



Club bibliográfico

Efectos metabólicos de la terapia con liotironina en hipotiroidismo: estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego de liotironina vs levotiroxina

Rodolfo Guardado-Mendoza*

Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, Skarulis MC, Kozlosky M, Csako G, Costello R, Pucino F. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3466-3474.

Contexto: La terapia con levotiroxina (L-T4) está basada en el supuesto de que la conversión de T4 a T3 provee cantidades adecuadas de hormona activa en los tejidos blancos. Sin embargo, en roedores la L-T4 sola no restaura un estado eutiroideo en todos los tejidos. Estudios previos de terapia combinada de L-T4/liothyronine (L-T3) se han enfocado en eventos de desenlace relacionados con la calidad de vida; sin embargo, aún existe información limitada de los efectos sobre otras mediciones de acción de la hormona tiroidea.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia del reemplazo de hormona tiroidea con L-T4 o L-T3 a dosis que producen una normalización similar de TSH.

Participantes y diseño: Catorce pacientes hipotiroidos participaron en esta intervención cruzada, aleatorizada y doble ciego en los centros clínicos de los institutos nacionales de salud.

Intervención: L-T3 o L-T4 fueron administradas tres veces al día para lograr un nivel de TSH objetivo de 0.5-1.5 mU/L. Los voluntarios se hospitalizaron para su

estudio después de seis semanas con una dosis estable y niveles de TSH deseados.

Principales medidas de desenlace: Fueron evaluados niveles de hormonas tiroideas en suero, valores de lípidos e índices de metabolismo de la glucosa.

Resultados: No se observó diferencia en los niveles de TSH entre los tratamientos con L-T3 y L-T4. L-T3 produjo una pérdida significante de peso (L-T4, 70.6 ± 12.5 , vs L-T3 68.5 ± 11.9 kg, $p = 0.009$) y una reducción de $10.9 \pm 10.0\%$ en colesterol total ($p = 0.002$), de $13.3 \pm 12.1\%$ en lipoproteínas de baja densidad ($p = 0.002$) y de $18.3 \pm 28.6\%$ en apolipoproteína B ($p = 0.018$). No se observaron diferencias significativas en lipoproteínas de alta densidad, frecuencia cardíaca, presión arterial, tolerancia al ejercicio ni en sensibilidad a la insulina.

Conclusiones: La sustitución de L-T3 por L-T4 a dosis equivalentes (en relación a hipófisis) redujo el peso corporal y resultó en mayor acción de la hormona tiroidea en el metabolismo de lípidos, sin detectar diferencias en la función cardiovascular o la sensibilidad a la insulina.

*Profesor Investigador Titular A, SNI I, Departamento de Medicina y Nutrición. División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León.

Fecha de recepción: 15-Diciembre-2011
Fecha de aceptación: 20-Diciembre-2011

Comentario

A través de los años la terapia de reemplazo estándar en pacientes con hipotiroidismo ha sido el uso de levotiroxina (L-T4); sin embargo, algunos autores han evaluado el efecto que la terapia combinada L-T4/L-T3 tiene sobre diferentes manifestaciones clínicas sin obtener resultados claros y contundentes.¹⁻⁵

El presente artículo de investigación es un ensayo clínico aleatorizado donde los investigadores compararon el efecto de la terapia con L-T4 vs L-T3 y concluyeron que la terapia con L-T3 tiene un efecto benéfico sobre el peso corporal y el perfil de lípidos; no obstante, a continuación examinaremos cómo dicho estudio presenta limitantes importantes para su extrapolación.

El trabajo parte de la controversia que existe en relación al beneficio que la terapia combinada de L-T4/L-T3 pudiera tener en pacientes hipotiroideos, a pesar de que diferentes estudios previos no han encontrado diferencias significativas.¹⁻⁵ Además, utiliza como fundamento teórico estudios realizados en roedores en los que se reportó que la combinación de L-T3/L-T4 lograba niveles eutiroideos de T4 y T3 en plasma y en diferentes tejidos;⁶ sin embargo, en dichos estudios los niveles tisulares de T3 y T4 se obtienen de una mezcla de mediciones intra y extracelulares, por lo que no sabemos con certeza si los valores reportados realmente reflejan el nivel de HT a nivel intracelular (a menos que hubieran utilizado un marcador intracelular para su detección), que es donde finalmente tiene su efecto. Por lo tanto, el fundamento teórico y la justificación científica del artículo son muy débiles.

Por otro lado, el trabajo presenta una serie de inconsistencias metodológicas e interpretativas que impactan directamente en las conclusiones finales: *i)* el trabajo pudiera ser un ensayo clínico aleatorizado donde se consideran una gran variedad de criterios de selección, lo cual limita la extrapolación de los resultados al ser una muestra muy selecta; *ii)* no se estimó la diferencia que se buscaba encontrar en los grupos de tratamiento y por lo tanto tampoco se realizó un cálculo del tamaño de muestra necesario para tal fin; sólo incluyeron a 14 pacientes por grupo (considerando el cruzamiento) y con esta cantidad es muy poco probable que los autores puedan clarificar la controversia inicial de la que parte el trabajo; *iii)* llama la atención que siendo un ensayo clínico aleatorizado no se muestren las características basales de los pacientes divididos por grupo de intervención, en ninguno de los dos trabajos publicados,^{7,8} esto es importante porque idealmente las variables de desenlace se tenían que haber evaluado también al inicio del estudio para poder mostrar que éstas no eran diferentes entre los grupos, dato que desconoce-

mos, además de que hubiera sido más representativo si los autores nos hubieran mostrado una comparación de las diferencias (delta) inicial-final entre los grupos; *iv)* sólo se observaron cambios en la minoría de las variables de desenlace, y los cambios en el peso corporal y el perfil de lípidos no son consistentes en todos los pacientes, lo que nos indica que pudieron verse afectados por diferentes fenómenos y por la misma variabilidad intraindividuo, además de que el promedio del perfil de lípidos final (porque el inicial lo desconocemos) está dentro de rangos normales, lo cual cuestionaría claramente la significancia clínica (no estadística) de la intervención; *v)* no se realizó un análisis o medición de otras variables confusoras (actividad física, patrones de nutrición) que podrían impactar sobre las variables de desenlace, y *vi)* en la discusión, los autores mencionan algunas de las desventajas y sesgos que pudo tener el estudio, principalmente en relación al tamaño de muestra y a lo poco práctico que es tomar tres veces al día un medicamento (L-T3), pero lo más grave es la parte final de la discusión donde los autores resaltan la utilidad que la intervención con L-T3 podría tener en pacientes con diferentes comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, población que fue excluida del presente estudio, lo que nos lleva nuevamente a la fragilidad en la extrapolación de los resultados.

De tal manera que, a causa de las inconsistencias metodológicas que presenta el trabajo, la existencia de artículos previos que han incluido un mayor número de pacientes sin encontrar diferencia alguna entre las dos terapias (L-T4 vs L-T3, o la combinación de ambas),^{5,9,10} lo poco práctico que resulta la toma de un tratamiento varias veces al día, y los posibles efectos secundarios que la terapia con T3 pudiera tener, principalmente a nivel cardiovascular y óseo, nos siguen indicando que la terapia estándar de primera elección en pacientes con hipotiroidismo es la levotiroxina (L-T4). Sin embargo, serán necesarios estudios posteriores con mayor número de pacientes, mayor duración y con una evaluación integral de diferentes indicadores de efecto de la hormona tiroidea para poder dilucidar si la terapia con L-T3 puede tener algún beneficio y en qué tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2952-2958.
2. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 412-424.

3. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4551-4555.
4. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4543-4550.
5. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2592-2599.
6. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996; 137: 2490-2502.
7. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 709-715.
8. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3466-3474.
9. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2010; 9: 245-252.
10. Regalbuto C, Maiorana R, Alagona C, Paola RD, Cianci M, Alagona G et al. Effects of either LT4 monotherapy or LT4/LT3 combined therapy in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer. *Thyroid* 2007; 17: 323-331.

Correspondencia:

Dr. Rodolfo Guardado

Departamento de Medicina y Nutrición,

División de Ciencias de la Salud,

Universidad de Guanajuato, Campus León.

E-mail: guardamen@terra.com