la actividad de la D2 hipotalámica es afectada mínimamente por el nivel de T4. Como resultado, el nivel sérico de tirotrófina (TSH) puede normalizarse ante el aumento del nivel de T4, aunque dichos niveles de T4 pueden inhibir la conversión local a T3, con la consiguiente baja del nivel de esta última.

El tratamiento combinado con T4 más T3 puede resultar en la obtención de índices séricos similares a los fisiológicos. No obstante, esto no se traduciría en una mejoría de los síntomas clínicos. Según los resultados de un estudio reciente, los niveles de T3 no predicen la respuesta al tratamiento. Además, **los niveles séricos de hormonas tiroideas no se relacionan con la calidad de vida o con el nivel de fatiga de los pacientes tratados con T4** (Tabla 1).

En individuos sanos, el 80% de la T3 sérica deriva de la conversión extratiroidea de T4 catalizada por las enzimas deiodinasas 1 (D1) y D2. Además, la concentración sérica de TSH y iodotironinas se asocia con los polimorfismos de los genes que codifican para los componentes de la vía de síntesis de las hormonas tiroideas. El polimorfismo de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) ubicado en el gen *DIO1* se asocia con aumento de la actividad de la D1 y, en consecuencia, con aumento del nivel de T3 y disminución del nivel de T4. En cambio, las variaciones genéticas ubicadas en *DIO2* no se asociaron con el nivel de iodotironinas séricas.

**Tabla 1.** Índices de concentración sérica de T3/T4 libres en controles eutiroides y pacientes con hipotiroidismo tratados con T4 o distribuidos en forma aleatoria para recibir T4 o T4 + T3.

	T3 libre sérica (pmol/l)	T4 libre sérica (pmol/l)	Índice T3/T4 libres
Controles eutiroides	4.47	13.8	0.32 (RIC 0.27-0.37)
Hipotiroideos tratados con T4	3.70	15.4	0.24 (RIC 0.20-0.28)
Aleatorizados para monoterapia con T4	4.40	20.2	0.24 (rango 0.18-0.25)
Aleatorizados para combinación de T4 + T3	4.70	14.7	0.30 (rango 0.25-0.45)

RIC, rango intercuartílico.

**Puede indicarse que la terapia combinada con T4 más T3 brinda niveles séricos de hormonas tiroideas que se asemejan a los fisiológicos, en comparación con la monoterapia con T4.** No obstante, se desconocen los efectos clínicos de dicho hallazgo.

## Acciones hormonales

La acción de las hormonas tiroideas puede evaluarse mediante pruebas como la medición del nivel sérico de colesterol. También existe una asociación entre los cambios del nivel sérico de colesterol vinculados con la administración de T4 más T3 y el nivel de resorción ósea. Según lo informado, el tratamiento combinado tiene un perfil de acciones tisulares más favorable en comparación con la monoterapia con T4, aun en ausencia de diferencias del nivel de TSH. De todos modos, dichas diferencias no resultaron estadísticamente significativas en todos los estudios.

Dado que la equivalencia farmacodinámica de T4 y T3 es 3:1, el reemplazo en dichas proporciones de T4 por T3 no debería modificar los niveles de TSH. Según los resultados de un estudio, los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) disminuyen significativamente entre los pacientes que reciben T3, en comparación con lo hallado en pacientes tratados con T4, sin diferencias significativas al evaluar los niveles de TSH. Puede indicarse que la administración de T4 más T3 se asocia con una función periférica más fisiológica que con la administración de T4, aunque es necesario contar con más estudios al respecto.

En estudios con animales se halló que la combinación de T4 más T3 brinda un estado más eutiroideo en comparación con la monoterapia con T4, a pesar de la ausencia de diferencias en el nivel sérico de TSH. El tratamiento con T4 más T3 también normalizó el nivel sérico de colesterol y el contenido mitocondrial, hallazgo que no tuvo lugar con la monoterapia con T4. Otra ventaja del tratamiento combinado fue la normalización de la expresión de los genes reactivos a T3 a nivel cerebral. Dicho efecto fue menos pronunciado con la monoterapia con T4. En estudios clínicos se sugirió que la normalización del nivel de TSH no indica necesariamente que el

reemplazo hormonal es adecuado. Es decir, la obtención de valores normales de TSH no garantiza el eutiroidismo en los tejidos blanco.

## Aspectos clínicos

Los parámetros empleados para comparar el efecto del tratamiento con T4 más T3 frente a la monoterapia con T4 fueron cuestionarios relacionados con la calidad de vida, la fatiga, el estado de ánimo, la ansiedad, la depresión y el funcionamiento cognitivo. El tratamiento combinado no resultó superior en comparación con la monoterapia. La asociación entre los resultados de la terapia de reemplazo hormonal y los polimorfismos relacionados con las deiodinasas y los transportadores hormonales fue evaluada en diferentes estudios. No obstante, los resultados indicaron que dichos parámetros no se relacionan con la preferencia de los pacientes por un tratamiento u otro. Las cuestiones vinculadas con el uso combinado de T4 más T3 afectan la práctica clínica cotidiana en términos cuantitativos y cualitativos. El uso de T4 más T3 aumentó en forma continua durante los últimos años. Por ejemplo, la cantidad de pacientes tratados con T4 más T3 entre 2005 y 2001 se incrementó un 67% en los Países Bajos. Este aumento se debería a que muchos pacientes con síntomas indefinidos realizan búsquedas en Internet para explicar su cuadro clínico, y visitan sitios sobre trastornos tiroideos en los cuales se recomienda el tratamiento combinado. También se detectó un incremento en la cantidad de solicitudes de cobertura del tratamiento combinado con T4 más T3 en Dinamarca. Además, se observó que la actitud de los pacientes ante los profesionales que argumentan en contra del tratamiento combinado es de rechazo y falta de aceptación. Más aún, este tema fue abordado en un libro titulado *"Stop the thyroid madness. A patient revolution against decades of inferior thyroid treatment"*, editado por un paciente con trastornos tiroideos que experimentó un gran cambio clínico luego de 20 años de recibir monoterapia con T4. Aparentemente, el tratamiento combinado con T4 más T3 se convirtió en un tema que, gracias al interés de los medios, es tendencia en ciertos ámbitos, tanto en Estados Unidos como en Canadá, Australia y muchos países europeos. Resultaría interesante evaluar por qué la terapia combinada con T4 más T3 no se convirtió en tema de interés en países como Grecia.

Por el momento, la información disponible permite conocer lo que sucede en la práctica clínica. Los datos existentes indican que el tratamiento combinado es administrado especialmente a las mujeres de mediana edad, con un buen nivel educativo, que presentan diferentes tipos de síntomas. En su mayoría, la cantidad de síntomas observados es mayor de 6. En general, la prescripción del tratamiento tiene lugar por parte de médicos generalistas, en tanto que en aproximadamente el 25% de los casos, el ajuste de las dosis se lleva a cabo por los propios pacientes (Tabla 2). **Los resultados de diferentes estudios permiten indicar que el tratamiento con T4 más T3 suele asociarse con la supresión de la TSH. En el 84% de los casos, se observó un efecto positivo, en tanto que el 81% de los pacientes desearon continuar con la combinación de ambas hormonas.** Debe considerarse que existen sesgos de selección, entre otros, que afectan los resultados del estudio.

La cantidad de pacientes que reciben tratamiento de reemplazo con hormonas tiroideas es importante para la industria farmacéutica. Si bien existe interés por la creación de una formulación combinada de T3 más T4, hasta el momento no fue posible lograr una formulación de T3 de liberación prolongada que resulte adecuada. No obstante, se introdujeron comprimidos de T3 de baja potencia (5 µg) que resultaron útiles para la terapia de combinación. Esto trajo aparejado un aumento considerable del costo del fármaco, con la consiguiente disminución de la disponibilidad por

cuestiones económicas. Más allá de lo antedicho, el aumento del precio de los medicamentos fue considerable durante los últimos años debido a factores relacionados con la patente de los productos, entre otros. Se espera que el precio de la T3 no se incremente en forma significativa.

Las asociaciones de profesionales respondieron a las controversias acerca del tratamiento combinado con T4 más T3 o la monoterapia con T4. En todas las recomendaciones vigentes se señala que la monoterapia con T4 es el tratamiento estándar para los pacientes con hipotiroidismo. No obstante, la *European Thyroid Association* (ETA) cuenta con recomendaciones específicas sobre el uso de T4 más T3. En este caso, los pacientes pueden recibir tratamiento combinado durante un período de tres meses a modo experimental, siempre que presenten síntomas a pesar de tener niveles normales de TSH y T4 libre, reciban apoyo psicológico para sobrellevar la carga generada por una enfermedad de naturaleza crónica y se hayan descartado otras afecciones autoinmunes. Se recomendó administrar T3 en una dosis diaria aproximada 20 veces menor, en comparación con la dosis diaria de T4, en tanto que la dosis restante de T4 sería la habitual menos la dosis de T3 multiplicada por 3. Por ejemplo, si un paciente recibe monoterapia con 100 µg de T4, las dosis empleadas para el tratamiento combinado serán 85 µg de T4 y 5 µg de T3. El reemplazo de 15 µg de T4 por 5 µg de T3 coincide con una relación de 3:1, es decir, con el índice de equivalencia de dosis para ambas hormonas. En consecuencia, no se esperarían cambios considerables del nivel de TSH ante el cambio de la monoterapia por el tratamiento combinado.

En 2012, la ETA elaboró recomendaciones para mejorar la seguridad del tratamiento combinado y abordar su empleo indiscriminado. En un estudio reciente observacional y poblacional realizado en Escocia se evaluó la seguridad del tratamiento a largo plazo con liotironina. **En comparación con el uso de T4, los pacientes que recibieron T3 no presentaron riesgo adicional de fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular, fracturas o fallecimiento.** No obstante, se observó aumento del riesgo de prescripciones para antipsicóticos que fue proporcional a la cantidad de prescripciones de T3. La *American Thyroid Association* (ATA) elaboró recomendaciones en 2014 para el tratamiento de los pacientes con hipotiroidismo primario que no logran un bienestar clínico completo ante el tratamiento con levotiroxina. En la actualidad, no se cuenta con información suficiente para recomendar el uso combinado de T4 y T3 en dichos casos. A diferencia de la ETA, la ATA tiene una postura conservadora sobre el tratamiento combinado. En 2017, la ATA realizó un estudio de gran magnitud sobre el tratamiento del

hipotiroidismo que resultó útil para conocer mejor la perspectiva de los pacientes. De acuerdo con lo informado por la *British Thyroid Association* en 2016, si se toma la decisión de administrar un tratamiento combinado con T4 y T3 en pacientes que no obtuvieron beneficios ante la monoterapia con T4, es necesario informar que los beneficios son inciertos, que existe riesgo de tratamiento excesivo y que no se cuenta con información sobre la seguridad del abordaje a largo plazo. Además, los pacientes que reciben ambas hormonas deberían ser evaluados por parte de endocrinólogos que conozcan los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento.

Las recomendaciones elaboradas por asociaciones de profesionales italianos coinciden con los puntos de vista de la ETA y la ATA. No obstante, se refieren al uso de tratamiento combinado en pacientes con síntomas persistentes de hipotiroidismo y valores posquirúrgicos séricos de T3 y T3/T4 inferiores, en comparación con los valores prequirúrgicos obtenidos mediante la monoterapia con T4.

**La dosis de T4 más T3 durante el tratamiento combinado debería tener una relación de 13:1 a 20:1.** Con el fin de evitar efectos adversos potenciales, la relación de dosis inicial debería ser de 17:1, aproximadamente.

## Discusión

Gracias al progreso obtenido en el campo clínico y de la investigación, es posible comprender por qué la monoterapia con T4 puede no ser eficaz en algunos pacientes, quienes podrían beneficiarse al recibir el tratamiento combinado con T4 más T3. Desde el punto de vista biológico, los polimorfismos genéticos que afectan a los transportadores de las hormonas tiroideas y a las deiodinasas se asociarían con la ausencia de beneficios ante la monoterapia con T4. En dichos casos, la combinación de T4 y T3 podría aliviar los síntomas, aunque no se cuenta con información concluyente al respecto. En consecuencia, resulta necesario contar con más investigaciones que permitan obtener datos certeros. Debe considerarse que el reclamo de los pacientes para recibir un tratamiento combinado puede generar tensiones y afectar la relación con el profesional. Esto, a su vez, afectaría la identificación de los pacientes que obtienen beneficios al recibir tratamiento combinado con T4 más T3. Las asociaciones de pacientes con trastornos tiroideos pueden ser

**Tabla 2.** Preferencia de los pacientes por la monoterapia con T4 o la terapia combinada con T4 + T3 en siete estudios clínicos y aleatorizados.

	Estudio cruzado	Estudio de grupos paralelos
Cantidad de pacientes	298 (100%)	140 (100%)
Preferencia por T4	74 (25%)	14/48 (29%)
Sin preferencia	81 (27%)	-
Preferencia por T4 + T3	143 (48%)	43/92 (47%)

---

útiles a la hora de mantener una comunicación óptima con los profesionales. Según los resultados de un estudio, la mayoría de los pacientes consideró que la preocupación exclusiva por tener niveles normales de hormonas tiroideas no es adecuada, ya que también resulta necesario evaluar los síntomas y las preocupaciones para valorar el bienestar. **Los pacientes deben saber que muchos profesionales no concuerdan con la realización de una prueba de tratamiento combinado con T4/T3, y que este criterio coincide con la mayoría de las recomendaciones vigentes en la actualidad.**

## Conclusión

**El tratamiento combinado con T4 más T3 tiene consecuencias cualitativas y cuantitativas sobre la práctica clínica a la hora de tratar a los pacientes con hipotiroidismo.** Durante la última década, se observó un aumento considerable de la cantidad de pacientes que reciben el tratamiento combinado con ambas hormonas. Esto coincide con una demanda por parte de los pacientes que, en ciertos casos, puede afectar la relación con el médico. Como

resultado, se observó un aumento del interés de la industria farmacéutica, con la consiguiente creación de una formulación de T3 de baja potencia en comprimidos de 5 µg, aunque el precio no se condice con dicha dosis y puede alcanzar valores similares a los de los comprimidos de mayor dosis. Si bien en todas las recomendaciones vigentes se considera que **el tratamiento estándar para los pacientes con hipotiroidismo es la monoterapia con T4, la ETA elaboró recomendaciones acerca de las indicaciones, la posología y los controles necesarios en pacientes que reciben el tratamiento combinado con T4 y T3.**

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.sicisalud.com

---

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *T4 + T3 Combination Therapy: is There a True Effect?*

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por *European Journal of Endocrinology* 177(6):287-296, Dic 2017.

---

El texto de este trabajo ha sido seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por el laboratorio Química Montpellier S.A. El resumen fue elaborado objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. El contenido de esta publicación refleja las opiniones, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores, los cuales no son necesariamente los de Química Montpellier S.A. ni de SIIC, por lo que Química Montpellier S.A. no asume ninguna responsabilidad derivada de estos.