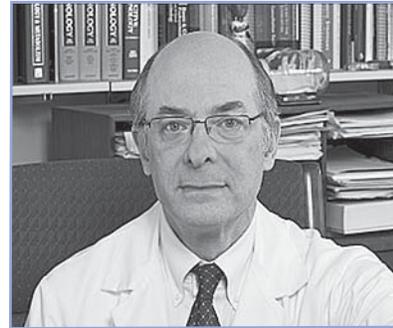


Entrevista al Doctor David Cooper. Primera parte

*Director, Division of Endocrinology
Sinai Hospital of Baltimore
Professor of Medicine and International Health Johns
Hopkins University School of Medicine*



1. La tecnología progresivamente está revelando mecanismos fisiopatológicos y describiendo las repercusiones precoces de esas alteraciones. Un buen ejemplo a este respecto es lo que sucede con las disfunciones tiroideas subclínicas. En su opinión ¿Cuál es el futuro? ¿Vamos a tratar cambios bioquímicos? ¿Dónde está el límite?

La pregunta es fundamental y estamos en ese punto del camino. Hay muchos ejemplos. En el caso de las concentraciones de TSH mínimamente elevadas, no hay mucha evidencia que ello sea dañino para la persona y que esos cambios se puedan revertir con el tratamiento. En relación a niveles de TSH entre 5 a 10 uIU/mL la mayoría de los estudios no han mostrado mayores diferencias respecto a colesterol, factores de riesgo cardíaco, cognición, ánimo.

Cuando tratamos un paciente con una concentración de vitamina D justo bajo el nivel normal y la PTH no está elevada, creo que estamos tratando cambios bioquímicos. También la situación es semejante cuando enviamos a cirugía a un paciente con calcemia de 10,1 mg/dL, en que el nivel máximo normal es 10 mg/dL, y su PTH está en el nivel normal alto y sin evidencia de daño de órgano blanco. Pienso que estamos tratando cambios bioquímicos, pero no sé cual es el límite. A medida que nos vayamos sofisticando en la detección el límite continuará bajando.

Siempre hay gente que desea estar lo más sana posible, y cualquier perturbación mínima es entendida como algo que está mal y debe ser tratado. En mi país, y posiblemente en Chile también, existen personas que se hacen escáneres de todo el cuerpo, sólo para corroborar que todo está normal. ¿Qué es lo que encuentran? Puede ser, por ejemplo, un pequeño nódulo tiroideo, que probablemente nunca se hubiera encontrado. Los ejemplos dados en que se develan mecanismos fisiológicos o patológicos, muestra como la tecnología va más rápido de lo que estamos en condiciones de avanzar. Siguiendo los ejemplos se encuentran nódulos tiroideos de menos de un centímetro y que algunas veces son cánceres. Quizás, estos nódulos nunca hubieran crecido y tampoco diagnosticados durante la vida del paciente.

Si la pregunta es si este modo de actuar puede ir

demasiado lejos, ello realmente depende en cierta forma de cuánto la sociedad esté dispuesta a pagar cuando los beneficios son menores que los costos. Por ejemplo, en el caso de una persona de 85 años, con TSH de 6 uIU/mL descubierta por "screening", no hay evidencia que el tratamiento le otorgue beneficio. Incluso, si es tratado, podría resultar que la mortalidad fuese más alta con el tratamiento, porque en ese grupo de pacientes sabemos, de hecho, que viven más si no se tratan.

2. ¿Qué piensa del "screening" o tamizaje con TSH referido a la población general?

Muchas organizaciones profesionales como ATA, ACE etc, recomiendan su uso. La ATA sobre los 35 años y la ACE sobre los 50 años. Sin embargo, otros grupos están más basados en la evidencia. En los EEUU hay uno, el US Preventive Services Task Force, que es una cuasi ONG que trabaja respecto de la decisión de hacer "screening" de todo: PSA, cáncer de mama, valores sanguíneos, etc. La razón de su trabajo es que nunca ha habido un estudio para mostrar que el resultado final es mejor con el tratamiento, como sucede en el caso del hipotiroidismo subclínico. El Institute of Medicine, otro grupo de los Estados Unidos de gran jerarquía, y donde pertenecer y servir en él es gran honor, da su opinión en materias médicas, y en este tema dice no al "screening".

3. En el sentido opuesto, el concepto de normalidad es una expresión matemática (distribución de Gauss) que se refiere a una población. Cuando una persona cambia sus valores, pero aún permaneciendo bajo el paraguas de la normalidad de la curva de Gauss ¿Qué significa? ¿Definiría esta situación como normal?

No sé la respuesta a esto. Supongamos que una persona tiene un hematocrito de 41% toda su vida y que baja a 40%. Estoy seguro que su eritropoyetina subirá. Si su T4 baja un poco, la TSH subirá un poco, pero dentro del límite normal.

La pregunta parece estar inspirada en el trabajo de

Entrevista

Andersen de Dinamarca que muestra que el espectro es ancho para la TSH poblacional, pero que en el caso individual ese espectro es estrecho. ¿Cómo se puede argüir que si TSH cambia de 3 a 4 uIU/mL existe enfermedad y que si lo hace de 2 a 3 uIU/mL no tiene enfermedad? Creo que aquí estamos volviendo a la pregunta número 1, es decir, ¿qué es lo significativo?

En mi conferencia esboqué el punto cuando dije que ya no se habla de “rango normal” si no de “rango de referencia”. El concepto “rango normal” implica que quien no esta dentro de él no es normal, y sabemos que, incluso estadísticamente, dentro de la distribución gaussiana, un 2,5% de la gente de los extremos van a ser normales también, porque están en el 95%.

En el ejemplo anterior, si no sabemos cuál es el TSH que esa persona ha tenido toda la vida, y supongamos que fuese entre 1 y 2 uIU/mL, y que ahora está en 3 uIU/mL, nunca sabríamos que hay algo alterado. Al respecto, en tiroidología necesitamos un examen o técnica que evalúe la acción hormonal tiroidea y no la concentración de TSH. Necesitamos una medición de acción tisular como pudiera ser algún examen de contractilidad miocárdica u otro test muscular. Más sofisticado podría ser una biopsia para medir la ocupación de los receptores nucleares y las señales, etc. Hoy no disponemos de este tipo de estudios y sólo contamos con la TSH. Como dije anteriormente no hay evidencia de que una TSH dentro del “rango” normal que suba un poco vaya a ser perjudicial para el individuo. Aún más, hay algunos estudios que muestran que si el TSH sube, incluso dentro de los límites normales, el índice metabólico sube.

4. ¿Cuál es su pensamiento respecto al microcarcinoma papilar (MPT) y cuál es el tamaño que define el concepto? ¿Es el tamaño el único criterio a considerar o hay otros elementos para sostener la definición? ¿Cuál es el tratamiento del MPT?

La definición de microcarcinoma es 10 milímetros o menos, lo que es arbitrario. Ian Hay habla de 15 mm en el trabajo original “Occult Thyroid Cancer”. Creo que 10mm es el tamaño que define el concepto. ¿Es el tamaño el único criterio a considerar? Si, así es, por ser la forma de definirlo. El concepto no implica ausencia de metástasis linfáticas o de invasión tisular.

Respecto al tratamiento, lo más adecuado, si conocemos de antemano que se trata de un cáncer tiroideo unifocal y pequeño, es la lobectomía. Muchas veces estos microcarcinomas se encuentran incidentalmente al operar por otra razón como podría ser la tiroidectomía total en una enfermedad de Graves.

Otra circunstancia, cuando la persona se opera por un nódulo tiroideo benigno y sólo se efectúa lobectomía, nace la pregunta válida si debe completarse la tiroidectomía. Creo que la lobectomía es una cirugía adecuada, pero hay un reciente trabajo japonés de Noguchi publicado en el World Journal of Surgery 2008, con miles de casos y señala

que las tasas de recurrencia eran más bajas en el caso de los cánceres encontrados incidentalmente, respecto de aquellos que eran conocidos previamente y motivaron la cirugía. Me parece que esto tiene sentido. También el tamaño del tumor determinó las recurrencias de modo que los tumores entre 1 y 5 mm tenían mucho menos recurrencias que los tumores de 6 a 10 mm. Como dije, pienso que la lobectomía es adecuada, aunque reconozco que algunos cirujanos prefieren la tiroidectomía total si se sabe el diagnóstico preoperatoriamente

El National Thyroid Cancer Cooperative Study Group de los EEUU, es un registro multicéntrico de cáncer del tiroides. No es una entidad que haga “trials” si no solamente da información a un registro para su análisis. De alguna manera tiene la ventaja que los pacientes son tratados heterogéneamente en las distintas instituciones, abriendo la posibilidad de comparar los resultados de distintos tratamientos. En Octubre 2008, se presentó a la ATA un trabajo que revisaba el microcarcinoma papilar, y que señalaba que la tiroidectomía total tenía una recurrencia más baja que la lobectomía. También mostró que el yodo radioactivo era totalmente inútil y no tenía ningún efecto en las tasas de recurrencia. Según esta investigación si el diagnóstico se conoce con anticipación se recomendaría tiroidectomía total sin yodo radioactivo posterior.

5. ¿Podría resumir Ud. su experiencia en drogas antitiroideas (PTU *v/s* metimazol)? ¿Cuáles son las ventajas y las limitaciones de cada una? ¿Cuáles son las situaciones clínicas en las que usted aconseja usar una de ellas y no la otra por efectos adversos?

Chile es uno de los pocos países dónde ambas drogas están disponibles, al igual que en los EEUU. En Europa el PTU es más difícil de conseguir.

Creo que hay muy pocas ventajas comparativas para el PTU. Si se tiene una lista con todas las ventajas del Metimazol, el largo de la columna de las ventajas del PTU sería menor. La única ventaja del PTU está en el embarazo por su menor efecto teratogénico. En términos de eficacia, efectos colaterales y adherencia el metimazol gana. Es una droga más segura, y ciertamente la adherencia es más alta que la del PTU, ya que requiere sólo una dosis diaria.

Con respecto a la lactancia, el PTU se liga en gran medida a proteínas sanguíneas, mientras el metimazol no; basado en ello, la teoría argumenta que el metimazol atravesaría la placenta y afectaría la tiroides del feto; el PTU, estando ligado a proteínas, no la atravesaría. Así se formuló la hipótesis que el metimazol pasaría a la leche y que el PTU no lo haría. Esto puede ser cierto, porque de hecho hay menos PTU que metimazol en la leche materna. Sin embargo, los niños alimentados con leche de una madre que recibe metimazol no tienen problema alguno. Cuando se mide la función tiroidea del niño, ésta es normal, así como el coeficiente intelectual y otros elementos; realmente no hay diferencias.

La principal ventaja está en relación al efecto teratogénico, que se supone tiene el metimazol y del que el PTU carece. Esta es una gran pregunta de actualidad.

Hay gente en EEUU, por el contrario, que piensa que el uso del PTU debe ser reconsiderado por el número de muertes por falla hepática y de trasplantes de hígado hechos en mujeres que recibiendo metimazol fueron cambiadas a PTU o que recibieron PTU desde el inicio. El registro de trasplantes en EEUU muestra que el PTU es la segunda causa, después de la isoniazida, de trasplantes hepáticos relacionados a falla hepática por fármacos. En EEUU desde el año 2004 a la fecha 23 personas han recibido un trasplante de hígado debido al PTU. Se ha comenzado a cuestionar la idea de que el PTU sea mejor en el embarazo, predicamento que se basa sólo en los porcentajes de teratogenicidad del metimazol.

Las comunicaciones señalan que raramente el metimazol puede causar la llamada embriopatía por metimazol con atresia de las coanas y, en un par de casos, atresia esofágica y fistula traqueoesofágica. El riesgo potencial fetal y materno es extremadamente bajo. Así, ¿cómo elegimos?

Conozco un par de juicios legales, en los que he actuado como testigo, a raíz que un calificado endocrinólogo cambió el metimazol por PTU en una mujer embarazada, y a quien le estaba yendo bien con el metimazol, con resultado de muerte de la madre y el feto.

6. ¿Significa esto que la FDA no aprueba el uso de metimazol en caso de que no se pueda explicar a la paciente acerca de los riesgos involucrados?

Ambas drogas están aprobadas y ambas se consideran de clase D, que significa que son peligrosas en el embarazo, principalmente por el hipotiroidismo que pueden causar y no por un efecto teratogénico.

7. En Europa hay países donde no se puede elegir, por lo que necesariamente deben usar metimazol

Lo que estoy diciendo es que esto se está examinando, y que quizás se pueda hacer el cambio a PTU sólo durante el primer trimestre del embarazo, es decir durante la organogénesis, para luego volver al metimazol. Es una posibilidad, pero no lo sé.

Estuve hace poco en una conferencia del National Institutes of Child Health and Development donde un

médico americano llamado Scott Rivkees, fue el que comenzó a hablar de los peligros del PTU, porque muchos de los trasplantes y de las muertes han sido de niños; él está convencido que si un niño tiene un Graves y se le da metimazol y se hace alérgico a éste, no se le debe cambiar a PTU, sino darle yodo radioactivo. Está absolutamente en contra de su uso por los potenciales efectos letales.

La otra cuestión es que no sabemos cuan frecuente es la hepatotoxicidad inducida por el PTU y los casos fatales que requieren trasplante. Realmente no sabemos cuan a menudo ocurre y la forma de averiguarlo es a través del número de prescripciones anuales de PTU. La FDA tiene esta información, la que fue presentado en esa reunión y que, en un cálculo bastante grueso, se estimó en cuatro el número personas que mueren cada año en los EEUU por este motivo. Quizás esto no es mucho, pero estas personas fallecidas tenían una enfermedad de Graves benigna.

Según el censo de EEUU en ese país hay 80 millones de niños. Suponiendo que la incidencia de la enfermedad de Graves en la niñez es un 25% de la propia de los adultos, es decir ocho mil casos nuevos cada año, y si aceptamos que un 50% de esos niños son tratados con PTU –realmente no sabemos la cifra– y que uno de cada mil desarrolla una hepatitis grave (frecuencia tentativa) resulta que 4 niños mueren o son trasplantados cada año por causa del PTU.

Respecto al embarazo, en EEUU hay 4 millones de recién nacidos al año, y la enfermedad de Graves se presenta en uno de cada 500 a 1.000 embarazos de modo que existen 4.000 a 8.000 embarazadas con esta enfermedad. Por otro lado, la frecuencia de hepatitis es 0,1%, lo que representa 4 a 8 casos en esa población. Si en EEUU la única indicación para el PTU se sitúa en el embarazo, entonces todavía vamos a ver algunos casos más que van a morir o que necesitaran un trasplante de hígado.

Usando la incidencia anual de hipertiroidismo masculino y femenino en Suecia de acuerdo a la población estratificada por edad y se extrapola a EEUU la incidencia anual muestra 63 mil nuevos casos de Graves. Ahora, suponiendo que 50% de esa población está en tratamiento con PTU (la cifra exacta no la sé) resultan 31.000 personas; estimando que uno en cien presenta hepatitis por PTU, entonces 31 personas mueren o son trasplantadas anualmente o, por lo menos, se enferman gravemente. Como final, en los EEUU habría 31 adultos, 40 embarazadas y 4 niños que cada año en se enferman debido al PTU. Si el cálculo es valedero y la pregunta es si vale la pena tratar con PTU, yo creo que no.