

Entrevista al Dr. Scott A. Rivkees

Efectuada en el XX Congreso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Director del Centro Pediátrico de Tiroides de la Universidad de Yale. Miembro del Comité de Salud Pública de la Asociación Americana de Tiroides, Jefe del Comité de Salud Pública de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.



En su hospital, ¿Cuál es el tratamiento de elección para el hipertiroidismo?

En muchos individuos con hipertiroidismo el tratamiento inicial es con la droga antitiroidea metimazol.

En pediatría, es importante considerar que sólo una minoría de los individuos con Basedow Graves (BG) tendrá remisión de la enfermedad. En los niños que inician el BG antes de los cinco años de edad, la tasa de remisión es < 5% y entre los que se enferman entre los 5 y 12 años de edad es cercana al 10%. En los adolescentes que desarrollan BG la tasa de remisión es aproximadamente 25%, incluso después de varios años de recibir drogas antitiroideas. A pesar que usualmente se inicia el tratamiento con drogas antitiroideas, hay argumentos a favor del uso inicial en la mayoría de los pacientes de tratamientos definitivos como cirugía o I^{131} .

Al tratar un sujeto con BG debemos evaluar la probabilidad de remisión. Los factores que favorecen la remisión son una baja concentración circulante de anticuerpos anti receptor de TSH (TRAb), una glándula tiroidea pequeña y una elevación modesta de las hormonas tiroideas circulantes en el momento del inicio de la enfermedad. Si la situación indica una mayor probabilidad de remisión, es razonable plantear el uso de drogas antitiroideas durante uno o dos años. En cambio, en aquellos pacientes que tienen altas concentraciones de TRAb, glándula tiroides crecida o son muy hipertiroides en su presentación, existen muy pocas probabilidades de remisión y se prefiere una opción terapéutica más definitiva como cirugía o I^{131} .

Desde el punto de vista de costo y beneficio, el tratamiento inicial con I^{131} , tal como se realiza en varios centros de EEUU, es la mejor opción. Sin embargo, cuando discutimos estas opciones con las familias de nuestros pacientes, la mayoría opta por usar drogas antitiroideas, de las cuales solamente usamos metimazol.

¿Cuándo fue la última vez que indicó PTU?

Nuestro grupo recientemente descubrió un problema grave relacionado con el riesgo de falla hepática atribuible a PTU. En la población pediátrica, el uso de PTU está asociado al riesgo de falla hepática en 1/1.000-2.000 sujetos expuestos, con resultado ya sea de muerte o requerimiento de

trasplante hepático. Se ha estimado que el riesgo de presentar compromiso hepático reversible es 10 veces mayor.

Durante la última década, he estado conciente de los efectos adversos del PTU. El PTU es también menos conveniente que el metimazol ya que este último se puede dar en una sola dosis al día. En resumen, desde hace más de una década nuestra práctica ha sido no usar PTU.

Hoy día se recomienda discontinuar el PTU en todos los niños actualmente bajo ese tratamiento. En edad pediátrica, el PTU debería quedar restringido a aquellos niños que han desarrollado reacciones tóxicas con el metimazol y requieren de un tratamiento corto antes de usar terapia definitiva como cirugía o yodo radioactivo.

Es importante destacar que no existe forma de disminuir el riesgo de hepatotoxicidad inducida ya sea a través de exámenes de función tiroidea o bajando la dosis de PTU. La hepatotoxicidad relacionada al PTU es idiosincrática.

¿Cuál es el hecho adverso más grave que ha observado con PTU?

Como nosotros no usamos PTU, no tenemos niños con problemas asociados a PTU. Hace muy poco fue derivado a nuestra institución por vía aérea, un niño con falla hepática grave producida por PTU. Afortunadamente, el padre del paciente es pediatra, quién al notar ictericia suspendió precozmente el PTU. La falla hepática revirtió y no requirió trasplante hepático.

Una niña pre-puberal tiene una reacción adversa relacionada al PTU o a metimazol. Entonces, ¿cuál sería su primera opción terapéutica?

El I^{131} es un efectivo tratamiento del BG, si se usa en forma adecuada. Nosotros usamos en forma rutinaria I^{131} en los niños mayores de 10 años de edad. Entre los 5 y 10 años usamos I^{131} si se requieren dosis relativamente bajas (entre 5 y 10 mCi). En menores de 5 años evitamos indicar I^{131} .

Es importante destacar que estas pautas de tratamiento se fundamentan en proyecciones teóricas basadas en la exposición radioactiva corporal total relacionada con el uso de I^{131} . A la fecha no existen datos con dosimetría de I^{131}

Entrevista

y no contamos tampoco con estudios a largo plazo de niños tratados con I^{131} . Sin embargo, basados en la información de la exposición radioactiva corporal total, este riesgo parecer ser muy bajo, con excepción de los niños pequeños (< 5 años).

La elección entre cirugía y I^{131} también depende de otros factores. Si un individuo tiene un tiroides muy grande (> 80 g) el I^{131} será menos efectivo y por ello sugerimos cirugía. Si se trata de un BG con bocio nodular, también recomendamos cirugía por sobre el I^{131} , independientemente de la edad.

En un adolescente con enfermedad de Basedow Graves, ¿cuál es su primera opción de tratamiento?

Como comentaba precedentemente, se podría hacer una predicción general de la posibilidad de un individuo de lograr remisión de la enfermedad después del tratamiento antitiroideo. Si el paciente tiene un tiroides pequeño, bajas concentraciones de TRAb y el estado hipertiroides es leve, tendrá un 30% posibilidades de remitir. En esta situación, comenzamos con una dosis diaria de metimazol. Si el individuo tiene un tiroides grande, altas concentraciones de TRAb, consideraremos si la familia desea usar I^{131} o iniciar una droga anti-tiroidea.

Si la elección es usar antitiroideos, sólo se considerará metimazol y se administrará en una sola dosis diaria. Habitualmente iniciamos el tratamiento con dosis de 10 a 20 mg al día. Una vez resuelto el estado hipertiroides, bajamos a la mitad de la dosis inicial. Para controlar los síntomas de hipertiroidismo, mientras el metimazol hace efecto, los pacientes son tratados con bloqueadores beta, ya sea atenolol o metoprolol en dosis de 25 mg una o dos veces al día.

En una niña puberal con oftalmopatía tiroidea grave, pero no activa durante los últimos 3 meses presenta un evento adverso a PTU. ¿Cuál sería su sugerencia?

Cada vez es mayor la evidencia que el uso de I^{131} puede empeorar la oftalmopatía. Si un individuo tiene un compromiso oftálmico grave, nosotros recomendamos cirugía tiroidea más que I^{131} . Si la familia no opta por la cirugía o no se dispone de un cirujano con experiencia, la opción del I^{131} se puede considerar. En este caso se debe indicar prednisona (0,5 mg/kg/d) por 6 semanas, comenzando 5 días después del tratamiento.

Un problema es lo difícil de estimar si la actividad de la oftalmopatía está en remisión o no. Un período de 3 meses es demasiado corto y se debe suponer que la oftalmopatía sigue activa. En la enfermedad ocular grave, si se ha indicado I^{131} , es mandatorio cubrirse con corticoides.

Entre suprimir la producción de hormonas tiroideas con metimazol y agregando levotiroxina (bloqueo y reemplazo), o aumentar o disminuir la dosis de metimazol en base a la concentración de hormonas tiroideas, ¿qué opción prefiere?

La evidencia muestra que los eventos adversos en el tratamiento del BG se incrementan con el tratamiento de

“bloqueo y reemplazo”. Los datos disponibles también señalan que el riesgo de aplasia medular, asociado al uso de metimazol, se reduce marcadamente si se usan dosis pequeñas. Por este motivo nosotros sólo usamos dosis bajas de metimazol.

Después de comenzar con la dosis inicial de metimazol para el tratamiento de BG, evaluamos mensualmente la función tiroidea. Cuando las concentraciones de T4 circulante caen a niveles normales, disminuimos a la mitad la dosis de metimazol. Actuando de esta forma, hemos encontrado que el control del BG se puede lograr con un muy pequeño número de cambios en la dosis de metimazol.

¿En qué pacientes sugiere realizar una ecotomografía tiroidea?

La ecotomografía tiroidea es realizada en todos aquellos sujetos con aumento de tamaño de la glándula tiroidea, asimetría de ella, o en sujetos con riesgo de cáncer de tiroides. Es importante destacar que un 80% de los pacientes pediátricos con cáncer de tiroides tienen concomitantemente tiroiditis de Hashimoto. Por tal motivo, si un paciente con tiroiditis de Hashimoto tiene una asimetría tiroidea, o aumento de volumen, recomendamos contar con una ecotomografía tiroidea.

En un paciente pediátrico con un nódulo tiroideo. ¿Cuál es la característica más importante para sospechar la presencia de cáncer de tiroides?

Estudios de nuestro grupo y otros, han mostrado que la presencia de microcalcificaciones es el mejor predictor de malignidad en un nódulo tiroideo. Si existen microcalcificaciones, la probabilidad que sea un tumor maligno es aproximadamente 95%.

Un paciente con cáncer de tiroides con metástasis pulmonares difusas es tratado con tiroidectomía total y 150 mCi de I^{131} . Después de un año de estar libre de enfermedad la tiroglobulina estimulada con TSH fue indetectable y la ecotomografía cervical mostró un nódulo en el lecho tiroidea. En su opinión, ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento?

Si en un paciente la tiroglobulina no es detectable mientras los niveles de TSH están elevados, la posibilidad de que ese tejido descrito sea tiroideo es extremadamente baja. En la situación descrita mi sugerencia es repetir la ecotomografía en 3 a 6 meses. Si el nódulo observado ha aumentado de tamaño, entonces plantearía la posibilidad de realizar una punción con aguja fina.

Algunos centros determinan tiroglobulina en el líquido aspirado desde los nódulos o linfonodos de una lesión sospechosa. Sin embargo, esta aproximación no se realiza en forma rutinaria.

Comentario final del Dr. Scott A. Rivkees

Deseo enfatizar que existen varias y diferentes formas de practicar la medicina, con tipos de tratamiento que incluyen

y dependen de las preferencias del paciente/familia, del médico tratante, así como de la disponibilidad de recursos y experiencia local. De esta forma el planteamiento diagnóstico y terapéutico del Centro Pediátrico de Tiroides de Yale, puede diferir con el de otros centros de Endocrinología Pediátrica de EEUU y del extranjero.

Referencias

1. Rivkees SA, Mattison DR. 2009. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 360:1574-1575.
2. Rivkees SA, Mattison DR. 2009. Propylthiouracil (PTU)-induced Liver Failure and Recommendations for the Discontinuation of PTU Use in Children. *International Journal of Pediatric Endocrinology* (in press).
3. Cooper DS, Rivkees SA. 2009. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1881-1882.
4. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. 2009. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 19: 673-674.
5. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. 2008. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3058-3065.
6. Rivkees SA, Dinanuer C. 2007. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 797-800.
7. Rivkees SA. 2007. Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20: 953-955.
8. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. 1998. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3767-3776.
9. Dinanuer CA, Breuer C, Rivkees SA. 2008. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 20: 59-65.