

# Localización gamagráfica preoperatoria de adenomas en el hiperparatiroidismo primario; comparación con la ecografía

Javier Lucas Pou Ucha, Andrés Serena Puig, Ana Melissa Álvarez, Oskairis Rivas, Diana Ruiz, Julio Barandela, José M Nogueiras, Luis M Campos.

## Resumen

El objetivo del trabajo fue determinar el rendimiento de las técnicas gamagráficas y de la ecografía en la detección y localización de adenomas en pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo primario, así como valorar los factores anatómicos y/o metabólicos que puedan afectarlo. Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre 95 pacientes, a los que se realizó gamagrafía planar de doble fase ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi 740 MBq; 15min y 2h) y doble trazador (inmediato el mismo día,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertecneciato, 185 MBq). Se obtuvieron proyecciones anteriores y ambas oblicuas. La enfermedad fue monoglandular en todos los pacientes (mediana peso: 880mg; tamaño: 2cm), con 4 adenomas de localización ectópica.

El rendimiento en detección y lateralización lesional mostró para el  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi en doble fase sensibilidad (S) 70,7%; especificidad (E) 98,9%; exactitud (Ex): 84,8%. Para la técnica de doble trazador: S = 70,4%; E = 96,3%; Ex = 88,3%. Combinando ambos métodos gamagráficos la S (88,4%) fue significativamente superior respecto a cada técnica isotópica individual y la ecografía (S = 57,2%; E = 92%; Ex = 74,7). El rendimiento y captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi se relaciona con el peso y tamaño del adenoma ( $r = -0,412$  y  $-0,262$  respectivamente). Ninguna técnica mostró diferencias relacionadas con sexo, edad, o niveles de PTH y calcio sérico prequirúrgicos. En 79% de los casos las proyecciones oblicuas fueron de utilidad, especialmente en adenomas posteriores o ectópicos. En cuanto a la localización (superior/inferior, lado), la gamagrafía tuvo S = 75,8%; E = 94%; Ex = 89,5%, resultados significativamente mejores a los de la ecografía (S = 30,7%; E = 88,4%; Ex = 74%). Nuestros resultados confirman el mejor rendimiento en detección y localización de la gamagrafía frente a la ecografía en el hiperparatiroidismo primario por adenoma. La fase tardía con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi a 2 h precisa frecuentemente de imagen con trazador tiroideo para mejorar su sensibilidad.

## Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la causa más frecuente de hipercalcemia. En la actualidad, debido a la sistematización de los análisis de laboratorio, su diagnóstico es más frecuente y de forma común en fase asintomática<sup>(1-4)</sup>. Su tratamiento es quirúrgico, siendo la técnica estándar hasta hace unos años la exploración bilateral del cuello pero, dado que en el 90% de los casos el responsable del cuadro es un adenoma único, cada vez se efectúan más procedimientos de extirpación selectiva. Estas técnicas de cirugía menos invasiva requieren, lógicamente, de una precisa localización prequirúrgica de las glándulas hiperfuncionales mediante técnicas de imagen. El ultrasonido y la gamagrafía usando diferentes protocolos (doble trazador, doble fase con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi; SPECT y SPECT-TAC más recientemente) son los procedimientos habituales y en competencia en este cometido<sup>(1-9)</sup>. Con el fin de determinar su rendimiento en la detección y localización de adenomas paratiroides en sujetos sometidos a cirugía, hemos efectuado una revisión de los casos intervenidos en un amplio periodo, definiendo los siguientes objetivos particulares:

- Determinar la sensibilidad (S) y especificidad (E) de la gamagrafía de paratiroides en el diagnóstico de pacientes intervenidos por HPTP por adenoma.
- Comparar el rendimiento diagnóstico de las técnicas gamagráficas con el de la ecografía.
- Determinar los patrones de visualización y el rendimiento de cada una de las modalidades de la exploración gamagráfica planar (doble fase con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi vs. doble trazador  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi/ $^{99m}\text{Tc}$  pertecneciato).
- Valorar la precisión en la localización topográfica de las glándulas hiperfuncionales.

- Valorar los factores anatómicos y/o metabólicos que pudieran afectar el rendimiento.

## Métodos

### Selección de pacientes

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. La selección de sujetos/casos se realizó mediante una búsqueda en el sistema de documentación y registro del área asistencial de nuestro Servicio de Medicina Nuclear, que incluye un Complejo Universitario (dos Hospitales), dos Hospitales Generales y un Hospital Comarcal, que sirven una población total de unos 950.000 habitantes. Se utilizaron las palabras clave: 'hiperparatiroidismo', 'adenoma', 'tumor benigno', 'intervención quirúrgica', con exigencia de un seguimiento mínimo de 12 meses tras la cirugía. El período revisado abarcó desde el año 2001 al 2007, ambos inclusive.

### Estudios gamagráficos

Denominamos DFMibi al estudio dual o en doble fase con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (gamagrafía de 'lavado'); con el acrónimo DTrazador nos referimos al estudio con dos trazadores, esto es a la realización adicional de una gamagrafía tiroidea con  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato a comparar con la imagen obtenida con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (gamagrafía de 'sustracción'). Con gamagrafía de paratiroides (GGPTD), nos referimos al resultado combinado de ambas técnicas, ya que en nuestra serie ambas se efectuaron sistemáticamente. Se obtuvieron imágenes en proyección anterior a los 15 min y 2 h tras la administración de 740 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, en región cervical (colimador pin-hole) y cérvico-mediastínica (colimador LEHR). A su finalización, sin mover al paciente, se inyectaron 185 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato registrándose imágenes de tiroides con colimador pin-hole. Las imágenes fueron valoradas por facultativos integrados en dos turnos de trabajo; en ambos los protocolos de exploración fueron equivalentes, si bien uno de los equipos obtuvo adicionalmente proyecciones oblicuas en ambos tiempos y con los dos trazadores. Se realizó una valoración cualitativa visual de las imágenes originales y una sustracción digital ponderada de la imagen/es sustrayendo la imagen tiroidea con pertechnetato de la registrada en la fase inicial con sestamibi.

Los criterios de positividad fueron los habituales<sup>(6)</sup>: en el estudio DFMibi, la observación de un área de retención focal en la fase tardía con normo o hipercaptación inicial; en el estudio de DTrazador, la apreciación de un área con captación inicial con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi y negativa con el trazador tiroideo. Cuando fue posible, se revisaron las imágenes e informes disponibles para determinar la contribución de cada técnica gamagráfica al diagnóstico final, la utilidad de las imágenes oblicuas y el patrón de visualización con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi de acuerdo a la clasificación de Siegel<sup>(10)</sup> modificada: (I) hipercaptación precoz y retención tardía; (II) visible en fase tardía, pero no en la inicial; (III): no apreciado ni en la fase inicial ni en la tardía; (IV): interferencia de patología tiroidea en la imagen con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi o de la imagen con este radiofármaco en la gamagrafía con pertechnetato. En ningún caso se modificó el criterio diagnóstico del informe original.

### Ecografía y otros estudios de imagen

Se recuperaron los informes de otros procedimientos diagnósticos: ecografía, tomografía computada (TAC) y resonancia magnética (RM). Al igual que en la gamagrafía, se tabuló el resultado positivo o negativo, la lateralización y la situación (superior o inferior) si se mencionaba en el informe, así como la observación de otros hallazgos (bocio, etc).

### Análisis de laboratorio

Se registraron los valores plasmáticos de calcio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina plasmática pre y post-cirugía.

### Cirugía

En uno de los centros hospitalarios, el abordaje en el HPTP fue selectivo en caso de prueba de imagen positiva, con exploración unilateral dirigida a la glándula paratiroidea que se sospecha patológica, verificación de descenso de PTH intraoperatoria y confirmación histológica del tejido extirpado (32 casos). En dos hospitales (63 casos), se realizó exploración bilateral clásica, aun siendo guiada por las técnicas de imagen, con determinación intraoperatoria de PTH. Se revisaron los partes quirúrgicos e histopatológicos anotando la situación, número, peso y dimensión máxima de las glándulas extraídas.

### Criterios de valoración y análisis estadístico

Se consideró resultado verdadero positivo (VP) la localización quirúrgica de una glándula hiperfuncionante del lado descrito en el procedimiento de imagen, y como falso negativo (FN) y falso positivo (FP) la discordancia entre los resultados del estudio de imagen y los hallazgos de la cirugía.

Operacionalmente y para determinar su valor en un abordaje quirúrgico unilateral, se computó un verdadero negativo (VN) si se observaba normalidad en la exploración quirúrgica en el lado sin hallazgos en la prueba de imagen en pacientes con cirugía

clásica, o bien si no se produjo persistencia o recurrencia del cuadro en pacientes operados con revisión unilateral en el periodo de seguimiento. La precisión en la localización se valoró únicamente en los casos en que se reseñaba la situación (superior, inferior, ectopia), además de la lateralidad, del nódulo hiperfuncionante en el parte quirúrgico y la prueba de imagen.

Para poder comparar el rendimiento entre métodos, se asumió la existencia de cuatro glándulas por paciente; de esta forma, en los casos de enfermedad monoglandular, la concordancia de localización imagen/cirugía, determinaba un VP y tres VN, y su discordancia 1 FP, 1 FN y 2 VN<sup>(11)</sup>.

En la ecografía sólo se consideró VP aquel estudio en que se describió la existencia de un nódulo compatible con adenoma de paratiroides, incluyendo en los FN los informes con otros hallazgos (bocio multinodular, etc) y los no concluyentes.

Se exploró la posible influencia de diversos factores en el rendimiento de cada técnica diagnóstica contrastando los valores medios de cada parámetro en los grupos VP y FN, y comparando el rendimiento en subgrupos segmentados por el valor de mediana o en cuartiles extremos.

Las diferencias de las medias entre grupos se valoraron mediante la prueba de la "t" de Student o bien la "U" de Mann-Whitney (no paramétrico) en función del ajuste de las variables a una distribución normal. Las correlaciones entre variables numéricas se establecieron mediante la "r" de Pearson o bien la "rho" de Spearman para las de distribución no continua. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ ; anotamos también las próximas a este criterio ( $p < 0,1$ ) que pudieran indicar una tendencia influida por el tamaño muestral.

## Resultados

### Características de la muestra

Hubo 95 casos que cumplieron las condiciones de inclusión. De ellos, 77 fueron mujeres (81,1%) y 18 varones (18,9%); la media de edad fue  $64 \pm 12$  años. Además de la GGPTD, en 73 casos se había realizado ecografía; en 4 TAC; en 3 RM; en 2 pacientes se habían realizado tres exploraciones. En 54 casos fue posible, a partir de los informes o por observación de las imágenes, desglosar la contribución de cada técnica gamagráfica.

### Analítica de laboratorio

Los datos se encuentran resumidos en la Tabla 1. Antes de la cirugía, el 75% de los pacientes presentaron hipercalcemia, que fue severa ( $>11,5$  mg/dL) en 26%. Respecto a la PTH, sólo 2 pacientes presentaron valores dentro de la normalidad (17-73 pg/mL), estando en el resto elevada; 3 con hiperparatiroidismo moderado-severo (500-700 pg/mL) y muy severo ( $>700$  pg/mL) en dos casos. Ningún paciente presentó hipercalcemia postquirúrgica. Se observó una correlación moderada entre la PTH y el Ca (0,496;  $p < 0,01$ ) y fosfatasa alcalina (0,451;  $p < 0,01$ ) preoperatorios (Tabla 2).

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. std.	Mediana
<b>Edad</b>	31	87	64,57	11,83	65
<b>Peso</b>	24	19400	1804	2789	880
<b>Tamaño</b>	0,4	7,5	2,12	1,18	2
<b>PTH Pre</b>	39	860	209	146	169
<b>PTH Post</b>	5	77	40	26	32
<b>Calcio Pre</b>	9,8	13,8	11,2	0,7	11,1
<b>Calcio Post</b>	8,1	10,4	9,320	0,4	9,4
<b>Fósforo Pre</b>	2,0	3,8	2,70	0,4	2,6
<b>Fósforo Post</b>	2,6	4,9	3,59	0,49	3,53
<b>F Alcalina Pre</b>	89	755	226	102	204
<b>F Alcalina Post</b>	31	566	171	72	155

**Tabla 1.** Estadísticas descriptivas sobre características de la muestra (n=95).

	Peso	Tamaño	PTH Pre	Ca Pre	P Pre	FAlc Pre
<b>Patrón DFMibi</b>	-,412(##)	-,262(#)	--	--	,282(#)	--
<b>Peso</b>	1	,522(**)	,504(**)	,282(**)	--	--
<b>Tamaño</b>	,522(**)	1	,396(**)	,229(*)	-,308(**)	--
<b>PTH Pre</b>	,504(**)	,396(**)	1	,496(**)	-,286(*)	,451(**)
<b>Calcio Pre</b>	,282(**)	,229(*)	,496(**)	1	-,282(**)	,242(*)
<b>Fósforo Pre</b>	--	,308(**)	,286(*)	-,282(**)	1	-
<b>F Alcalina Pre</b>	--	--	,451(**)	-,242(*)	--	1

**Tabla 2.** Correlaciones entre parámetros de laboratorio pre y postcirugía, peso y tamaño del adenoma y patrón observado con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.

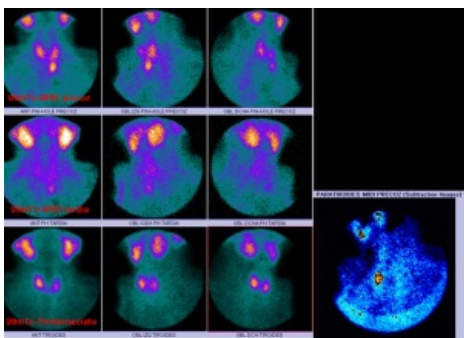
R de Pearson: \*\* Significativa al nivel 0,01 (bilateral). \* Significante al nivel 0,05 (bilateral). Rho de Spearman: ## Significativa al nivel 0,01 (bilateral). # Significante al nivel 0,05 (bilateral).

(=): No significativa.

## Hallazgos quirúrgicos

La enfermedad fue monoglandular en todos los pacientes; 91 adenomas fueron eutópicos y 4 presentaron ectopia cervical (1 retroclavicular derecha; 3 posterior). Por localización, 56% fueron derechos y 44% izquierdos; 33% superiores y 67% inferiores. Su peso y tamaño se recogen en la Tabla I. Se observó una correlación moderada entre el peso del adenoma y el valor de la PTH prequirúrgica (0,504;  $p < 0,01$ ) mayor a la observada con el tamaño de la lesión (0,396;  $p < 0,01$ ) (Tabla 2).

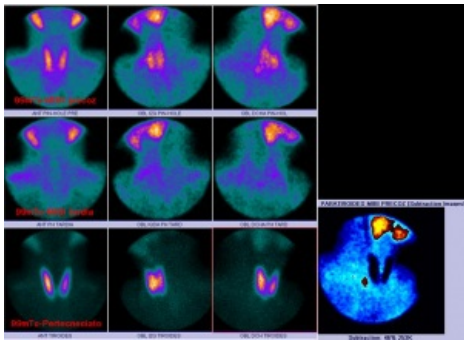
Respecto al total de pacientes, la GGPTD registró 84 VP y 7 FN; hubo 4 FP. En el estudio de DFMibi se observó un patrón I en 56 casos, II en 6, III en 26 y IV en 7 (figs. 1 y 2). Cuatro sujetos con patrón IV correspondieron a adenomas paratiroideos con importante retención e interferencia (shine-through) en la imagen con <sup>99m</sup>Tc-pertecnectato. Por tanto, hubo 65 VP (patrones I y II) y 26 FN (patrón III). El patrón gamagráfico presentó correlación significativa moderada con el peso del adenoma ( $\rho = -0,412$ ;  $p < 0,01$ ) y débil con el tamaño ( $-0,262$ ) y el valor del fósforo prequirúrgico (0,282;  $p < 0,01$ ).



**Figura 1** Adenoma inferior izquierdo. Patrón típico (I) en estudio en doble fase con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. El segundo trazador (pertecnectato) y las proyecciones oblicuas no son determinantes para el diagnóstico, aunque aportan información sobre su posición relativa respecto a la glándula tiroidea (íferoanterior).

En 54 casos fue posible valorar por separado la contribución de cada técnica gamagráfica. En este subgrupo, el DTrazador obtuvo 38 VP y 14 FN. Su contribución fue de utilidad o determinante para el diagnóstico final de la GGPTD en el 37,5% de los mismos, mientras que en un 43,7%, siendo positivo, no aportó valor añadido al DFMibi. Esto es no contribuyó a obtención de VP ni evitó FP, y en los restantes casos fue negativo. La mayor parte de las veces en que contribuyó al diagnóstico final (65%), correspondieron a patrones III en DFMibi (lavado rápido), mientras que en pocos sujetos con patrón tipo I la gamagrafía tiroidea tuvo alguna aportación diagnóstica.

Las proyecciones oblicuas fueron de ayuda en el 79% de los casos revisados, ya sea contribuyendo a la detección en los adenomas posteriores por técnica DTrazador o precisando la localización en las ectopias cervicales posteriores (fig. 2).



**Figura 2** Importancia de las proyecciones oblicuas. El estudio en doble fase en proyección anterior no es concluyente. La presencia de un adenoma posteroinferior derecho se hace evidente en las proyecciones oblicuas y con técnica de sustracción.

## Ecografía

La ecografía registró 43 VP, 26 FN y 6 FP. A su vez, la TAC tuvo 1 VP, 3 FN y 1 FP mientras que la RM 4 VP. Considerando cada sujeto, el mejor resultado de cualquier prueba diagnóstica morfológica registró 48 VP y 21 FN.

## Tasa de detección

La tasa de detección o sensibilidad (S) de glándulas hiperfuncionales fue por tanto de 88% para la GGPTD, 71% para el DFMibi, 70% para el DTrazador y 57% para la ecografía. La S de la GGPTD fue significativamente superior a la de la ecografía y al conjunto de técnicas morfológicas ( $p < 0,0001$ ), así como a la de cada una de las técnicas gamagráficas individuales (vs. DFMibi,  $p < 0,005$ ; vs. DTrazador,  $p < 0,05$ ) (fig. 3). No hubo diferencias significativas entre éstas, ni tampoco en el rendimiento de cada técnica isotópica individual respecto a las morfológicas (DFMibi,  $p = 0,1$ ).

## Factores que afectan la detección (Tabla 3)

- **Sexo.** No hubo diferencias de rendimiento de las diversas exploraciones en función del sexo. Los grupos determinados por el género fueron homogéneos: no hubo diferencias de edad entre hombres y mujeres y tampoco se observaron diferencias en las medias de los parámetros analíticos en el peso y tamaño del adenoma.
- **Edad.** No hubo diferencia entre las medias de edad en pacientes VP y FN para cada técnica. Para ninguna técnica hubo diferencias en el rendimiento de detección entre grupos segmentados por la mediana ( $>/<65$  años) ni entre cuartiles extremos de edad.
- **Peso y tamaño adenoma.** Para GGPTD, al comparar variables entre grupos de casos VP y FN, se observó una diferencia de peso del adenoma ( $1940 \pm 2911$  mg vs  $955 \pm 1510$  mg;  $U p = 0,062$ ); la diferencia de tamaño ( $2,17 \pm 1,17$  mm vs.  $1,81 \pm 1,51$  mm) no fue significativa ( $p = 0,153$ ). Al comparar variables entre VP y FN en DFMibi, se observaron diferencias muy significativas en peso ( $2308 \pm 3212$  mg vs  $746 \pm 858$  mg;  $U p < 0,001$ ) y tamaño ( $2,24 \pm 1,00$  mm vs.  $1,9 \pm 1,57$  mm;  $U p < 0,05$ ). No hubo diferencias entre las medias de los adenomas detectados o inadvertidos mediante técnica de DTrazador. En el mismo sentido, la diferencia en rendimiento de detección en adenomas de tamaño o peso por encima de la mediana o en el cuartil superior no alcanzó la significación ( $p = 0,1$ ) con la técnica gamagráfica completa (GGPTD), fue significativamente mayor para el cuartil superior en el DFMibi (peso:  $p < 0,01$ ; tamaño:  $p = 0,07$ ) y no mostró diferencias en la técnica de DTrazador. El valor medio de peso y tamaño de los adenomas detectados por ecografía fue superior en el grupo de VP, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística. Tampoco se observaron diferencias en el rendimiento segmentado.

## Factores metabólicos

No hubo diferencias en los valores medios prequirúrgicos de los diversos analitos (PTH, Ca, P, fosfatasa alcalina) en los pacientes con GGPTD positiva respecto a los del grupo de FN. No se encontraron diferencias en el rendimiento entre grupos determinados por el valor de mediana o entre cuartiles extremos para cada variable.

Los pacientes con DFMibi positivo (VP) presentaron hipofosforemia mayor que el grupo FN: P prequirúrgico ( $2,6 \pm 0,39$  vs.  $2,9 \pm 0,43$ ,  $U p < 0,01$ ; la diferencia en PTH (224 vs 177) no alcanzó significación ( $p = 0,12$ ). No hubo diferencias en los valores medios de otros analitos. La tasa de detección con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi del cuartil con cifras menores de P fue superior ( $p = 0,06$ ).

No hubo diferencias en los valores medios ni en el rendimiento de detección en función de los valores bioquímicos prequirúrgicos en la exploración gamagráfica con DTrazador ni en la ecografía.

		GGPTD			DFMibi			DTrazador		
		Media (Sd)	Mediana	Rango	Media (Sd)	Mediana	Rango	Media (Sd)	Mediana	Rango
Edad	V POS	64 (11)	64	31 - 87	65 (11)	66	33-87	62 (12)	61,5	31-87
	F NEG	67 (14)	73	42 - 84	62 (13)	64	31-84	67 (11)	67	42-84
Peso	V POS	1940 (2911)	960	24- 19400	2281 (3194)	1170	51-19400	1701 (3232)	734,5	24-19400
	F NEG	955 (1510)	480	91 - 4330	746 ( 859)	550	24-4330	1914 (1730)	1094	91-4380
Tamaño	V POS	2,2 (1,1)	2	0,4 - 7,5	2,2 (1)	2	0,7-6	1,9 (,9)	1,65	0,4-4,2
	F NEG	1,8 (1,5)	1,5	0,6 - 5	1,9 (1,5)	1,5	0,4-7,5	2,1 (1,3)	2	0,6-5
PTH Pre	V POS	217 (152)	171	39-860	224 (158)	181	74-860	198 (154)	157,5	39-735
	F NEG	162 (85)	124	90-327	176 (112)	147,5	39-575	202 (106)	189	89-389
PTH Pos	V POS	40 (27)	33	5-924	40 (27)	37	5-124	37(25)	28	5-93
	F NEG	37 (28)	29	10-88	40 (25)	32	10-91	37(25)	30	10-88
Ca Pre	V POS	11,2 (,8)	11,1	9,8-13,8	11,2 (,8)	11,1	9,8-13,8	11,1 (,8)	11	10,1-13,8
	F NEG	11,2 (,62)	11,5	10,2-11,9	11,1 (,56)	11,1	10,2-12,5	11,5 (,69)	11,6	10,2-12,9
Ca Pos	V POS	9,3 (,46)	9,3	8,1-10,4	9,2 (,47)	9,35	8,1-10,4	9,27(,46)	9,4	8,2-10,1
	F NEG	9,6 (,36)	9,6	9,2-10,1	9,4 (,38)	9,5	8,7-10,1	9,36 (,3)	9,3	8,1-10,1
P Pre	V POS	2,6 (,42)	2,6	2-3,8	2,6 (,39)	2,5	2-3,8	2,8 (,44)	2,8	2-3,5
	F NEG	2,8 (,49 )	2,87	2,2-3,8	2,9 (,42)	2,87	2,2-3,8	2,6 (,48)	2,6	2,1-3,8
P Pos	V POS	3,59 (,48)	3,52	2,7-4,9	3,5 (,43)	3,5	2,7-4,9	3,66(,49)	3,6	2,7-4,9
	F NEG	3,69 (,6)	3,6	3-4,8	3,6 (,62)	3,68	2,6-4,9	3,55(,50)	3,45	3-4,79
FAlc Pre	V POS	229 (104)	204	89-755	236 (111)	214	89-755	216 (72)	196,5	89-386
	F NEG	165 (47)	164	111-238	201 (73)	187	111-400	222 (86)	205	111-356
FAlc Pos	V POS	169 (56)	157	31-386	177 (54)	159	82-386	169(49)	160	281-244
	F NEG	156 (73)	133	102-320	162 ( 102)	144	31-566	167(69)	141	92-320

**Tabla 3.** DFMibi: 99mTc-sestamibi en doble fase;

DTrazador:Doble trazador, 99mTc-sestamibi/99mTc-pertecneciato.

GGPTD: las dos técnicas combinadas (en rojo parámetros con diferencia significativa).

### Localización topográfica del adenoma

Con los criterios aplicados el rendimiento de la GGPTD en la lateralización correcta del adenoma fue de: sensibilidad (S) = 88,4%; especificidad (E) = 95,8% y exactitud (Ex) = 92,1%, con valor predictivo positivo (VPP) = 95% y valor predictivo negativo (VPN) = 89%. En 92 y 54 casos, respectivamente, fue posible analizar por separado el rendimiento de las dos técnicas gammagráficas (DFMibi y DTrazador), con los resultados expresados en la Tabla 4 (se recogen también en la misma los de la ecografía). La S de la GGPTD fue significativamente mayor que la de la ecografía y del conjunto de técnicas morfológicas ( $p < 0,00001$ ) y también superior a cada procedimiento gammagráfico por separado:  $p < 0,05$  vs DFMibi;  $p < 0,05$  vs DTrazador; no se apreciaron diferencias entre éstos. Por tanto, la adición de gammagrafía tiroidea al estudio de DFMibi mejoró significativamente la sensibilidad.

Técnica	Pacientes(n)	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	VPP	VPN
GGPTD	95	0,884 (*)	0,958	0,921 (*)	0,955	0,892 (*)
DFMibi	92	0,707	0,989	0,848	0,985	0,771
DTrazador	54	0,704	0,963	0,833	0,950	0,765
Ecografía	75	0,573	0,920	0,747	0,878	0,683

**Tabla 4.** DFMibi: 99mTc-sestamibi en doble fase;

DTrazador: Doble trazador, 99mTc-sestamibi/99mTc-pertecneciato. GGPTD: las dos técnicas combinadas.

(\*) Diferencia significativa vs. ecografía y técnicas gammagráficas individuales.

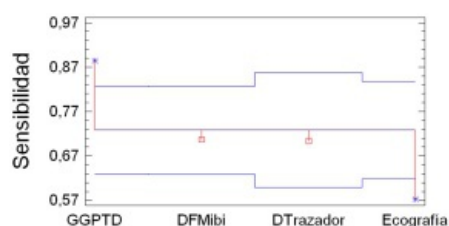
No hubo diferencias significativas en el rendimiento de cada técnica isotópica por separado respecto a la ecografía (la diferencia DFMibi vs ecografía no alcanzó la significación,  $p = 0,1$ ). No hubo tampoco diferencias significativas en E ni en VPP ( $p = 0,14$  de la GGPTD vs la ecografía). El VPN y la exactitud de la GGPTD fue significativamente mayor a los de la ecografía ( $p < 0,0001$ ) y también superior a los de cada técnica individualmente ( $p < 0,05$  vs DFMibi y DTrazador), sin diferencias entre éstas. No hubo diferencias entre la técnicas gammagráficas individuales y la ecografía.

Técnica	Pacientes(n)	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	VPP	VPN
GGPTD	95	0,758 (*)	0,940 (*)	0,895 (*)	0,809 (*)	0,921(*)
Ecografía	75	0,307	0,884	0,740	0,469	0,793

**Tabla 5.** Concordancia entre hallazgo positivo en técnica de imagen (lado y situación superior o inferior) y localización en cirugía. GGPTD: resultados de ambas técnicas combinadas DFMibi y DTrazador. (\*) Diferencia significativa vs. ecografía.

Cuando el análisis se realizó de forma pareada los resultados fueron similares, si bien la diferencia en E y VPP de la técnica del DFMibi respecto a la ecografía alcanzó la significación ( $p < 0,05$ ).

El rendimiento en la localización (derecha/izquierda y superior/inferior) de los métodos de imagen se resume en la Tabla 5; la GGPTD fue significativamente superior a la ecografía en todos los parámetros evaluados. La fig. 3 muestra la comparación de sensibilidades entre los métodos en cuanto a su capacidad de predecir la lateralización del adenoma.



**Figura 3** Lateralización. Comparación de sensibilidades, con su promedio y los límites de seguridad. La sensibilidad de la GGPTD es superior a la media, mientras que la de la ecografía es inferior. En análisis dos a dos la de la GGPTD es significativamente superior a la del DFMibi y DTrazador, sin diferencias entre éstos.

## Discusión

El hiperparatiroidismo resulta de una secreción excesiva de PTH por parte de una o varias glándulas paratiroides alteradas. El HPTP, causa más frecuente de hipercalcemia, es habitualmente debido a un adenoma único (85-90%), aunque en ocasiones puede presentarse como enfermedad pluriglandular. Su diagnóstico es bioquímico y, como consecuencia de la automatización de los análisis de laboratorio, cada vez más frecuente y habitual en fase asintomática<sup>(1,2,5,12)</sup>.

El tratamiento definitivo del HPTP es quirúrgico. El momento o indicación de la cirugía y la necesidad, tipo y rendimiento de los métodos prequirúrgicos de diagnóstico y localización de las glándulas paratiroides anómalas ha sido y es objeto de controversia que se ha prolongado durante décadas. Hasta hace pocos años, el procedimiento estándar en la cirugía del hiperparatiroidismo era la localización y revisión de todas las glándulas paratiroides. En estas circunstancias, para algunos, la única decisión a tomar sería la de “la elección del cirujano experto”, negando la necesidad de cualquier técnica previa de localización. Aunque se reconocía la relevancia de la GGPTD en la detección de adenomas de localización ectópica, la utilización de técnicas de imagen no determinó claramente una reducción significativa de tiempos, costes y tasa de complicaciones respecto a la técnica clásica<sup>(1)</sup>. Por el contrario, las técnicas de apoyo se consideraban obligadas en solamente en caso de reintervenciones por recurrencia o recidiva y, en general, en situaciones de cirugía cervical previa<sup>(1-5)</sup>. A pesar de ello, en nuestro medio la mayoría de los cirujanos endocrinólogos hacían uso de las técnicas de imagen, mayoritariamente de la GGPTD, que proporciona una información de buena exactitud con bajo costo y escasa invasividad. Este escenario ha cambiado en los últimos años por la extensión de las técnicas de cirugía dirigida (lateralizada, mínimamente invasiva) que precisan necesariamente de un diagnóstico previo de localización fiable combinado con la seguridad que aporta la determinación intraoperatoria de PTH<sup>(7,8)</sup>.

La sensibilidad de la GGPTD en la detección y lateralización de adenomas en nuestra serie (88%) ha sido significativamente superior a la de la ecografía aislada (57%), incluso con ocasional ayuda de otros métodos morfológicos. Este resultado coincide con el obtenido por otros autores<sup>(3,5,12,13)</sup> y reafirma el papel de los métodos isotópicos como primera exploración diagnóstica y de localización en el HPTP por adenoma. Las cifras de S obtenidas se encuentran en el rango alto de las referidas en la literatura, aunque estrictamente debieran compararse sólo con las de series que no incluyeran HPTP debidos a hiperplasia, dado el conocido menor rendimiento del método en esta etiología<sup>(11,14,15)</sup>. La diferencia en S respecto a la ecografía no es significativa si se considera por separado cada una de las técnicas isotópicas, aunque sí la supera en otros parámetros de rendimiento y es posible que lo hicieran también en la tasa de detección en una muestra más amplia, al menos en el caso de la DFMibi. No se encontraron diferencias entre la S de los dos procedimientos isotópicos (DTrazador; DFMibi), pero sí un incremento significativo del rendimiento por su uso combinado (GGPTD). La preferencia o promoción de la ecografía como técnica exploratoria inicial por algunos autores, principalmente americanos<sup>(14,16)</sup>, podría estar basada en una mayor disponibilidad o quizás en otras causas (habitualmente en los EEUU es el propio cirujano endocrino el que realiza el procedimiento), pero no parece corresponderse con la evidencia mayoritaria o al menos con la experiencia en nuestro medio<sup>(3,13,17)</sup>. Es justo sin embargo señalar que en nuestra serie, al igual que en otras<sup>(12)</sup>, la valoración de la GGPTD ha sido efectuada por un equipo facultativo más reducido y homogéneo que el de la ecografía, en que han intervenido especialistas de

diferentes centros.

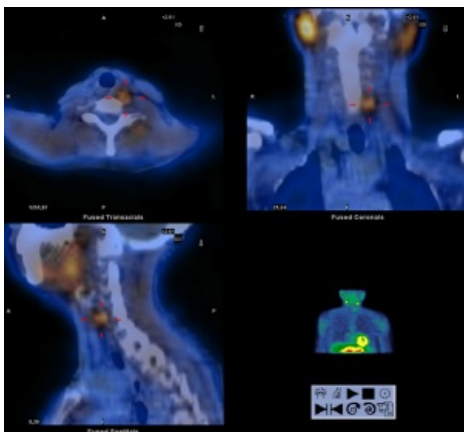
Históricamente, la técnica de doble trazador fue el primer procedimiento con isótopos en la valoración del hiperparatiroidismo<sup>(1,5,6)</sup>. Tras la observación por Taillefer de la mayor tasa de retención del <sup>99m</sup>Tc-sestamibi por los adenomas paratiroides y la descripción de la exploración en dos fases<sup>(18)</sup>, la técnica gamagráfica con doble trazador fue inicialmente relegada y más tarde recuperada pero en un papel posterior, opcional y complementario al de aquella<sup>(1,5)</sup>. En nuestra serie, con un uso sistemático de ambos métodos en todos los pacientes, la S de la técnica de DTrazador (70,4%) ha sido similar a la del DFMibi, penalizada quizás ésta por la excesiva demora (2 h) en el registro de la imagen tardía que podría haber incrementado el número de casos perdidos por washout rápido.

De nuestros resultados parece deducirse que la capacidad de detección de la técnica con DTrazador no se encuentra definidamente relacionada con el peso y tamaño glandular, ni con factores metabólicos<sup>(19,20)</sup> y sí probablemente con la posición relativa del adenoma respecto al parénquima tiroideo. En este sentido, las proyecciones oblicuas pueden ser fundamentales al precisar la localización (anterior/posterior) del adenoma respecto a la glándula tiroidea, que orienta al cirujano respecto a su origen embriológico. Los métodos ponderados de sustracción digital, en ocasiones muy elocuentes, pueden redirigir la valoración ('sustracción') visual, pero a nuestro juicio siempre deben estar sometidos a supervisión, dada la frecuente generación de artefactos.

En definitiva, el DTrazador es de utilidad en adenomas con lavado rápido del <sup>99m</sup>Tc-isonitrilo por mejora de la S global de la GGPTD, así como en pacientes con patología o cirugía tiroidea previa, donde aumenta la E. Siempre deberá conocerse la administración de medicación interfiriente, hormona tiroidea u otras circunstancias que determinen una disminución de la captación del pertecnecio y puedan ocasionar interpretaciones equívocas<sup>(4,10,11)</sup>.

La sensibilidad de DFMibi aisladamente ha sido del 70,7%. La captación/retención del <sup>99m</sup>Tc-sestamibi (apreciada por el patrón gamagráfico) se correlaciona con el peso del adenoma (-0,41) y más débilmente con su tamaño (-0,262), aunque esta menor relación pudiera ser consecuencia de una medida menos precisa de este parámetro (apreciación visual en quirófano, pre o postclampaje, etc.) respecto a la más objetiva del peso en el laboratorio histopatológico. Esta relación ya ha sido descrita por otros autores<sup>(11,14,21,23)</sup>, si bien no siempre con una metodología claramente detallada. Como consecuencia, el rendimiento diagnóstico del DFMibi es dependiente del tamaño, peso, y probablemente de la expresión metabólica de la glándula hiperfuncionante<sup>(21)</sup>, aunque sólo hayamos logrado demostrar esta última correlación con respecto a la hipofosforemia. Sin embargo, es posible que no sólo estos factores sean determinantes en la detección (adenomas de hasta de 51 mg fueron positivos), sino también otros como la localización, la composición celular o molecular (riqueza en células oncócicas o expresión de la PgP), podrían ser influyentes<sup>(11,21,22)</sup>.

En nuestra serie, la tasa de adenomas ectópicos ha sido de 4,2%, inferior al rango de 10-15% descrito en la literatura<sup>(1,2,24)</sup>. En el caso de las ectopías cervicales, las proyecciones oblicuas y la valoración con DTrazador fueron de gran utilidad para determinar la localización posterior. Es evidente que, con los equipos actuales, la SPECT -especialmente em modalidad híbrida- hubiera ofrecido una localización y referencias anatómicas más precisas (fig. 4).



**Figura 4** Adenoma paraesofágico. El SPECT-TAC con <sup>99m</sup>Tc-MIBI ofrece una perfecta localización anatómica. Paciente tiroidectomizada por carcinoma diferenciado de tiroides.

Todos los casos incluidos en esta revisión han resultado ser enfermedades monoglandulares; no ha habido casos de hiperparatiroidismo persistente ni recurrencias hasta la fecha, lo que sustenta los criterios utilizados en la comparación entre técnicas. La incidencia reportada de adenomas dobles en las series más extensas es de un 3-4%, y de un 6% hiperplasias o enfermedad multiglandular<sup>(11)</sup>, aunque se ha citado hasta un 22%, si bien aplicando criterios histológicos discutibles<sup>(12,22)</sup>.

En nuestra serie, la capacidad de localización de la GGPTD ha sido muy superior a la de la ecografía. Como es lógico, la mera lateralización presenta una sensibilidad superior a la determinación conjunta del lado y situación superior o inferior de la paratiroides anómala, pero en ambos casos se ha demostrado Ex y valores predictivos notables, siempre superiores a los ofrecidos por la ecografía. Parecería que la propia naturaleza del método gamagráfico, dando un diagnóstico positivo por hipercaptación de la glándula hiperfuncionante, facilita su detección y localización frente a criterios morfológicos basados en el tamaño y situación relativa del adenoma respecto al parénquima tiroideo. Además, los criterios morfológicos son por sus



características, más dependientes de la experiencia del operador. Por ello, y frente a otras opiniones<sup>(7,8,14,19,26)</sup>, creemos que el método gamagráfico es la exploración preoperatoria preferente en el contexto de técnicas de cirugía limitada o mínimamente invasiva en HPTP, y aún puede ser única si en la misma se observa un solo foco de captación y se utiliza un criterio estricto en la determinación de PTH intraoperatoria<sup>(3,12,13,17)</sup>.

## Conclusiones

- Las técnicas gamagráficas son significativamente superiores a la ecografía en la detección y localización de adenomas causantes de HPTP.
- El rendimiento de la exploración gamagráfica completa (GGPTD) es superior al de cada técnica individual: doble trazador (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi/<sup>99m</sup>Tc-pertecnetato) o doble fase con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.
- La captación y por tanto la sensibilidad del <sup>99m</sup>Tc-sestamibi son dependientes del peso y tamaño del adenoma, y probablemente de su funcionalidad. Esta tendencia no se observa con el DTrazador y la ecografía.
- Ninguna técnica de imagen ha mostrado diferencias de rendimiento relacionadas con el sexo o edad de los pacientes.

## Limitaciones

Como limitaciones de este trabajo cabe mencionar el sesgo de selección, al haberse reevaluado solamente los pacientes remitidos a cirugía, no descartándose que correspondieran a cuadros metabólicamente más severos. En cualquier caso, este escenario, al igual que los criterios de valoración del rendimiento en la localización y la coexistencia de dos técnicas de abordaje quirúrgico, ha sido común a todos los métodos de imagen estudiados, por lo que no invalida sus conclusiones que creemos pueden generalizarse a todos los casos de HPTP adenomatoso. Por otro lado, ya se ha señalado la mayor homogeneidad del equipo facultativo y técnico que valoró la GGPTD respecto al equivalente en la ecografía. Finalmente, comentar que en esta serie histórica no se han considerado estudios SPECT, por ser aún poco utilizados durante el período analizado y no ser nuestro objetivo estudiar la aportación de la tomografía. Es posible que la realización de una tomografía con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi a un tiempo intermedio (45-60 min), con preferencia en un equipo híbrido<sup>(27-29)</sup>, maximizara las diferencias en lavado, lo que junto a la mayor resolución inherente a la SPECT y la información anatómica, determinara una buena sensibilidad respecto a la DMibi planar con un solo tiempo de exploración. Pero en nuestra experiencia preliminar no siempre puede evitarse realizar una segunda tomografía más diferida<sup>(4,19)</sup>, u obviar siempre el estudio con el trazador tiroideo. En cualquier caso, el rendimiento de la SPECT y SPECT/TAC y el protocolo más adecuado deberán en el futuro refrendarse mediante la comunicación de sus resultados en series más numerosas<sup>(11,13,30,31)</sup>.

## Referencias

01. Prats E, Razola P, Tardín L, Andrés A, García López F, Abós MD et al. Gammagrafía de paratiroides y cirugía radiodirigida en el hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:310-28.
02. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: <sup>99m</sup>Tc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics* 2008; 28:1461-76.
03. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Arcuri MF, Massa M, Sianesi M. Localization of pathological gland's site in primary hyperparathyroidism: ten years experience with MIBI scintigraphy. *G Chir* 2008;29:186-9.
04. Fakhran S, Branstetter BF 4th, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2008;18:537-49.
05. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1409-20.
06. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1201-16.
07. Harrell RM, Bimston DN. Optimization of minimally invasive radio-guided parathyroidectomy: the importance of neck ultrasonography and intraoperative parathyroid hormone assay. *Endocr Pract* 2008;14:856-62.
08. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B et al. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium tc <sup>99m</sup>-sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both stud
09. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2008;33:95-104.

10. Siegel A, Mancuso M, Seltzer M. The spectrum of positive scan patterns in parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2007;32:770-4.
11. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008;248:221-32.
12. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2007;193:155-9.
13. Ansquer C, Miralié E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodéré F. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin* 2008;47:158-62.
14. Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE. Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery* 2008;144:74-9.
15. Lomonte C, Buonvino N, Selvaggiolo M, Dassira M, Grasso G, Vernaglione L et al. Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2006;48:638-44.
16. Akinci B, Demir T, Yener S, Comlekci A, Binicier O, Ozdogan O et al. Beneficial effect of endocrinologist-performed ultrasonography on preoperative parathyroid adenoma localization. *Endocr Pract* 2009;15:17-23.
17. Moure D, Larrañaga E, Domínguez-Gadea L, Luque-Ramírez M, Nattero L, Gómez-Pan A et al. 99mTc-sestamibi as sole technique in selection of primary hyperparathyroidism patients for unilateral neck exploration. *Surgery* 2008;144:454-9.
18. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992;33:1801-7.
19. Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT, Wong CO, Rice TW, Obuchowski NA. Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *Am J Roentgenol* 1997;169:1671-4.
20. Neumann DR, Obuchowski NA, Difilippo FP. Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2008;49:2012-7.
21. Merlino JJ, Ko K, Minotti A, McHenry CR. The false negative technetium-99m-sestamibi scan in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical factors and operative findings. *Am Surg* 2003;69:225-30.
22. Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Sokmensuer C, Etikan I, Ugur Y et al. Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004;139:1175-9.
23. Kasai ET, da Silva JW, Mandarim de Lacerda CA, Boasquevisque E. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands. *Rev Esp Med Nucl* 2008;27:8-12.
24. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006;191:418-23.
25. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 2008;248:420-8.
26. Munk RS, Payne RJ, Luria BJ, Hier MP, Black MJ. Preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:347-54.
27. Papanthassiou D, Flament JB, Pochart JM, Patey M, Marty H, Liehn JC et al. SPECT/CT in localization of parathyroid adenoma or hyperplasia in patients with previous neck surgery. *Clin Nucl Med* 2008;33:394-7.
28. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007;48:1084-9.
29. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z, Bar-Shalom R et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30:76-83.

30. Tomas MB, Pugliese PV, Tronco GG, Love C, Palestro CJ, Nichols KJ. Pinhole versus parallel-hole collimators for parathyroid imaging: an intraindividual comparison. *J Nucl Med Technol* 2008;36:189-94.
31. Shah S, Win Z, Al-Nahas A. Multimodality imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2008;33:193-202.