

Terapia combinada de levotiroxina y liotironina para hipotiroidismo

Alexandra Fischman^{a,b}, José Miguel Domínguez^{b,c*}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

^c Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal jdomingu@uc.cl

Citación Fischman A, Domínguez J. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine for hypothyroidism. *Medwave* 2018;18(8):e7375

Doi 10.5867/medwave.2018.08.7375

Fecha de envío 27/11/2018

Fecha de aceptación 4/12/2018

Fecha de publicación 14/12/2018

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación.

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave hypothyroidism, combination therapy, addition of LT3, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

La suplementación habitual del hipotiroidismo se basa en la monoterapia con levotiroxina, sin embargo, algunos pacientes persisten con síntomas atribuibles al déficit de hormona tiroidea. Debido a esto se ha planteado que el uso de un tratamiento combinado con liotironina y levotiroxina otorgaría un mayor beneficio.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 12 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados. Concluimos que la adición de liotironina al tratamiento del hipotiroidismo tiene un efecto mínimo o nulo sobre fatiga y calidad de vida. Probablemente tampoco mejora estado de ánimo, dolor ni función cognitiva, y no reduciría el peso corporal.

Problema

El hipotiroidismo es una enfermedad frecuente, caracterizada por una deficiencia de hormona tiroidea endógena, que afecta al 0,5 a 4,1% de la población mundial¹.

El tratamiento estándar del hipotiroidismo, independiente de su etiología, es la monoterapia con levotiroxina (LT4), la forma sintética de la tiroxina, ajustado por la concentración de la hormona tiroestimulante (TSH). A pesar de lograr una TSH normal, aproximadamente 5-10% de los pacientes reportan síntomas residuales de hipotiroidismo².

La hormona tiroidea activa es la triyodotironina (T3). El 80% de ella proviene de la conversión periférica de la tiroxina (T4) a T3, en el hígado principalmente, y el 20% restante es producido por la tiroides en conjunto con T4³, en una proporción T3:T4 de 1:5¹. Considerando su fisiología, el tratamiento exclusivamente con LT4 podría ser deficiente debido a que no se alcanzan niveles óptimos de T3. La suplementación con T3 podría ser necesaria en pacientes con hipotiroidismo tratados exclusivamente con LT4.

El objetivo de este resumen fue evaluar los efectos de la combinación de LT4 y liotironina (LT3) como tratamiento del hipotiroidismo.

Mensajes clave

- La adición de LT3 al tratamiento del hipotiroidismo resulta en mínima o nula diferencia en fatiga y calidad de vida.
- La adición de LT3 al tratamiento del hipotiroidismo probablemente resulta en mínima o nula diferencia en estado de ánimo, dolor, función cognitiva y efectos adversos.
- La adición de LT3 al tratamiento del hipotiroidismo podría resultar en mínima o nula diferencia en peso corporal, pero la certeza de la evidencia es baja.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas³⁻⁵ que incluyeron 12 estudios primarios reportados en 13 referencias⁶⁻¹⁸, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron a pacientes con hipotiroidismo en tratamiento previo con LT4 con niveles de hormona tiroidea estabilizados previo a la intervención, la mayoría por más de dos meses. Un ensayo⁸ no menciona el tiempo previo con niveles hormonales tiroideos estables. Otro ensayo¹³ incluye pacientes con un tiempo largo indeterminado de estabilización hormonal previa.</p> <p>En cuanto a la etiología del hipotiroidismo, tres ensayos^{14,16,17} incluyeron exclusivamente a pacientes con hipotiroidismo por tiroiditis crónica, mientras que en el resto de los ensayos se incluyeron pacientes con hipotiroidismo de distintas etiologías: tiroiditis crónica, post tiroidectomía (por cáncer) y postradiación⁵.</p> <p>Sobre el género de los pacientes incluidos, dos ensayos [8,10] incluyeron solamente a mujeres y un ensayo⁶ realizó dos análisis: uno con el total de su población y otro excluyendo a la población masculina⁷. En el resto de los ensayos se incluyó tanto a mujeres como a hombres, conformando las primeras la gran mayoría de los pacientes, excepto en uno de estos ensayos¹⁷.</p> <p>La edad de los pacientes estudiados fluctuó entre 18 y 76 años.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos evaluaron como intervención el tratamiento combinado con LT4 + LT3.</p> <p>En cuanto a la dosis utilizada en la intervención, siete ensayos^{6,8,9,11,12,14,17} usaron la dosis usual de LT4 menos 50 ug/día;</p>

	<p>un ensayo¹⁶ usó la dosis usual menos 25 ug/día, y otro [13] la dosis diaria menos el 5% de ésta. En los tres ensayos restantes^{10,15,18} se utilizó una dosis arbitraria de LT4 (75 ug/día, 50 ug/día y 80 ug/día respectivamente). Las dosis de LT3 utilizadas fueron variables. El tiempo de tratamiento varió entre 5 semanas y 16 semanas.</p> <p>Todos los ensayos compararon la intervención contra el tratamiento estándar (LT4), usando en nueve ensayos^{6,8,9,11-14,16,17} la dosis usual, en dos ensayos^{10,18} 100 ug/día y en un ensayo¹⁵ 100ug/día.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de ánimo • Calidad de vida (Medido en las siguientes escalas: <i>General Health Questionnaire-28</i>, <i>Short Form-36 Health Survey</i>, <i>Thyroid Symptom Questionnaire</i>, <i>Letter Number Sequencing-working memory test</i>). • Función cognitiva (medido en las siguientes escalas: <i>Symbol Digit Modalities</i>, <i>Digit Span Sub-Test of the Weschler Adult Intelligence Scale III</i>, <i>Trial Making Test-B</i>) • Síntomas físicos: dolor y fatiga. • Cambios en el peso • Efectos adversos. • Niveles de hormona tiroidea • Preferencias del paciente <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de 12 semanas, con un rango que fluctuó entre 5 y 39 semanas.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del tratamiento combinado de hipotiroidismo con LT3 + LT4 versus la monoterapia con LT4 en hipotiroidismo está basada en 12 ensayos controlados aleatorizados.

Cuatro ensayos evaluaron dolor (936 pacientes)^{12,14,15,17}, siete ensayos evaluaron calidad de vida (1068 pacientes)^{9,10,12-15,17}, 11 evaluaron estado de ánimo (1563 pacientes)^{6,8-17}, seis evaluaron fatiga (350 pacientes)^{6,10,11,13,16,17} y 11 evaluaron efectos adversos (1247 pacientes)^{6,8-17}. Ninguna de las revisiones sistemáticas presentó datos que pudieran ser reanalizados e incorporados a un metanálisis para los desenlaces peso corporal y función cognitiva, por lo que se preparó un resumen narrativo en base a los resultados tal cual fueron reportados por las revisiones.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo resulta en poca o nula diferencia en fatiga. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo probablemente resulta en poca o nula diferencia en estado de ánimo. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo resulta en poca o nula diferencia en calidad de vida. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo probablemente resulta en poca o nula diferencia en dolor. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo podría resultar en poca o nula diferencia en peso corporal, pero la certeza de la evidencia es baja.
- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo probablemente resulta en poca o nula diferencia en función cognitiva. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo probablemente resulta en poca o nula diferencia en efectos adversos. La certeza de la evidencia es moderada.

LT3 + LT4 comparado con monoterapia con LT4 en hipotiroidismo				
Pacientes	Hipotiroidismo			
Intervención	LT3 + LT4			
Comparación	Monoterapia con LT4			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON LT4	CON LT3 +LT4		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Fatiga	La escala de fatiga fue en promedio 0,09 desviaciones estándar menor en el grupo LT3 + LT4.		--	⊕⊕⊕⊕ Alta
	DME: -0,09** (Margen de error: -0,36 a 0,17)			
Estado de ánimo	La escala de depresión fue en promedio 0,07 desviaciones estándar mayor en el grupo con LT3 + LT4.		--	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	DME: 0,07** (Margen de error: -0,2 a 0,34)			
Calidad de vida	La escala de calidad de vida fue en promedio 0,03 desviaciones estándar mayor en el grupo con LT3 + LT4.		--	⊕⊕⊕⊕ Alta
	DME: 0,03** (Margen de error: -0,09 a 0,15)			
Dolor	No hubo diferencias entre los grupos.		--	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	DME: 0,00** (Margen de error: -0,34 a 0,35)			
Peso corporal	Una revisión sistemática ⁵ reportó que en tres ensayos ^{9,15,16} el peso se mantuvo estable o disminuyó. En un ensayo no fue especificado [8].			⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
Función cognitiva	En siete ensayos ^{6,8,10,13,15-17} no hubo diferencia en función cognitiva medida en <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (DM 0,15; IC -0,79 a 1,08). En ocho ensayos ^{6,8-11,13,15,16} no hubo diferencia en función cognitiva medida en <i>Digit Span Sub-test of Wechsler Adults Intelligence III</i> (DM: -0,02; IC -0,25 a 0,22). Una revisión sistemática ⁴ reportó que en dos ensayos la terapia combinada mejoró la función cognitiva evaluada en Trail Making Test-B (DM -0,49; IC: -0,9 a -0,08).			⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
Efectos adversos	23 por 1000	25 por 1000	RR 1,07 (0,53 a 2,12)	⊕⊕⊕○ ² Moderada
	Diferencia: 2 pacientes más (Margen de error: 11 menos a 26 más)			

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
DME: Diferencia de medias estandarizada.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos **CON LT4** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON LT3+LT4** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
**La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 relevancia moderada y 0,8 de relevancia clínica importante.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que los distintos ensayos llegaron a diferentes conclusiones ($I^2 > 73,5\%$).
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza las decisiones serían diferentes.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Basándose en los pacientes incluidos en los ensayos, los resultados de este resumen se aplican a pacientes adultos con hipotiroidismo adquirido.

En este resumen se utilizaron revisiones sistemáticas que incluyen a ensayos de pacientes con hipotiroidismo de diversas etiologías, por lo que es razonable extrapolar estos resultados a todos los pacientes con hipotiroidismo adquirido.

La evidencia presentada en este resumen no debería extrapolarse a población pediátrica ni a embarazadas con hipotiroidismo, considerando que los requerimientos y potenciales riesgos en estos grupos varían, y que no fueron evaluados en los ensayos incluidos.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces seleccionados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, coincidiendo en general con los evaluados por las revisiones sistemáticas identificadas.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

La terapia combinada de LT3 + LT4 para el hipotiroidismo no demostró ventajas en comparación con el tratamiento estándar, con alta y moderada certeza de evidencia en su mayoría. La excepción fue el desenlace de peso corporal, en donde podría existir incertidumbre. Por otro lado, la terapia combinada no tendría riesgos importantes asociados.

El balance entre beneficios y riesgos es probablemente neutro.

Consideraciones de recursos

Considerando que la terapia combinada no evidenció beneficios, el balance entre costo y beneficio es negativo.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Frente a la evidencia presentada en este resumen, la gran mayoría de los pacientes debiera rechazar la utilización de esta intervención, al igual que los clínicos.

Sin embargo, podrían existir condiciones poco representadas en los ensayos, en las que existe un sustento biológico para esperar un efecto, en las cuales los clínicos pudieran de todas formas inclinarse por el tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes con hipotiroidismo secundario a tiroidectomía por cáncer.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto la terapia combinada no tendría ventajas en comparación con el tratamiento estándar, y que por tanto la monoterapia con LT4 debiese mantenerse como el tratamiento de elección para el hipotiroidismo.

En dos de las tres revisiones sistemáticas incluidas se plantea que un subgrupo de pacientes con hipotiroidismo secundario a tiroidectomía por cáncer podría verse beneficiado de la terapia combinada con LT3 y LT4^{4,5}.

Los resultados del resumen también concuerdan parcialmente con los de las principales guías clínicas internacionales; tanto las guías de la *European Thyroid Association*¹⁹ como las de la *American Thyroid Association*²⁰ postulan que no existe evidencia suficiente que respalde que la terapia combinada sea superior a la monoterapia con LT4, y por lo tanto ésta última debe mantenerse como el tratamiento estándar del hipotiroidismo. La diferencia entre estas guías es que la primera menciona que en pacientes con hipotiroidismo tratados con LT4 en que existen síntomas residuales a pesar de la normalización de niveles séricos de TSH, se podría plantear un tratamiento experimental con LT3 + LT4, el que debe ser suspendido si luego de tres meses no se observa una mejoría. La *American Thyroid Association*, por el contrario, concluye que la evidencia disponible no respalda esta sugerencia.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es poco probable que investigaciones futuras modifiquen las conclusiones de este resumen, debido a que la certeza de la evidencia existente es alta o moderada en su mayoría.

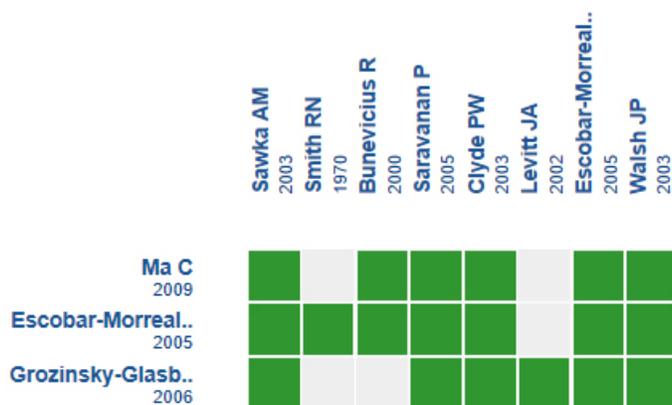
Se identificó un ensayo que no fue incluido en las revisiones sistemáticas citadas²¹.

Se identificó una revisión sistemática en curso²² en la base de datos PROSPERO.

En el International Clinical Trials Registry de la Organización Mundial de la Salud se identificaron cuatro ensayos en curso²³⁻²⁶.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Tratamiento combinado con levotiroxina-liotironina versus monoterapia con levotiroxina en hipotiroidismo](#)

Referencias

1. Kraut E, Farahani P. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines' Recommendations on Levothyroxine Therapy Alone versus Combination Therapy (LT4 plus LT3) for Hypothyroidism. Clin Invest Med 2015; 38 (6): E305-E313. | CrossRef | PubMed |
2. Hennessey J.V, Espaillet R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. Int J Clin Pract 2018; 72: e13062
3. Escobar-Morreale, Botella-Carretero. REVIEW: Treatment of Hypothyroidism with Combinations of Levothyroxine plus Liothyronine.
4. Ma Chao, Xie Jiawei. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism.
5. Grozinsky-Glasberg, Fraser. Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy Versus Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
6. Bunevicius R, Karanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 1999; 340:424-429.
7. Bunevicius R, Prange AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3:167-174.
8. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange Jr AJ 2002 Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. Endocrine 18:129-133.
9. 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.
10. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J, et al. 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.
11. Rodríguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1 : 5 ratio for a portion of levothyroxine:

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemionikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemionikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemionikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemionikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemionikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemionikos.

www.epistemionikos.org

- effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract* 2005; 11:223–233.
12. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:805–812.
 13. Siegmund W, Spieker K, Weiike AI, Giessmann T, Modess C, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:750–757.
 14. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,30-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.
 15. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, 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.
 16. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2666–2674.
 17. Levitt JA, Silverberg J, T4 plus T3 for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T4. Proc of the 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Los Angeles, CA, 2002.
 18. Smith RN, Taylor SA, Massey JC 1970 Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. *Br Med J* 4:145–148.
 19. Wiersinga W.M, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump M.P.J. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;(1):55–71.
 20. Jonklaas J, Bianco A.C, Bauer A.J, Burman K.D, Cappola A.R, Celi F.S et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751.
 21. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 895-902.
 22. Yu Kun. Combination L-T4 and L-T3 therapy versus L-T4 therapy in hypothyroidism: a systematic review and meta analysis. | [Link](#) |
 23. Combined Replacement Therapy With Levothyroxine and Liothyronine in Thyroidectomized Patients: Effects on Peripheral Tissues. A Prospective, Randomized, Controlled, Double-blind Study. | [Link](#) |
 24. Substitutive therapy of hypothyroid patients with L-thyroxine (T4) plus T3 sulfate (T3S). A Phase II, open-label, single centre, parallel group study on therapeutic efficacy and tolerability - ND. | [Link](#) |
 25. Combined Therapy With L-Thyroxine and L-Triiodothyronine Compared to L-Thyroxine Alone in the Treatment of Primary Hypothyroidism. | [Link](#) |
 26. Effect of T4-T3 Combination Therapy Versus T4 Monotherapy in Patients With Hypothyroidism,a Double Blind Randomized Cross-Over Study. | [Link](#) |

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.