

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Departamento de Física, Ingeniería y Radiología Médica

FACULTAD DE MEDICINA



**CONTRIBUCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA
CON ^{99m}Tc -MIBI Y LA MEDIDA INTRAOPERATORIA DE
PTHi A LA CIRUGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO**

TESIS DOCTORAL

PALOMA GARCÍA- TALAVERA SAN MIGUEL

Mayo 2009

A mis padres

A Marta

D. Alberto Gómez Alonso, Catedrático de Cirugía y

D. José R. García-Talavera Fernández, Catedrático de Radiología y Medicina Física.

CERTIFICAN QUE:

La presente Tesis Doctoral, titulada “*Contribución de la localización radioguiada con ^{99m}Tc-MIBI y la medida intraoperatoria de PTHi a la cirugía del hiperparatiroidismo primario*”, realizada por Dña. Paloma García-Talavera San Miguel, Licenciada en Medicina, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne a nuestro juicio méritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico, para que su autora pueda optar al título de Doctor.

Por ello, autorizamos la presentación de dicha Tesis Doctoral.

En Salamanca, a 19 de mayo de 2009.

Fdo°.:

Fdo°.:

D. Alberto Gómez Alonso
Depto. de Cirugía

D. José R. García-Talavera Fernández
Depto. Física, Ingeniería y Radiología M.

AGRADECIMIENTOS

Dr. D. Alberto Gómez Alonso, por haber aceptado la dirección de este trabajo, así como por su confianza en las técnicas de Medicina Nuclear, su permanente disponibilidad y sus acertados consejos.

Al Dr. D. Mariano Martín Rodríguez por su entusiasmo, su constante ayuda, y por haberme transmitido sus conocimientos en las técnicas analíticas.

A la Dra. Carmen González, por su valiosa ayuda y sus consejos para la realización de este trabajo.

A los demás facultativos de Medicina Nuclear, por ayudarme en el aprendizaje de la especialidad, por las muestras de apoyo brindadas y por todos los momentos que compartimos día a día en el desarrollo de esta profesión. Y de manera especial a la Dra. Dña. Esther Martín Gómez, por su inestimable colaboración en la recopilación de los datos de los pacientes y haber sido un apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

A los médicos residentes, enfermeros, auxiliares y técnicos, de Medicina Nuclear, agradeciéndoles su colaboración y apoyo incondicional. Y especialmente, a M^a José y Rosa, por su valiosa colaboración en el desarrollo de los análisis intraoperatorios.

A Nati y Emilia, Auxiliares administrativas de Medicina Nuclear, y a Isidoro, secretario del departamento, que con su amabilidad, siempre han sabido encontrarme un hueco, pese a su sobrecarga de trabajo.

A los Prof. García Criado y González Celador, por su desinteresada ayuda y sus consejos para el tratamiento estadístico.

Al Prof. Paz Bouza y al Dr. Bengoechea, por su importante ayuda para la obtención e interpretación de los datos anatomopatológicos.

A mi hermana, por haberme transmitido el interés por la investigación, brindarme siempre su comprensión, y estimularme en los momentos de desanimo.

A mi madre, mi mayor ejemplo de esfuerzo y entrega al trabajo, por haber sido un incentivo fundamental en el desarrollo de este trabajo.

A mi padre...mi maestro.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

Ac: Anticuerpo

Ad: Adenoma

Ad Fol: Adenoma folicular

AMPc: Ciclo-adenosín-monofosfato

AP: Anatomía patológica

Bkg: *background* = radiación de fondo

BMN: Bocio multinodular

BN: Bocio nodular

BNC: Bocio nodular coloide

Ca: calcio total

Cal: caliente

cps: Cuentas por segundo

cts: Cuentas

D / DCHA: Derecha

E: Especificidad

Eco: Ecografía

EDTA: Etilén-diamino-tetraacético

FDG: Fluor-deoxiglucosa

FP: Falso positivo

FN: Falso negativo

G /Gam: Gammagrafía

GBq: Gigabecquerelio (múltiplo del Becquerelio = unidad de actividad)

h: Hora

HPTP: Hiperparatiroidismo primario

I / IZDA: Izquierda

ICMA: Análisis inmunoquimioluminométrico

INF: Inferior

ID: Inferior derecho

II: Inferior izquierdo

Índice P/ BKG: índice paratiroides/ background

ioPTHi: paratohormona intacta intraoperatoria

IQ: Intervención quirúrgica
IRMA: Análisis inmunoradiométrico
i.v.: Vía intravenosa
kBq: Kilobecquerelio (múltiplo del Becquerelio)
keV: Kiloelectronvoltio (unidad de energía)
MBq: Megabecquerelio (múltiplo del Becquerelio)
mCi: Milicurio (submúltiplo del Curio = unidad clásica de actividad)
MDR: Gen de resistencia multidroga (MDR)
MEN: Neoplasia endocrina múltiple
Mg: multiglandular
mGy: Miligray (submúltiplo del Gray = unidad de dosis absorbida)
MHz: Megahertzio (múltiplo del Hertzio = unidad de frecuencia)
MIBI: Metoxi-isobutil-isonitrilo
min: minutos
MIP: Cirugía mínimamente invasiva o selectiva
mSv: Milisievert (submúltiplo del Sievert= unidad de dosis efectiva)
N: Normal
Nod: Nódulo
n.v.: No valorable
PAAF: Punción por aspiración con aguja fina
PET: Tomografía de emisión de positrones
PTH: Paratohormona
PTH-C: Fragmento aminoterminal de la PTH
PTH-i: Paratohormona intacta
PTH-N: Fragmento carboxiterminal de la PTH
PTH-rP: Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
RIA: Radioinmunoanálisis
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
RLU: Unidad de luz relativa
ROLL: Localización mediante sonda de tumores no palpables
r.p.m.: Revoluciones por minuto
S: Sensibilidad
s: Segundo
S.C: Sin comentarios

SD: Superior derecho

sestamibi: Hexa-metoxi-isobutil-isonitrilo

SPECT: Tomografía de emisión monofotónica

SPECT/TAC: Imagen híbrida de SPECT y TAC

Son: Sonda

SUP: Superior

SI: Superior izquierdo

TAC: Tomografía axial computarizada

VN: Verdadero negativo

VP: Verdadero positivo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1. 1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	2
1. 2. LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES.....	6
1.2.1. Anatomía.....	6
1.2.2. Embriología.....	7
1.2.3. Histología.....	7
1.2.4. Bioquímica.....	8
1.2.5. Fisiología.....	9
1.3. EXPLORACIÓN BIOQUÍMICA DE LAS PARATIROIDES.....	11
1.3.1. Metabolismo del calcio.....	11
1.3.1.1. Determinación del calcio plasmático total.....	11
1.3.1.2. Determinación del calcio ionizado del plasma.....	12
1.3.1.3. Determinación de la calciuria.....	12
1.3.2. Metabolismo del fósforo.....	12
1.3.2.1. Determinación de la fosforemia.....	12
1.3.2.2. Excreción renal de fósforo.....	12
1.3.3. PTH.....	13
1.3.4. Otros parámetros plasmáticos.....	14
1.3.4.1. Fosfatasa alcalina sérica.....	14
1.3.4.2. Hidroxipolinuria.....	14
1.3.4.3. AMPc nefrogénico.....	14
1.3.4.4. Vitamina D.....	15
1.3.4.5. Osteocalcina sérica.....	15
1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LAS PARATIROIDES.....	16

1.4.1. Hipoparatiroidismo.....	16
1.4.2. Hiperparatiroidismo primario.....	16
1.4.3. Hiperparatiroidismo secundario.....	19
1.4.4. Hiperparatiroidismo terciario.....	19
1.4.5. Hiperparatiroidismo ectópico (seudohiperparatiroidismo).....	20
1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	21
1.5.1. Hiperparatiroidismo primario.....	21
1.5.1.1. Adenomas de paratiroides.....	21
1.5.1.2. Hiperplasia primaria.....	21
1.5.1.3. Carcinomas paratifoideos.....	22
1.5.2. Hiperparatiroidismo secundario.....	22
1.6. PRUEBAS DE IMAGEN.....	23
1.6.1. Generalidades.....	23
1.6.2. Ecografía.....	25
1.6.3. Gammagrafía.....	26
1.6.3.1. Sustracción 201Tl-cloruro y 99mTc-pertecnectato.....	26
1.6.3.2. Gammagrafía con 99mTc-MIBI.....	27
1.6.3.3. Técnica de doble fase.....	29
1.6.3.4. Técnica de sustracción MIBI-pertecnectato.....	30
1.6.3.5. Gammagrafía con MIBI y “pinhole”.....	33
1.6.3.6. Gammagrafía con 99mTc-sestamibi-SPECT.....	34
1.6.3.7. Gammagrafía con 99mTc-Tetrofosmina.....	36
1.6.4. TAC y RMN	37
1.6.5. Fusión de imagen.....	38
1.6.6. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	39
1.6.7. Punción aspiración con aguja fina guiada.....	39
1.6.8. Arteriografía.....	40
1.7. TRATAMIENTO.....	41
1.7.1. Tratamiento Médico.....	41
1.7.2. Tratamiento Quirúrgico.....	42
1.8. Pruebas de Diagnóstico intraoperatorias.....	46
1.8.1. Sonda gammadetectora.....	46
1.8.2. PTH intacta intraoperatoria.....	47
1.8.3. Otras herramientas.....	48

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	50
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	53
3.1. Diseño del trabajo y población estudiada.....	54
3.1.1. Inclusión de pacientes.....	55
3.1.2. Distribución de los pacientes por sexo y edad.....	55
3.1.3. Sintomatología.....	57
3.1.4. Tipos de cirugía.....	57
3.1.5. Reintervenciones.....	58
3.1.6. Glándulas ectópicas.....	59
3.1.7. Patología tiroidea asociada.....	59
3.2. METODOLOGÍA ANALÍTICA.....	60
3.2.1. PTH intacta (IRMA).....	60
3.2.2. PTH intacta intraoperatoria.....	62
3.2.2.1. Introducción.....	62
3.2.2.2. Protocolo para la obtención de muestras.....	62
3.2.2.3. Fundamentos del procedimiento analítico.....	62
3.2.2.4. Componentes del análisis.....	63
3.2.2.5. Procedimiento del análisis.....	63
3.2.2.6. Control de calidad.....	64
3.3. GAMMAGRAFÍA CON 99mTc-MIBI.....	66
3.3.1. Protocolo.....	66
3.3.2. Radiofármaco.....	67
3.3.2.1. Nombre, composición y forma farmacéutica.....	67
3.3.2.2. Posología, administración y propiedades farmacocinéticas.....	67
3.3.2.3. Dosimetría de la radiación.....	68
3.3.2.4. Preparación del 99mTc-sestamibi.....	68
3.3.2.5. Control de calidad.....	69
3.4. SONDA GAMMADETECTORA.....	71
3.4.1. Descripción general.....	71
3.4.1.1. Fundamentos del procedimiento.....	72
3.4.1.2. Características principales del sistema <i>Europrobe</i>	72
3.4.2. Operación.....	72

3.4.2.1. Modos de operación.....	73
3.4.2.2. Indicadores en pantalla.....	74
3.4.3. Estabilidad y eficiencia.....	75
3.4.4. Protocolo de Medida.....	75
3.5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	77
3.6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	78
4. RESULTADOS.....	80
4.1. RESULTADOS ANALITICOS PREVIOS.....	81
4.1.1. Calcemia.....	81
4.1.2. PTH intacta plasmática (PTHi).....	82
4.1.2.1. PTHi prequirúrgica y volumen glandular.....	83
4.2. PRUEBAS DE IMAGEN.....	86
4.2.1. Gammagrafía con 99mTc-MIBI.....	87
4.2.2. Correlación de la gammagrafía con otras pruebas de imagen.....	88
4.2.3. Diagnóstico preoperatorio por técnicas de imagen.....	90
4.2.4. Diagnóstico postoperatorio.....	91
4.2.5. Evaluación postoperatoria de las pruebas de imagen.....	92
4.2.6. Eficacia diagnóstica de la gammagrafía con 99mTc-MIBI.....	95
4.2.7. Gammagrafía y volumen glandular.....	99
4.2.8. SPECT precoz de paratiroides.....	101
4.2.9. Eficacia diagnóstica de las pruebas morfológicas de imagen.....	102
4.3. PTHi INTRAOPERATORIA.....	107
4.3.1. PTHi intraoperatoria basal.....	107
4.3.1.1. Resultados globales de la PTHi intraoperatoria basal.....	107
4.3.1.2. Correlación de la PTHi inicial y la ioPTHi basal.....	109
4.3.1.3. ioPTHi basal y edad.....	110
4.3.1.4. ioPTHi basal y sexo.....	112
4.3.1.5. ioPTHi basal y volumen glandular.....	113
4.3.1.6. ioPTHi basal y diagnóstico anatomo-clínico.....	114
4.3.2. Estimación del descenso intraoperatorio de la PTHi.....	115
4.3.3. Aportación y limitaciones de la determinación de ioPTHi.....	117
4.3.3.1. Casos en los que la PTHi no descendió un 50% a los 10min.....	117
4.3.3.2. Aportaciones de la ioPTHi.....	121

4.3.3.3. Falsos positivos de la ioPTHi.....	123
4.3.4. Análisis de los resultados de la ioPTHi en la enfermedad multiglandular.....	124
4.4. SONDA GAMMADETECTORA.....	127
4.4.1. Contaje in vivo.....	127
4.4.1.1. Índice glándula/ background y correlación con la gammagrafía.....	127
4.4.1.2. Glándula normal vs patológica.....	129
4.4.1.3. Patología glandular.....	131
4.4.1.4. Contaje in vivo y volumen de las glándulas extirpadas.....	132
4.4.1.5. Contaje in vivo y descenso de la PTH intraoperatoria.....	133
4.4.2. Contaje ex vivo.....	134
4.4.2.1. Correlación de contajes in vivo y ex vivo.....	134
4.4.2.2. Índice paratiroides ex vivo/ lecho postextirpación.....	135
4.4.2.3. Patología glandular.....	136
4.4.2.4. Correlación con el descenso de la ioPTHi	136
4.4.2.5. Correlación con el volumen glandular.....	137
4.4.3. Aportación y limitaciones de la sonda.....	140
4.4.3.1. Aportaciones de la sonda.....	140
4.4.3.2. Fracasos de la sonda.....	142
4.4.3.3. Patología concomitante tiroidea.....	144
4.4.4. Eficacia diagnóstica de la sonda.....	147
4.5. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA Y/O IOPTHi Y/O SONDA GAMMADETECTORA.....	152
4.5.1. Comparación de los resultados globales de las tres técnicas.....	152
4.5.1.1. Comparación de los resultados de la gammagrafía y la sonda.....	155
4.5.1.2. Comparación de los resultados de la gammagrafía y la ioPTHi.....	156
4.5.1.3. Comparación de los resultados de la sonda y la ioPTHi.....	157
4.5.1.4. Comparación de las tres técnicas.....	160
4.5.1.5. Análisis estadístico de las comparaciones entre métodos.....	161
4.5.2. Comparación de los resultados de la gammagrafía, ioPTHi y sonda gamma-detectora según el tipo de cirugía realizada.....	162
4.5.2.1. Comparación entre la gammagrafía y las dos técnicas intraoperatorias.....	162
4.5.2.2. Comparación entre la sonda y la ioPTHi.....	164

4.5.3. Comparación de los resultados de la gammagrafía, ioPTHi y sonda gamma-detectora según la presencia o no de patología tiroidea.....	165
4.5.3.1. Comparación entre la gammagrafía y las dos técnicas intraoperatorias.....	166
4.5.3.2. Comparación entre la sonda y la ioPTHi.....	168
4.6. SEGUIMIENTO.....	170
4.6.1. Seguimiento a corto plazo.....	172
4.6.1.1. Casos en los que se realizó cirugía selectiva.....	172
4.6.1.2. Casos en los que se realizó cirugía unilateral.....	174
4.6.1.3. Casos en los que se realizó cirugía bilateral.....	176
4.6.1.4. Casos en los que se realizó otro tipo de intervención.....	179
4.6.1.5. Resumen.....	179
4.6.2. Seguimiento a largo plazo.....	180
4.6.3. Análisis de los casos con PTHi persistentemente elevada post-exéresis con normocalcemia.....	182
5. DISCUSIÓN.....	184
5.1. CASUÍSTICA.....	185
5.1.1. Tipo de cirugía.....	189
5.1.2. Discusión de nuestros resultados analíticos previos.....	191
5.2. PRUEBAS DE IMAGEN.....	193
5.2.1. Gammagrafía con 99mTc-sestamibi.....	194
5.2.1.1. Gammagrafía de doble fase.....	194
5.2.1.2. SPECT.....	194
5.2.1.3. Gammagrafía de sustracción.....	195
5.2.1.4. Sensibilidad de la gammagrafía.....	195
5.2.2. ECOGRAFÍA.....	198
5.2.3. TAC y RMN.....	200
5.3. PTHi INTRAOPERATORIA.....	202
5.3.1. Protocolo.....	203
5.3.2. Limitaciones.....	205
5.3.3. Discusión de nuestros resultados.....	206
5.3.4. Indicaciones de la determinación intraoperatoria de PTHi.....	208
5.3.4.1. Enfermedad multiglandular.....	209

5.3.5. Éxito de la ioPTHi.....	210
5.4. SONDA GAMMADETECTORA.....	212
5.4.1. Utilidad de la sonda.....	213
5.4.2. Tiempos de inyección y dosis.....	214
5.4.3. Limitaciones.....	215
5.4.4. Uso de la sonda en presencia de patología concomitante tiroidea.....	217
5.4.5. Medida del Background.....	218
5.4.6. Contaje <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i>	220
5.4.7. Adenoma vs Hiperplasia.....	222
5.4.8. Eficacia diagnóstica de la sonda.....	223
5.5. SEGUIMIENTO.....	225
5.5.1. Seguimiento a corto plazo.....	225
5.5.1.1. Pacientes con elevación de PTHi y normocalcemia tras una cirugía satisfactoria.....	226
5.5.2. Seguimiento a largo plazo.....	228
5.6. COMPARACIÓN DE LAS TRES TÉCNICAS.....	230
6. CONCLUSIONES.....	235
7. BIBLIOGRAFÍA.....	238
8. ANEXOS.....	251
Anexo 1. Análisis de costes de las herramientas intraoperatorias.....	252
Anexo 2. Ficha de recogida de datos.....	254

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El hiperparatiroidismo primario es, actualmente, la tercera enfermedad endocrina más frecuente, después de las enfermedades del tiroides y la diabetes mellitus. Incide fundamentalmente en mujeres, en las décadas medias de la vida. Clásicamente, esta enfermedad se caracterizaba por una triada sintomática (nefrolitiasis, osteopatía y pancreatitis), que hoy en día se ve cada vez con menos frecuencia debido a un diagnóstico más precoz con la realización de analíticas rutinarias. Está originado por un adenoma solitario en el 85% de los casos, por enfermedad multiglandular (adenoma doble o hiperplasia) en el 10- 15% y por el carcinoma en el 1-3% de los pacientes.

Es una enfermedad tratable médicamente, pero la curación solo puede conseguirse mediante la cirugía. Opción que se plantea cada vez más a menudo debido a la repercusión de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes, y a la potencial mejoría en la misma tras la intervención con regreso de los niveles séricos de calcio a la normalidad.

En los últimos años, la cirugía del hiperparatiroidismo (HPT) está experimentando un cambio, haciéndose cada vez menos invasiva. La exploración cervical bilateral expone al paciente a un mayor riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente e incrementa la probabilidad de hipoparatiroidismo (causado por la alteración de la vascularización de las glándulas paratiroides y por la biopsia de

glándulas paratiroides normales), aparte de que dicho procedimiento produce un considerable trauma quirúrgico, adherencias tisulares y cicatrices en la piel.

Los adenomas múltiples, los ectópicos, las variantes anatómicas o incluso los pequeños adenomas pueden ser causa de fallo quirúrgico, si no se ha realizado localización preoperatorio; y, lo que es más importante, la paratiroidectomía se hace más dificultosa y larga en casos de reoperación o en pacientes de alto riesgo con enfermedades concomitantes serias (109, 140).

Por estas razones, es de gran importancia una correcta planificación quirúrgica, que hoy en día incluye diversas técnicas de imagen, encabezadas por la gammagrafía con sestamibi, seguida de la ecografía, y que idealmente informarán de manera correcta sobre la existencia de una o varias glándulas afectas, y sus localizaciones. Dependiendo de diversos factores como la exactitud de estas técnicas preoperatorios, la habilidad del cirujano, y el empleo de otras herramientas intraoperatorias como la sonda gammadetectora y la determinación de PTHi intraoperatoria (ioPTHi) la cirugía conducirá o no a la curación del paciente. El estudio anatomo-patológico intraoperatorio que hace unos años se consideraba imprescindible, esta siendo sustituido, por algunos autores, por estas técnicas, al considerar que no aporta una información adicional al de la sonda intraoperatoria o la determinación de ioPTHi, ya que únicamente confirma tejido paratiroideo patológico sin poder diferenciar por las características histológicas entre un adenoma o una hiperplasia (110). Aunque sigue siendo imprescindible para diagnóstico de carcinoma (139).

Para algunos autores, los criterios de exclusión de esta cirugía limitada son los siguientes (17, 27, 100, 122, 140):

1. Pacientes con sospecha de historia familiar de trastornos endocrinos (MEN)
2. Pacientes con imágenes no concordantes con el diagnóstico de sospecha de adenoma único o imposibilidad de localizar éste en el rastreo nuclear intraoperatorio.
3. Pacientes con enfermedad tiroidea asociada (bocio o nódulos), aunque un solo nódulo unilateral no excluye el procedimiento.
4. Pacientes con hipertiroidismo secundario, terciario o recurrente.

Estos pacientes podrían beneficiarse de la exploración cervical bilateral ya que posiblemente existirá mayor riesgo de recidiva o persistencia de enfermedad por

la no extirpación de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante; será necesaria la exploración de las cuatro glándulas en busca del adenoma no localizado, existirá mayor porcentaje de falsos positivos y negativos en las pruebas de imagen preoperatorias, se realizará la intervención de la glándula tiroidea en el mismo acto operatorio, cuando se precisa, o será necesaria la extirpación de más de una glándula patológica.

La gran mayoría de los autores, reconocen la gammagrafía con $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ como prueba fundamental de localización preoperatoria, para planificar la cirugía. Aunque todavía no es aceptada por todos como prueba de *screening*, es considerada la prueba de elección en pacientes con HPT persistente o recurrente, sospecha de adenoma ectópico o mediastínico y en pacientes con tiroidectomía u otras intervenciones cervicales previas (109, 161).

Algunos, apoyan la utilización de la sonda gammadetectora (44, 64, 99, 100, 110) para la realización de una cirugía radioguiada, fundamentalmente para localizaciones profundas y ectópicas, y, tras la extirpación de la paratiroides patológica, para confirmar la exéresis total de la misma, al detectar una caída en la radioactividad de *background* (100). Además, la sonda permite realizar, en la cirugía mínimamente invasiva, pequeñas incisiones, empleando anestesia local.

Otros, apoyan el uso de la determinación de ioPTHi (19, 27, 30, 42, 50, 115, 126, 129, 167), para comprobar la completa exéresis, y, en caso de enfermedad multiglandular, orientar la búsqueda del resto de las paratiroides patológicas.

Por último, y en menor proporción hay quién combina las dos técnicas (25, 38, 76, 122, 177), como es nuestro caso. Dentro de este último grupo, algunos autores recomiendan especialmente la utilización de estas dos técnicas en pacientes que requieren una segunda intervención del hiperparatiroidismo. La razón es que, en estas situaciones, las causas más frecuentes de fracaso en la primera cirugía son glándula de localización ectópica o enfermedad multiglandular, siendo la primera situación solventada con la utilización de sonda intraoperatoria y la segunda con la utilización de la determinación de ioPTHi (38). Para estos autores la sonda intraoperatoria es la menos esencial para el manejo con éxito de la cirugía del hiperparatiroidismo, ya que en la mayoría de los casos la gammagrafía con sestamibi identifica la localización, consiguiendo una incisión limitada y la extirpación del tejido paratiroideo (38).

Tampoco falta quien defiende que, en el caso de HPTP debido a adenoma único, con una gammagrafía preoperatoria con MIBI inequívocamente positiva, puede realizarse exploración cervical unilateral, de manera segura y con éxito, sin la utilización de determinación de PTH introoperatoria ni de sonda gammadetectora (49, 55, 80).

Debido a esta controversia en cuanto a qué técnica peroperatoria utilizar para conseguir una cirugía de éxito, hemos querido evaluar nuestra experiencia con las tres técnicas: gammagrafía con MIBI, sonda intraoperatoria, y determinación de ioPTHi.

1. 2. LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

1.2.1. Anatomía

Las paratiroides son cuatro glándulas, de tamaño 5x3x3 mm, situadas en la cápsula posterolateral de la glándula tiroides, aunque con cierta frecuencia se encuentran dentro del tiroides o en otras localizaciones ectópicas. Las dos glándulas superiores son generalmente posteriores al lóbulo superior del tiroides, pero se pueden encontrar en la superficie lateral del esófago o en el mediastino posterior. Las dos glándulas inferiores se localizan habitualmente en posición anterior al nervio recurrente laríngeo e inferior a la intersección de dicho nervio y la arteria tiroidea inferior, pudiéndose encontrar glándulas ectópicas en alguna parte del mediastino superior y en el mediastino anterior. Las glándulas paratiroides reciben el aporte sanguíneo a través de la arteria tiroidea inferior.

El peso de una paratiroides es normalmente menor de 30 mg, pero debido a que las paratiroides pueden variar, en forma y tamaño, frente a diferentes condiciones clínicas, su peso puede llegar individualmente hasta un valor máximo de 70 mg. El peso total de las paratiroides se estima en algo menos de 200mg, de donde cerca de las $\frac{3}{4}$ partes corresponde propiamente al parenquima hormonal activo, hallándose constituido el resto, sobre todo, por tejido adiposo (26, 37, 92, 131).

1.2. 2. Embriología

Las glándulas inferiores proceden embriológicamente del endodermo de la tercera bolsa faríngea, al igual que el timo. Los primordios de ambas glándulas pierden su conexión con la pared faríngea, y el timo emigra entonces en dirección caudal y medial, llevando consigo la paratiroides inferior. En tanto que la porción principal del timo se desplaza rápidamente hasta alcanzar su situación definitiva en la parte anterior del tórax, donde se fusiona con su contraparte del lado opuesto, la parte de la cola persiste algunas veces incluida en la glándula tiroides o en forma de nidos tímicos aislados.

El tejido paratiroideo de la tercera bolsa faríngea se sitúa sobre la cara dorsal de la glándula tiroides y forma la paratiroides inferior. Si falla la separación del timo, las paratiroides inferiores pueden situarse en una localización ectópica en el mediastino, junto al timo.

La paratiroides superior deriva de la cuarta bolsa faríngea. Cuando la glándula se separa de la pared de la faringe, se fija a la cara dorsal del tiroides, que está emigrando en dirección caudal, constituyendo la glándula paratiroides superior (154).

1.2.3. Histología

Las células más importantes de la glándula paratiroides son las células principales, responsables de la síntesis y secreción de la PTH, que se organizan habitualmente en cordones o finas capas en el interior de la glándula. La célula principal tiene un diámetro entre 4 y 8 μm , con un pequeño núcleo central con cromatina densa. Hay varios tipos de células, dependiendo de su aspecto ultraestructural (92):

- Células principales activas, con un retículo endoplásmico que se dispone de forma paralela, en el que se sintetiza la proteína precursora de la PTH, y una región de Golgi muy desarrollada, donde se procesa la hormona; además, poseen gránulos de unión a la membrana celular, donde se cree que se almacena la PTH. Normalmente existen pocos gránulos secretores, así como poca hormona

almacenada en la célula. La secreción de la PTH tiene lugar cuando los gránulos unidos a la membrana se fusionan con la propia membrana citoplasmática.

- Células principales inactivas, que contienen un retículo endoplásmico disperso, un aparato de Golgi de pequeño tamaño, abundantes vacuolas ricas en glucógeno y gránulos que contienen lipofuscina. En las glándulas normales, la relación entre las células principales inactivas y activas es alrededor de 3/1, pero en glándulas suprimidas la proporción puede aproximarse a 10/1. Existe un ciclo de transformación continuo dentro de las células principales, que pasan de formas activas a inactivas, incluyendo formas intermedias o transicionales.

- Células oxífilas, que tienen un diámetro aproximado de 6 a 10 μm y contienen un núcleo pequeño, central y picnótico, un citoplasma claro, eosinófilo, y abundantes mitocondrias. Las células oxífilas muestran un escaso retículo endoplásmico y un aparato de Golgi escasamente desarrollado. En condiciones normales, estas células no secretan PTH. Las células oxífilas aparecen normalmente tras la pubertad e incrementan su número con la edad, pudiendo representar una forma degenerada de las células principales.

- Células claras que son otro tipo de células de morfología poligonal, de gran tamaño ($> 40 \mu\text{m}$) y con un citoplasma rico en vacuolas. No se conoce claramente su función, pero son capaces de secretar PTH. Suelen aparecer después de la pubertad y proceden de las células principales.

1.2.4. Bioquímica

Las glándulas sintetizan una prepro-PTH en el retículo endoplásmico como un péptido precursor de 115 aminoácidos, que en ellas mismas pasa a pro-PTH de 90 aminoácidos y, por fin, en el aparato de Golgi, a PTH. Ésta es empaquetada en gránulos de secreción, que alcanzan la superficie celular y pasan a sangre. La pro-PTH es biológicamente inactiva y muestra un tiempo medio biológico relativo de cerca de 15 minutos. Por liberación de los 31 aminoácidos terminales, se forma la PTH biológicamente activa, que es almacenada y secretada según las necesidades. La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos, de los que sólo son precisos para desarrollar la función hormonal los 34 de la región aminoterminal (26).

1.2.5. Fisiología

Las acciones de la PTH, que, en conjunto, es una hormona hipercalcemiante que actúa a través del AMP cíclico, se ejercen en los huesos y el riñón:

1. Huesos. Estimula la reabsorción ósea, liberando calcio y fósforo, por activar la osteólisis osteoclástica.
2. Riñón. Activa la reabsorción de calcio e inhibe la de fósforo en el túbulo renal. También estimula la enzima renal que hidroxila el 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D) en el carbono 1, transformándolo en 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25(OH)₂D). Puesto que este metabolito activo de la vitamina D promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo, ésta es también una acción, aunque indirecta, de la PTH.

El mecanismo molecular del efecto de la PTH en el blanco podría ser aclarado de la manera siguiente. Se trata de un receptor proteínico PTH dependiente, constituido por unos 600 aminoácidos, que puede ser identificado en igual forma en huesos y células renales. La estimulación de ese receptor sobre el ciclo-adenosín-monofosfato (AMPC) conlleva una activación de las proteinquinasas. Además, ha sido demostrado un camino adicional, en el cual la PTH permite a través del trifosfato de inositol intracelular una reacción hormonal biológica. Tanto la PTH como su fragmento amino-terminal pueden activar totalmente el receptor de la PTH.

La PTH secretada muestra una vida media biológica muy corta de < de 5 minutos, siendo degradada por proteólisis en el hígado y en el riñón. De los dos fragmentos resultantes, el aminoterminal 1-34 (NH₂) conserva la actividad hormonal, en tanto que el carboxiterminal 35-84 (COOH), no; aunque persiste en la circulación más que el aminoterminal. El control de la secreción de PTH corre a cargo de la calcemia, de forma que la hipercalcemia la inhibe y la hipocalcemia la estimula. Además, el calcio interviene en el metabolismo óseo y en la función neuromuscular. El calcio sérico se mantiene en unas concentraciones muy constantes, que oscilan entre 8,8 y 10,5 mg/dl. También frena la secreción de la PTH el 1-25 (OH)₂ D.

De poca relevancia es la estimulación provocada por vía beta-adrenérgica de la secreción de la PTH, así como la inducida por el nivel sérico de magnesio, que, en casos de hipomagnesemia, constituye un estímulo para la secreción de PTH. De mantenerse este estado por largo tiempo, puede provocar un hipoparatiroidismo (26).

1.3. EXPLORACIÓN BIOQUÍMICA DE LAS PARATIROIDES

La exploración indirecta de la función de las paratiroides se lleva a cabo mediante las determinaciones de calcemia, fosfatemia, calciuria, y fosfaturia, realizándose la exploración directa mediante la determinación de PTH en el plasma. Circulando tanto la hormona completa como sus fragmentos aminoterminal y carboxiterminal, pueden ser valorados los tres. Aunque el fragmento carboxiterminal es inactivo, su concentración sanguínea es, en general, buen índice de la secreción hormonal.

Para explorar la sensibilidad de los órganos efectores, lo indicado es inyectar una dosis de la hormona y controlar el aumento del AMPc nefrogénico consiguiente. El AMPc nefrogénico es el liberado por la hormona en el riñón y se obtiene restando del que contiene la orina el procedente de la filtración glomerular.

1.3.1. Metabolismo del calcio

1.3.1.1. Determinación del calcio plasmático total

Su tasa es bastante estable, entre 8,5 y 10,5 mg/dl. El 50% del calcio está en forma libre y el 40%, ligado a las proteínas circulantes, por lo que modificaciones importantes de la proteinemia, pueden influir sobre las cifras de calcemia. El 10% restante está unido a sales de nitrato y complejos de fosfato.

En los hiperparatiroidismos primarios, la calcemia está elevada y no es frenable. En los secundarios es normal o baja. Otras causas frecuentes de hipercalcemia son la insuficiencia renal, las metástasis óseas y el empleo de diuréticos tiacídicos. Menos habituales son la intoxicación por vitamina D, las enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis, la ingesta de litio, la inmovilidad prolongada, el hipertiroidismo, los síndromes de adenomatosis endocrina múltiple y el síndrome de leche y alcalinos (56, 161).

1.3.1.2. Determinación del calcio ionizado del plasma.

Esta es la fracción circulante de calcio responsable de las acciones fisiológicas y su determinación evita posibles errores del calcio total. Sus valores normales se encuentran, aproximadamente, entre 0,85-1,20 mmol/ L y juega un papel esencial en la excitabilidad neuromuscular; de ahí, que su alteración se refleje en el electromiograma y el electrocardiograma. En éste, el valor del espacio QT es un buen reflejo de la calcemia, relacionándose con el ritmo cardíaco. En caso de hipercalcemia se observa un alargamiento de QT y un acortamiento en caso de hipocalcemia (56, 161).

1.3.1.3. Determinación de la calciuria.

La orina de 24 horas se recoge bajo régimen de restricción cálcica. Los valores normales oscilan entre 100 y 250 mg/24 horas, si la función renal es normal. En los hiperparatiroidismos, la calciuria está aumentada y está disminuida, a menos de 100 mg/24h, en los hipoparatiroidismos (56, 161).

1.3.2. Metabolismo del fósforo

1.3.2.1. Determinación de la fosforemia.

La concentración normal oscila entre 2´5 y 4´4 mg/dl, estando elevada en la fase de crecimiento. En el hiperparatiroidismo, la fosforemia está disminuida de

manera inconstante. En cambio, en el hipoparatiroidismo está siempre elevada, por encima de 5 mg/dl (56, 161).

1.3.2.2. Excreción renal de fósforo.

La fosfaturia debe de ser determinada en la orina de 24 horas, con régimen alimentario fijo. Varía de 240 a 500 mg/24 horas. El aclaramiento de fósforo es de 8 a 10 ml/mn. En el hiperparatiroidismo primario, la fosfaturia está aumentada y el aclaramiento del fósforo también. En el hipoparatiroidismo, la fosfaturia está disminuida, igual que el aclaramiento del fósforo (56).

1.3.3. PTH

La cuantificación de PTH, realizada por radioinmunoanálisis (RIA) o análisis inmunoradiométrico (IRMA), presenta una serie de dificultades técnicas, derivadas de la heterogeneidad de péptidos, que simultáneamente están presentes en la propia glándula y en la circulación.

El fragmento aminoterminal 1-34 (NH₂), que conserva la actividad hormonal, es aclarado muy precozmente por el hígado y se mantiene fugazmente en sangre, por lo que resulta difícil su dosificación. En cuanto a la fracción carboxiterminal, 35-84 (COOH), que se metaboliza en hígado y se elimina por riñón, persiste en la circulación más que la aminoterminal, por lo que se cuantifica fácilmente, aunque su concentración no se corresponde siempre con la actividad real, ya que puede experimentar elevaciones por aumento de la retención en pacientes con insuficiencia renal.

La utilización del método de ensayo inmunoradiométrico (IRMA) proporciona mayor sensibilidad que el radioinmunoensayo clásico (RIA), empleándose diferentes anticuerpos que se unen selectivamente a los fragmentos aminoterminal, C-terminal, mediomolecular (región 44-68) o a la PTH intacta (PTH-i), mediante un doble anticuerpo para fragmentos 39-84 y 1-34. La determinación del fragmento C-terminal tiene buena correlación con la clínica y sus niveles están elevados en el hiperparatiroidismo primario, no siendo de utilidad en pacientes con insuficiencia

renal por la capacidad de aclaramiento disminuida. Así mismo, algunos autores consideran que el fragmento N-terminal carece de utilidad para el seguimiento y monitorización de los pacientes con insuficiencia renal crónica. En cuanto a la PTH mediomolecular, es útil para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, así como en el diagnóstico diferencial de las hipocalcémias con niveles descendidos de PTH. Por último, la PTH intacta se correlaciona bien con el estado del metabolismo cálcico y es de utilidad en la valoración de hiperparatiroidismo, incluido el secundario a la insuficiencia renal, ya que su aclaramiento es más lento que el de los fragmentos C-terminales.

1.3.4. Otros parámetros plasmáticos

1.3.4.1. Fosfatasa alcalina del suero

Es un enzima de membrana de las células hepáticas, óseas, renales y placentarias. Refleja la actividad osteoblástica y está incrementada al aumentar la reabsorción ósea. El 60% de su tasa circulante es de origen óseo, fracción que puede estudiarse separadamente por electroforesis o termolabilidad. Su tasa está aumentada en el hiperparatiroidismo primario y en neoplasias asociadas a hipercalcemia (56, 161).

1.3.4.2. Hidroxipolinuria

La hidroxiprolina es uno de los principales aminoácidos del colágeno. Su tasa urinaria es paralela al catabolismo del colágeno y al grado de reabsorción ósea. La excreción normal es de 10 a 30 mg/24h/m² de superficie corporal. Está aumentada en el hiperparatiroidismo, pero al no estarlo de forma específica, es una prueba que hoy prácticamente no se realiza (56, 161).

1.3.4.3. AMPc nefrogénico

Refleja la actividad paratiroidea. Valor normal: 0,34-4 mmol/dl del FG (56).

1.3.4.4. Determinación de la concentración de vitamina D.

Se mide el metabolismo activo $25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, mediante RIA. La cifra normal en adultos es de 10-80 ng/ml (56, 161)

1.3.4.5. Osteocalcina sérica.

Índice de remodelación ósea (56, 161).

1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LAS PARATIROIDES

1.4.1. Hipoparatiroidismo

Se puede producir, en la mayoría de los casos, por daño de las paratiroides en intervenciones en el cuello (yatrógeno), fundamentalmente en cirugía de tiroides. Hay que diferenciarlo del idiopático, que se desarrolla sobre un suceso autoinmune (a veces existe un síndrome autoinmune poliglandular, con otras disfunciones hormonales concomitantes). Menos frecuente es el debido a malformaciones congénitas.

Por otro lado, existe un pseudohipoparatiroidismo, atribuible a una inefectividad biológica de la PTH, debida a un trastorno de la interacción de la PTH con su receptor o, en otros casos, a falta de estimulación de la reacción del receptor intracelular (81).

1.4.2. Hiperparatiroidismo primario (HPTP)

Es, con su incidencia de 1/500-1000, la tercera enfermedad endocrina más frecuente, después de las enfermedades del tiroides y la diabetes mellitus, siendo 2-3 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. El HPTP es, junto a la osteopatía tumoral, la causa más frecuente de hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por la hipersecreción de PTH por las glándulas paratiroides, hipersecreción no controlada, ya que persiste a

pesar de la hipercalcemia presente en estos pacientes. Su etiología es desconocida, pensándose en la existencia de un factor endógeno, que actuaría a nivel de los receptores de las células paratiroides estimulando de modo anárquico la función. De forma habitual, aparece de manera espontánea, pudiendo también tener un origen genético y formar parte de un síndrome pluriglandular, denominado neoplasia endocrina múltiple (MEN). Se conocen dos formas de éste, el tipo I, de herencia autosómica dominante y en el que existe HPTP en el 97% de los casos, asociado a tumores en la glándula pituitaria y en los islotes pancreáticos, y el tipo II, asociado a carcinoma medular de tiroides y/o feocromocitoma. La hipersecreción de PTH puede ser producida por un adenoma, por la hiperplasia de las células principales de las paratiroides, o, finalmente, por un carcinoma. En el 85% de los casos, la causa radica en un adenoma, el cual está más frecuentemente localizado en las paratiroides inferiores. Los casos de hiperplasia se encuentran entre el 10-15%, soliendo afectar a las 4 glándulas. Afortunadamente la presentación de carcinoma es rara, situándose entre el 1-3%, y suele diagnosticarse en los casos de hiperparatiroidismo recidivante, existiendo ya en la exploración invasión local, en la mayoría de los casos (81).

El adenoma de paratiroides es una neoplasia benigna compuesta por células principales y/o mixtas. Suele presentarse en las décadas de la mitad de la vida. Los adenomas tienen un tamaño muy variable, siendo habitualmente su peso de 0,5-5,0 g, aunque a veces pueden pesar 10-100 g. El 80-85% de los adenomas son adyacentes a la glándula tiroides, localizándose la mayoría de las veces, por razones desconocidas, en las paratiroides inferiores, pero alrededor del 15% son ectópicos y pueden ser encontrados en lugares como el timo, pericardio, o próximos al esófago. Más raramente, un adenoma puede localizarse en el tercio superior del cuello, anterior a la bifurcación carotídea, y en 3-5% de los casos pueden ser intratiroides (81) (Fig.1.1.).

Clínicamente se manifiesta por HPTP, generalmente de larga evolución, desconocida, y, por tanto, no tratado. La triada clásica está constituida por nefrolitiasis, osteopatía y pancreatitis. Sin embargo, dicha triada es hoy en día difícil de hallar, debido a un diagnóstico más temprano.

Los primeros síntomas de un HPTP son en su mayoría inespecíficos, existiendo hasta un 40% de pacientes que están totalmente asintomáticos. La mayoría de las veces se detecta una hipercalcemia, al realizarse un estudio de

laboratorio. Posibles y frecuentes complicaciones del HPTP son nefro o urolitiasis, halladas en el momento del diagnóstico en $\frac{3}{4}$ de los pacientes. Por el contrario, hoy son más raras las manifestaciones difusas en el esqueleto, tanto en forma de dolores óseos difusos o en la llamada osteítis fibroquística, que aparece en menos del 5% de los pacientes con HPTP (26, 131).

La sintomatología dependerá de múltiples circunstancias, entre las que destacan: la edad del paciente, cuantía de la hipercalcemia, velocidad de instauración de la enfermedad, y precocidad del diagnóstico. La PTH estimula la resorción osteoclástica, a la que sigue una reacción osteoblástica compensadora, aunque insuficiente, desarrollándose una osteoporosis de *turnover* óseo alto. Estas circunstancias afectarán llamativamente al hueso, mostrándose el hueso trabecular fundamentalmente respetado, mientras que el compartimento cortical será el más afectado. Es posible la sustitución de hueso por tejido fibroso y la constitución de focos de osteólisis, ocupados por masas de osteoclastos, que son las lesiones características de la osteítis fibrosa quística. La expresión clínica es la común a todas las osteopatías metabólicas: dolor, fracturas y deformaciones (81).

Otras consecuencias del exceso de PTH, menos significativas que las óseas son: miopatía proximal, por aumento de calcio en el interior de las fibras musculares, debilidad e hipotonía musculares, por hipoexcitabilidad. En sistema nervioso, apatía, confusión mental, e incluso delirio y coma, probablemente porque al aumentar el calcio en las neuronas se resiente su función.

En riñón, la hipercalcemia crónica produce poliuria y polidipsia, por incapacidad para concentrar la orina, atribuible a que disminuye la expulsión de sodio al intersticio por la rama ascendente del asa de Henle y a que los segmentos distales de la nefrona se vuelven insensibles a la ADH. La consecuencia de la hipercalcemia es la formación de cálculos en las vías urinarias.

A nivel de aparato digestivo, la clínica derivada de la hipercalcemia consiste en anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento, que pueden ser atribuidos a la hipotonía gastro-intestinal por disminución de la excitabilidad neuromuscular. Es posible que la hipercalcemia promueva el desarrollo de úlceras gastroduodenales, por estimular la liberación de gastrina y, por tanto, la secreción gástrica y el de pancreatitis por activar el tripsinógeno o provocar la constitución de cálculos de los pequeños conductos pancreáticos.

En el aparato circulatorio, se puede observar acortamiento del espacio QT debido a que disminuye la duración de la fase II del potencial transmembrana. Pueden aparecer arritmias porque disminuyen el automatismo y la velocidad de conducción de los estímulos, a la vez que se acorta el período refractario. También es posible que la hipercalcemia eleve la presión arterial por estimular las fibras lisas de las arteriolas y, por tanto, provocar arterioloconstricción y aumento de las resistencias (26, 131).

1.4.3. Hiperparatiroidismo secundario

Es una secreción aumentada de la PTH, como consecuencia de una patología primaria no localizada en paratiroides, que afecta fundamentalmente al calcio, fósforo o vitamina D. Es el que se desarrolla en situaciones como la malabsorción intestinal, la carencia de vitamina D, y sobre todo la insuficiencia renal, que cursan con hipocalcemia, que constituye un estímulo específico de las paratiroides. Lo característico de esta forma de hiperfunción paratiroidea es la calcemia baja o normal. En cuanto al comportamiento de la fosfatemia, también puede ser atípico, por depender de la enfermedad fundamental, y, así, en la insuficiencia renal la fosfatemia es alta.

El aumento crónico de la PTH trae como consecuencia un recambio óseo acelerado, que en los casos típicos se manifiesta como osteodistrofia renal. Los síntomas típicos de estos pacientes están constituidos por dolores óseos y musculares, así como deformaciones, especialmente de los huesos largos, además de calcificaciones óseas (26, 131).

1.4.4. Hiperparatiroidismo terciario

En el hiperparatiroidismo secundario es posible que las glándulas, hiperplasiadas por estar sometidas al estímulo persistente de la hipocalcemia, adquieran cierta autonomía o desarrollen un adenoma y, por tanto, sigan siendo hiperfuncionantes

después de eliminar la causa (p. ej. la insuficiencia renal, tratada mediante un trasplante). Este hiperparatiroidismo debe comportarse como el primitivo (26, 131).

1.4.5. Hiperparatiroidismo ectópico o pseudohiperparatiroidismo

Es el que depende de PTH-rP (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) segregada por tumores extraparatiroideos (carcinoma epidermoide de pulmón, carcinoma renal, otros tumores del aparato genitourinario,...) y, por tanto, forma parte de un síndrome paraneoplásico (26, 131).

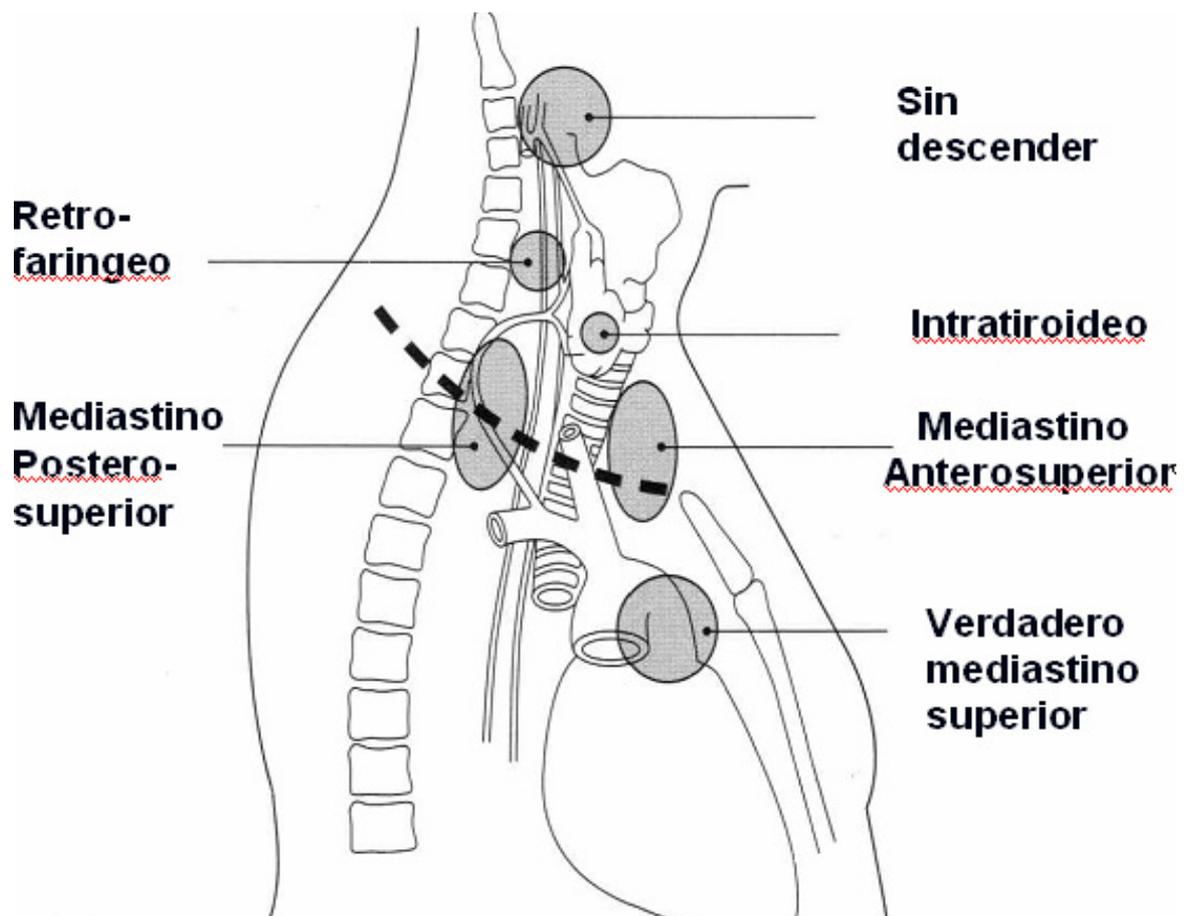


Fig. 1.1. Localizaciones ectópicas de las glándulas paratiroides. (Tomado de: Ell P. and Gambhir S. Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment. Ámsterdam: Elsevier; 2004).

1.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.5.1. Hiperparatiroidismo primario

1.5.1.1. Adenomas de paratiroides

Son casi siempre solitarios y, al igual que las paratiroides normales, pueden encontrarse en la proximidad de la glándula tiroides o en una localización ectópica. El adenoma de paratiroides típico pesa entre 0,5 y 5 gramos, y es un nódulo bien delimitado, blando y pardo bronceado, rodeado de una capsula fina. Al contrario de lo que sucede en la hiperplasia primaria, las demás glándulas suelen tener un tamaño normal o algo reducido, debido a la inhibición por retroalimentación, provocada por la elevación del calcio sérico.

Microscópicamente, los adenomas paratiroides suelen estar formados, sobre todo, por células principales poligonales y bastante uniformes, con núcleos pequeños y centrales. La mayoría de los casos contienen, al menos, algunos grupos de células de mayor tamaño, en las que hay células oxífilas u otras de citoplasma claro más abundante. También pueden encontrarse algunos folículos que recuerden a los del tiroides. Las mitosis son raras. En el borde del adenoma es frecuente observar un anillo de tejido paratiroideo no neoplásico comprimido. Al contrario que el parénquima paratiroideo normal, los adenomas apenas contienen tejido adiposo (37).

1.5.1.2. Hiperplasia primaria

Puede ser esporádica o formar parte de un síndrome MEN I o IIA. Aunque a veces afecta a las cuatro glándulas, lo más frecuente es que sea asimétrico y que

una o dos glándulas queden aparentemente respetadas, lo que dificulta la distinción entre adenoma e hiperplasia. El peso combinado de todas las glándulas raramente supera un gramo y muchas veces es inferior.

Microscópicamente, el patrón más frecuente es el de hiperplasia de células principales, que puede afectar a las glándulas de forma difusa o multinodular. Con menos frecuencia, se encuentran abundantes células claras. En muchas ocasiones, existen islotes de células oxífilas y los nódulos pueden estar rodeados por delicadas bandas de tejido fibroso, mal definidas. Como sucede en los adenomas, apenas existe grasa en el estroma de los focos de hiperplasia (37).

1.5.1.3. Carcinomas paratiroides

Pueden ser lesiones bastante bien circunscritas, difíciles de distinguir de los adenomas o de las neoplasias más claramente infiltrantes. Estos tumores causan el aumento de tamaño de una de las glándulas paratiroides y consisten en masas irregulares blanco-grisáceas, que a veces superan los 10 gramos de peso. Las células de los carcinomas paratiroides suelen ser uniformes y no demasiado distintas de las normales. Se disponen formando patrones nodulares o trabeculares, en el interior de una cápsula de tejido fibroso denso que las rodea. En general, se acepta que es poco fiable hacer un diagnóstico de carcinoma sólo a partir de los detalles celulares, y que el único criterio fidedigno de malignidad es la infiltración local de las metástasis. En la tercera parte de los casos, se producen recidivas locales y en otra tercera parte, la diseminación a distancia (37).

1.5.2. Hiperparatiroidismo secundario

Las glándulas paratiroides son hiperplásicas. Microscópicamente, contienen mayor número de células principales o células de citoplasma claro y abundante (células claras de transición), que se distribuyen de forma difusa o multinodular. El número de adipocitos es menor (37).

1.6. PRUEBAS DE IMAGEN

1. 6.1. Generalidades

Las pruebas de imagen utilizadas de manera preoperatoria en la cirugía del hiperparatiroidismo no son un método de diagnóstico en sí, ya que éste se hace en base a la clínica y la bioquímica, sino que facilitan la intervención quirúrgica, al ayudar al cirujano a la localización de la paratiroides patológica (34). Actualmente, se utilizan fundamentalmente los exámenes no invasivos (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía 99mTc-sestamibi). La utilización de uno u otro método está condicionada fundamentalmente por su disponibilidad, fiabilidad, precio y grado de experiencia acumulado. Su valor en pacientes con HPTP, antes de la exploración quirúrgica inicial, es controvertido. Esto conduce a otra discusión, la falta de consenso en relación con la exploración quirúrgica unilateral frente a la bilateral. Algunos cirujanos abogan por la exploración cervical bilateral sistemática y, por ello, consideran innecesarias las pruebas preoperatorias de imagen. Otros, por el contrario, abogan por la exploración unilateral, basada en la determinación del lado de la lesión con pruebas de localización. Estos últimos se basan fundamentalmente en las ventajas de este tipo de intervención: la menor morbilidad, la disminución del tiempo quirúrgico y de la estancia hospitalaria posterior, un campo contralateral intacto y sin fibrosis, lo que evita las dificultades propias de una posible reintervención. Además, los porcentajes de éxito alcanzados son comparables a los de la exploración cervical bilateral. Consiguientemente, las técnicas de imagen pueden ser de gran utilidad para el cirujano a la hora de plantear

una intervención quirúrgica. No obstante, debe estar siempre preparado para alterar el abordaje quirúrgico, dependiendo de los hallazgos intraoperatorios (48).

Algunos grupos de pacientes se beneficiarían con claridad de la localización prequirúrgica (94):

- Pacientes reintervenidos, de los que hasta el 80% presentan un adenoma no identificado inicialmente. Se ha comprobado que, cuando se realiza imagen preoperatoria, la tasa de éxitos de la cirugía es del 85%, frente al 65% cuando no se hace. En pacientes reintervenidos, el tejido cicatricial dificulta la correcta interpretación de las técnicas morfológicas (ecografía, TAC), lo que, unido al mayor riesgo quirúrgico de estos pacientes, aconseja disponer también de una técnica de localización de carácter funcional, como la gammagrafía.
- Pacientes con problemas diagnósticos (crisis hipercalcémicas o con hipercalcemia)
- Pacientes con características que dificulten la técnica quirúrgica, como cuello corto, lesiones tiroideas asociadas o alteraciones de columna cervical.
- Pacientes de alto riesgo quirúrgico, como cardiópatas, etc.

A pesar de los recientes avances en las técnicas de exploración, la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides patológicas puede presentar dificultades, debidas fundamentalmente a (48):

- Pequeño tamaño de las glándulas: las paratiroides de menos de 5 mm y que pesan menos de 300 mg no son identificables; por ello la validez de las técnicas varía según se trate de adenomas o hiperplasias.
- Variabilidad de su ubicación
- Posibilidad de que existan glándulas supernumerarias hiperfuncionantes.

En la interpretación de las imágenes, ciertas situaciones pueden dar lugar a falsos positivos:

- Tejido fibroso postquirúrgico,
- Pérdida de planos grasos,
- Inflamación postquirúrgica

- Dificultad en la distinción de adenopatías y adenomas.

Pueden dar falsos negativos:

- Localización ectópica de tejido hiperfuncionante en región no explorada o de difícil interpretación,
- Dificultad para diferenciar un nódulo tiroideo de una glándula paratiroidea patológica, en pacientes con patología tiroidea asociada
- Atenuación de la captación de radiotrazador en paratiroides ectópicas de situación profunda en el cuello o mediastino.

1.6.2. Ecografía

La ecografía es una técnica barata e inocua, y sensible para diagnosticar las tumoraciones paratiroideas cervicales, pero no logra identificarlas en el mediastino (123). Además, sirve de guía para la PAAF. Las cifras de sensibilidad obtenidas mediante ecografía varían mucho de unas series a otras, según el equipo utilizado, la experiencia del operador y el establecimiento de criterios más o menos estrictos de valoración. Existe una sólida evidencia en la literatura de que con un transductor de 7,5 a 10 MHz y un operador experimentado, la sensibilidad de este método se eleva del 60 al 80% en pacientes sin cirugía del cuello previa. Sin embargo, las cifras de sensibilidad difieren según se trate de adenoma (60-80%) o hiperplasia (43-65%) (48).

Los falsos negativos son más frecuentes en adenomas de pequeño tamaño, lesiones ectópicas, localización intratiroidea y coexistencia de patología tiroidea (39). Por otra parte, son causa de falsos positivos los nódulos tiroideos posteriores exofíticos y las adenopatías cervicales (81).

En cuanto a la hiperplasia, presenta estructura y ecogenicidad similar al adenoma, pero con un tamaño inferior, por lo que es difícil su identificación. El carcinoma no tiene un patrón ecográfico característico (81).

1.6.3. Gammagrafía

1.6.3.1. Sustracción ^{201}Tl -cloruro y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato

La generalización del uso de técnicas de gammagrafía con radionúclidos en el hiperparatiroidismo llegó con la técnica de sustracción ^{201}Tl -cloruro y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato

El talio es un análogo del potasio. Llega a los tejidos, en forma proporcional al flujo sanguíneo, y es captado por las células de forma activa, por medio de la bomba Na-K ATPasa, hacia el citoplasma, por lo que es un marcador de viabilidad celular. Los tejidos ricos en celularidad, como los tumores, captan ávidamente este radionucleido en mayor proporción que los tejidos circundantes (125).

Tras las primeras comunicaciones de Ferlin et al. (46), que informaban de una sensibilidad del 92% en la detección de adenomas, muchos autores han utilizado con éxito este método, aunque mostrando resultados muy variables (55-95% para adenomas y 50-66% para hiperplasias). Por otro lado, esta técnica es capaz de identificar glándulas paratiroides ectópicas. Además, conserva una alta sensibilidad en pacientes con persistencia o recurrencia de hiperparatiroidismo, tras una intervención quirúrgica fallida.

En otro artículo de 1985 (61), los autores exponen una sensibilidad del 64%, referida a glándulas, y del 73%, referida a pacientes, concluyendo que el procedimiento es útil, aunque su sensibilidad se halla limitada por la dificultad de localizar correctamente las pequeñas glándulas, sobre todo las menores de 0,5 gramos.

La gammagrafía de sustracción Tl-Tc presenta algunos inconvenientes, ya que el ^{201}Tl es un radioisótopo con una emisión energética predominante de rayos X, de 80 keV de energía, fácilmente absorbible por tejidos superpuestos, lo que dificulta la localización de adenomas ectópicos, ubicados en el mediastino. Debido a que este radioisótopo tiene una vida media de 3 días, la dosis radiactiva a administrar, para mantener la exposición radiactiva en valores aceptables, es baja (2mCi o 74MBq), lo cual limita el flujo de fotones hacia el detector, hecho que empeora la calidad de la imagen y prolonga el tiempo de adquisición, haciendo el

estudio poco confortable para el paciente. Además, el ^{201}Tl es captado por tejido paratiroideo hiperfuncionante y por la glándula tiroidea normal y dada la cercanía a la glándula tiroidea se hace necesaria la realización de una gammagrafía concomitante con ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, dada la cercanía a la glándula tiroidea. La sustracción digital de la imagen tiroidea, permite evidenciar con claridad el tejido paratiroideo patológico.

La principal causa de falsos positivos es la patología tiroidea. Los nódulos tiroideos pueden ocasionar imágenes frías con el Tc y, sin embargo, captar Tl, por lo que pueden confundirse con paratiroides patológicas. En un estudio de 2003, publicado en el acta ORL española, se expone que la presencia de patología tiroidea se relaciona con un mayor número de falsos negativos en las técnicas de imagen, lo que contribuye a que la sensibilidad y especificidad de estas técnicas sean inferiores en presencia de dicha patología (48).

1.6.3.2. Gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI se utilizó inicialmente como agente de perfusión miocárdica. Es un complejo catiónico lipofílico, que atraviesa de forma pasiva la membrana celular, y, por atracción eléctrica del potencial negativo de la membrana mitocondrial, es introducido en esta organela. Por tanto, los tejidos ricos en mitocondrias, captarán con mayor avidéz este marcador (11). Se desconoce el mecanismo exacto de la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI a nivel de las lesiones de paratiroides. Sin embargo, es probable que existan varios factores que intervengan de forma concomitante. Estos factores son las características bioquímicas del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, el grado de vascularización y flujo sanguíneo local, el intercambio transcapilar, el transporte intersticial y la carga intracelular negativa, a través de las membranas celular y mitocondrial, a lo que puede añadirse la ausencia de patología tiroidea acompañante (94).

Las células oxífilas paratiroideas son ricas en mitocondrias y su población está aumentada en adenomas e hiperplasias. Se ha demostrado la relación entre la captación de MIBI y la cantidad de células oxífilas (11, 104), aunque ello no fue comprobado por otros autores (173), postulándose como elemento crítico para la detección de un adenoma su volumen (14, 67, 104, 173). También se ha constatado correlación de la captación de MIBI con las cifras de PTH (104, 173). Se ha

comprobado que la p-glicoproteína, una proteína de membrana codificada por el gen de resistencia multidroga (MDR), influye en la captación y la extracción del MIBI de las células, lo que explicaría algunos falsos negativos en imágenes tardías, ya que la expresión elevada de P-glicoproteína incrementa el ratio de aclaración paratiroidea (14, 123, 181, 173). Además, Torregrosa et al. (171) han demostrado, en hiperparatiroidismos secundarios, que el tejido paratiroideo tiene menor captación en glándulas donde las células están predominantemente en la fase G₀ del ciclo celular. La captación más elevada se correlacionó con la fase de crecimiento celular activo, con células en G₂ + S. Por lo tanto, es posible, que las glándulas detectadas con MIBI en hiperparatiroidismo secundario no deberían ser usadas para autotransplante, porque pueden tener tejido que continúe proliferando (117).

Mejorando algunos de los inconvenientes del 201TI, la MIBI utiliza como marcador el 99mTc, radionucleido de corto tiempo medio (6 horas) y 140 KeV de energía, que permite la administración de actividades altas sin someter al paciente a altas dosis de radiación. Así se obtiene mejor calidad de imagen y menor absorción por parte de otros tejidos, facilitando de esta forma la detección de adenomas ectópicos. Al igual que el 201TI, el 99mTc-MIBI es captado por el tejido paratiroideo hiperfuncionante y por el tejido tiroideo normal. Pero, a diferencia del primer trazador, con éste hay un lavado diferencial entre ambas glándulas, más rápido en el tiroides, por lo que se produce una supresión natural, si se obtienen imágenes tardías.

Coakley et al. (35) fueron los primeros que, en 1989, sugirieron el uso clínico del 99mTc-Sestamibi como radiofármaco en la gammagrafía de paratiroides, obteniendo unos resultados muy favorables. En un estudio realizado sobre un total de 40 adenomas de paratiroides, el 201TI localizó 37, mientras que el 99mTc-MIBI localizó 39 (sensibilidad del 97,5%). En el caso de las lesiones hiperplásicas, la sensibilidad descendió a un 53,3%.

Taillefer et al. (168), en 1992, evaluaron el comportamiento del 99mTc-Sestamibi como único radiofármaco, identificando de forma precisa 19 de 21 adenomas (sensibilidad 90%). En este estudio, se registraron muy pocos falsos positivos, que fueron debidos a adenomas foliculares de tiroides.

O'Doherty et al (118), en el mismo año que Taillefer, comparan el uso de la MIBI para la imagen paratiroidea con el cloruro de 201TI. De 40 adenomas, 37 se localizaron con 201TI y 39 con MIBI. De las glándulas hiperplásicas, 29 se localizaron con 201TI y 32 con MIBI. El 99mTc-MIBI fue tan efectivo, al menos, como

el ²⁰¹Tl en la localización de paratiroides, lo cual se atribuyó tanto al mayor ratio blanco/bkg, como a las mejores características físicas del ^{99m}Tc.

1.6.3.3. Técnica de doble fase

Aunque se han descrito diferentes protocolos, el llamado "doble fase" es el que se realiza de manera habitual. Consiste en usar el Tc^{99m}-MIBI como único trazador, administrando de manera i.v. 20-25mCi, y obtener una gammagrafía paratiroidea precoz (10 minutos postinyección) y otra tardía (2-3 horas), basándose en el diferente tiempo de "lavado" del trazador en tiroides y paratiroides, donde en los casos de hiperfunción es más lento. Se considera un estudio positivo para tejido paratiroideo patológico, cuando hay acúmulo focal del trazador en la región tiroidea, áreas circundantes o mediastino, que permanece fijo o aumenta en la imagen tardía, contrariamente a la captación en el tejido tiroideo normal, que decrece progresivamente a lo largo del tiempo (washout o lavado diferencial).

La gammagrafía secuencial con ^{99m}Tc-MIBI está indicada para la localización de las glándulas paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente o recurrente, en pacientes con sospecha de adenoma ectópico o mediastínico, y en pacientes con cirugía previa en el cuello.

La sensibilidad, antes de la primera cirugía, es del 82% para la detección de adenomas, y del 60% para glándulas hiperplásicas. En los pacientes reintervenidos por persistencia de hiperparatiroidismo, la sensibilidad se encuentra entre el 70-85%, siendo la especificidad para la detección de lesiones ectópicas del 90-95% (94).

En pacientes con hiperparatiroidismo primario, la fuente más común de **falsos positivos** es la coexistencia de enfermedad tiroidea benigna. En el estudio de doble fase, los nódulos hiperfuncionantes tiroideos, los adenomas solitarios y el bocio multinodular (40), a menudo captan y retienen el MIBI, pudiendo dar imágenes muy semejantes al adenoma de paratiroides y llevando a falsas identificaciones de patología paratiroidea; observación importante, si se tiene en cuenta que, en más de un tercio de pacientes con hiperparatiroidismo primario, coexiste además enfermedad tiroidea benigna (48). Su detección, a través de una exploración cuidadosa del cuello, gammagrafía convencional de tiroides o ecografía, es importante antes de interpretar una gammagrafía paratiroidea o, al menos, en caso de interpretación dudosa. Se ha descrito además captación no específica en

pacientes con osteítis fibrosa secundaria a enfermedad paratiroidea benigna o maligna. Otras captaciones focales, en las proximidades de la localización de las paratiroides, que pueden dar lugar a resultados falsos positivos pueden encontrarse en nódulos linfáticos, timomas, tumor carcinoide, linfoma no-Hodgkin, carcinoma diferenciado de tiroides (incluyendo carcinoma folicular, papilar y de células de Hürthle), en enfermedades inflamatorias, como la artritis y la tuberculosis, así como en otras enfermedades potencialmente asociadas con hipercalcemia (sarcoidosis) (85, 123). La posible captación de MIBI por un nódulo tiroideo hiperplásico y por adenoma de células de Hürthle se explica por la hipótesis de que la actividad metabólica glandular puede influir en la detección gammagráfica (39).

Como causas de estos **falsos negativos** se describe la presencia de tejido necrótico o quístico asociado a la lesión paratiroidea. Además, si el tamaño de la lesión se encuentra por debajo de 1 cm o el peso es menor de 500 mg, puede observarse la ausencia de depósito de MIBI, así como en el caso de que exista una actividad metabólica baja en la lesión paratiroidea (92, 104, 123).

Otro problema lo presentan los adenomas de paratiroides de rápido lavado. Así, existen casuísticas que indican que los adenomas paratiroides ricos en grasa ceden rápidamente el sestamibi retenido inicialmente y en un trabajo de Carty et al. (22) se pudo mostrar también que la sensibilidad de la imagen inicial es superior a la de la diferida (92 versus 74%). Esto indica que la gammagrafía de doble fase en algún caso no aporta un resultado óptimo.

Así pues, hoy en día se acepta que no siempre se encuentra el patrón típico descrito anteriormente, de un foco de actividad visible en fase tardía con diferente lavado que el tiroides. De esta manera, hay distintos patrones que pueden considerarse positivos, siendo muy frecuentes las paratiroides con rápido aclaramiento (160).

1.6.3.4. Técnica de sustracción MIBI-pertecnato

Para superar estos problemas, se examinaron diferentes técnicas de sustracción de doble trazador, todas las cuales recuerdan más o menos a la inicial gammagrafía de sustracción Tl-Tc, y, según datos de la literatura, todas llevan a una mejora de la sensibilidad diagnóstica. Las técnicas de sustracción, descritas casi al mismo tiempo que la gammagrafía de doble fases, emplearon esencialmente ¹²³I,

pero como éste no sólo es costoso, sino también difícil de obtener, dado su corto tiempo medio (12 horas), otra alternativa es, de nuevo, la sustracción con Tc-pertecnetato.

En el protocolo de Rubello et al (149):

- se inyectan 74-111 MBq de ⁹⁹Tc-pertecnetato por vía i.v.
- Se esperan 20 min.
- Justo antes de comenzar la gammagrafía tiroidea se da al paciente una dosis oral de 300-400mg de perclorato de potasio y, de esta manera, se fuerza la salida del Tc-pertecnetato de la glándula tiroides.
- Se realiza una adquisición de una imagen tiroidea de 5 minutos
- Posteriormente, se administran bajo la gammacámara y sin cambiar la posición del paciente 555-740 MBq de MIBI.
- A continuación se realiza una gammagrafía planar dinámica, de 30 minutos de duración (7 imágenes de 5 minutos de duración). En el transcurso de la técnica, después de una imagen inicial, se observa una salida de Tc-pertecnetato de la glándula tiroides y, al mismo tiempo, un aumento constante de actividad en el adenoma de paratiroides.
- En el procesamiento: realineamiento de las imágenes, sustracción del background, normalización de las imágenes con MIBI a las máximas cuentas por píxel de la imagen del tecnecio, sustracción de la imagen del tecnecio desde las imágenes con MIBI.

Las opiniones en relación a cual de los métodos es mejor para el trabajo se rutina, si la técnica de doble fase o el método de doble trazador, son divergentes. El método de doble fase tiene ventajas fundamentales, en relación a la eficiencia y facilidad del protocolo. En cuanto al método de doble trazador, posee ventajas en relación al valor diagnóstico, aunque, al mismo tiempo, no puede dejar de tenerse en cuenta lo complicado de su realización. Es por esto que, en regiones donde no existe el bocio endémico, el método en doble fase es el más recomendado. En las restantes regiones, debe realizarse un método de sustracción o bien acompañarse el método en dos fases de ecografía o bien de una gammagrafía de tiroides (105). El mayor inconveniente de la técnica de sustracción son los movimientos del paciente durante la exploración; además, es posible que el tiroides no capte yodo ni tecnecio y se invalide la técnica; también puede ocurrir que exista una paratiroides patológica

tras un nódulo tiroideo y se elimine por la sustracción, dando un falso negativo; por último, una captación de MIBI muy intensa en un adenoma de paratiroides puede verse a través de la imagen de pertecnectato e interpretarse, erróneamente, como nódulo tiroideo (123).

Pese a los inconvenientes señalados, parece deducirse, de forma general, que la sensibilidad de la gammagrafía de sustracción sestamibi-pertecnectato, es superior a la obtenida con la gammagrafía de doble fase (92).

Pero hay otros autores que opinan (88) que no hay por que elegir entre una u otra técnica, ya que se pueden combinar, incluso añadiendo un SPECT precoz, con un protocolo parecido al de Rubello et al. (149), realizando en primer lugar la gammagrafía de tiroides, seguido de la fase precoz de paratiroides, SPECT precoz, y por último la fase tardía de paratiroides. Por supuesto, esto conllevaría un mayor tiempo de exploración dentro de la gammacámara.

Según algunos autores, la gammagrafía es el método de imagen más sensible, específico y exacto en el diagnóstico de adenoma de paratiroides y supera a los demás métodos diagnósticos de localización de las glándulas paratiroides en casos de hiperplasia. Apoyan, además, la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI como la prueba diagnóstica más exacta en la localización de glándula ectópicas, con un 100% de VPP (127). Tanto en el adenoma como en la hiperplasia, la gammagrafía mostraría una mayor eficacia diagnóstica que la ecografía y la utilización conjunta de ambos procedimientos no aumentaría la capacidad diagnóstica de la gammagrafía, utilizada en solitario.

Sin embargo, muchos otros afirman que la combinación de dos técnicas, en particular la ecografía de alta resolución y la gammagrafía, mejora de forma importante los parámetros evaluados (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), ya que la gammagrafía está basada en la actividad funcional de las glándulas paratiroides, con lo que es posible caracterizar nódulos no tipificados en la ecografía y detectar lesiones ectópicas, mientras que la ecografía proporciona una imagen de alta resolución con una precisa descripción de la localización anatómica y con la que es posible detectar lesiones no visualizadas en la gammagrafía por su pequeño tamaño, baja actividad metabólica y/o la presencia de áreas necróticas o quísticas. Además, en los casos de gammagrafía negativa, la ecografía orienta hacia la correcta selección de otras técnicas de localización y la asociación de estos dos procedimientos sería la combinación de elección, en relación con los costes y riesgos

para el paciente. En los estudios realizados por De Feo et al (39), analizando la validez de la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI en doble fase, en combinación con la ecografía, observaron una sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) de 96 y 94%. La especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) fueron de 83 y 88%.

1.6.3.5. Gammagrafía con MIBI y “pinhole”

En la valoración de la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI, se ha descrito que la adición de imágenes con colimador *pinhole* puede mejorar la detección de la paratiroides patológica. Pero cuando se usa este colimador, se debe complementar la exploración con imágenes del torax, ya que el 2% de las lesiones paratiroides puede estar fuera de la región cervical.

Arverschoug et al. (4) demuestran que la adición de imágenes con colimador *pinhole* a la gammagrafía de doble fase de paratiroides incrementa la sensibilidad, disminuyendo el número de localizaciones incorrectas en el lado y aumenta la reproductibilidad, comparado con la realización única de gammagrafía con colimador de agujeros paralelos. Estos mismos autores (5), añadiendo imágenes oblicuas con *pinhole* en fase precoz, obtienen aumento en la concordancia interobservador e incremento del número de localizaciones correctas respecto al lado en pacientes con rápido *washout* de MIBI.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ho Son et al (74), quienes, además, señalan que los adenomas de paratiroides superiores, descendidos o prolapsados, tienden a localizarse más posteriormente que los inferiores. Esta localización posterior puede apreciarse en una proyección oblicua con *pinhole*, cuyo uso rutinario, tanto en las gammagrafías precoces como tardías, supone una clara ventaja sobre las proyecciones anteriores con colimador paralelo, al proporcionar información sobre la profundidad del adenoma, de gran utilidad en el abordaje quirúrgico, especialmente cuando se trata de una paratiroidectomía asistida endoscópicamente.

El uso de imágenes oblicuas con colimador *pinhole* en la fase precoz puede aumentar la sensibilidad hasta un 88%, debido a la capacidad para separar la actividad tiroidea de la del adenoma paratiroideo localizado profundamente tras el tiroides (74). Esto puede ser particularmente de ayuda en situaciones donde el

lavado de ^{99m}Tc -MIBI es sincrónico en glándula tiroides y paratiroides patológica, en cuyo caso el acúmulo del trazador en esta última no se visualiza en la imagen tardía.

El mismo resultado se conseguiría con la utilización de gammagrafía de sustracción (74). En ese mismo estudio no se encuentran diferencias significativas entre las imágenes a las 2 y 4 horas postinyección, por lo que los autores consideran que no es necesario diferir la gammagrafía tardía más allá de 2 horas, con la ventaja de acortar el estudio. Este mismo autor (75), recientemente, ha comparado la realización de una imagen anterior y oblicua de paratiroides con *pinhole* y de una imagen anterior con *pinhole* de tiroides, con la de SPECT precoz y planar de doble fase y por último, con la realización de SPECT precoz, planar de doble fase e imagen *pinhole* anterior de tiroides, obteniendo la mayor sensibilidad para la primera combinación.

Incluso hay quien defiende la utilización de SPECT con colimador *pinhole*, complementando a las imágenes planares y la ecografía, para la realización de la localización prequirúrgica, con una sensibilidad global de 94,5% (121). En ese estudio se obtiene una sensibilidad para la ecografía de 51%, la gammagrafía planar de 76%, el SPECT convencional de 82% y el SPECT con *pinhole* de 87%. El SPECT con *pinhole*, además, comparado con las imágenes planares y el SPECT convencional, incrementa la confianza diagnóstica y disminuye el número de resultados inciertos. Las imágenes planares y la ecografía fueron útiles para la detección de paratiroides ectópicas y analizar la morfología tiroidea.

1.6.3.6. Gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi-SPECT

Hay diversos factores que mejoran la detección de adenomas, como el tipo de protocolo (doble trazador o trazador único), la elección de colimador, y la utilización de SPECT (34, 108)

Algunos autores han obtenido los mismos resultados en SPECT que en imágenes oblicuas con *pinhole*. Estas últimas pueden ofrecer algunas ventajas sobre el SPECT, como mejor resolución espacial y magnificación, y permiten un mejor posicionamiento del paciente. Sin embargo, no hay que dejar de tener en cuenta que las imágenes con *pinhole* están sujetas a distorsión, dependiendo de la profundidad.

Hay autores que opinan que, si bien en la mayoría de las ocasiones no se requiere la realización de SPECT, en algunos casos puede ser recomendable su

utilización, adicionalmente a las gammagrafías planares (85, 108). Especialmente, es el método que más se aplica en relación con las paratiroides ectópicas (65, 123,155). Los cortes tomográficos permiten, en comparación con las imágenes planares, un mejor contraste y resolución y una mejor localización anatómica en la región tiroidea (proporcionando información sobre la profundidad de la glándula) y una mejor información de las paratiroides situadas ectópicamente en el mediastino. En el caso de una paratiroides superior descendida, ésta se sitúa inferoposteriormente, en el mediastino posterior, por lo que en imágenes gammagráficas planares anteriores puede aparecer como una paratiroides inferior. Esto podría llevar a una mala interpretación del cirujano resultando en un incremento de la morbilidad con una exploración más extensa o al fallo quirúrgico. Esta diferenciación se puede realizar con el estudio tomográfico. Así, cuanto más posterior se encuentre el foco anormal de actividad será mayor la probabilidad de que se trate de una paratiroides superior descendida (31).

Otra problemática es la patología tiroidea, ya que las glándulas paratiroides pueden localizarse detrás de una lesión tiroidea, de tal manera que con una imagen planar no se diferencien y sí con el SPECT (3, 95, 123, 155).

Además, se ha descrito su utilidad para confirmar focos dudosos de las imágenes planares (3). Aunque este tema es más discutido, algunos autores mejoran la detección de adenomas dobles mediante SPECT (155).

En la técnica de dos fases, todavía no hay consenso del momento más adecuado para la realización del SPECT. Hay quién piensa que éste debería efectuarse rutinariamente, al final de las imágenes tardías. Incluso hay autores que apoyan la realización de SPECT en fase muy tardía en algunos casos (90), pero en la mayoría de estudios revisados, los autores realizan SPECT tras las imágenes precoces, ya que en ese momento hay actividad en glándula tiroidea que permite localizar bien las paratiroides patológicas. Además, hay glándulas con lavado rápido que si no se visualizarían (65, 86, 123, 155).

Pero, aunque la captación tiroidea inicial en las imágenes tempranas es un buen marcador anatómico y podría ser de ayuda en la localización del adenoma en un cuadrante, la localización exacta sólo es posible en un 85% de los casos, principalmente por la diferente posición de la cabeza que se requiere para la gammagrafía y la cirugía (hiperextensión extrema de la cabeza).

Incluso, existen autores que realizan una sustracción de SPECT precoz y tardío, mediante un programa de *software*, con buenos resultados en una pequeña serie de pacientes, con una sensibilidad de 90,9% y exactitud de 92,8%. El mayor inconveniente de esta técnica reside en la dificultad para la colocación exacta del paciente en ambas exploraciones (71).

Parece que se produce un aumento de la sensibilidad, para pequeños adenomas (de menos de 500 mg) hasta el 98% (109) y por encima de este tamaño hasta el 100% (92). Otros autores (95, 155) han recogido sensibilidades similares con el SPECT (96%), comparándolo con la gammagrafía planar (68-78%).

Algunos autores aconsejan la realización del SPECT para una mejor selección de los pacientes candidatos a una cirugía mínimamente invasiva del HPTP, ya que la medida del índice paratiroides/ *background* mediante SPECT es más exacto que con gammagrafía planar, para predecir las medidas con la sonda gammadetectora, debido a la atenuación de la radiación, en parte por la profundidad a la que está localizado el adenoma o por la ubicación detrás del esternón (145).

1.6.3.7. Gammagrafía con 99mTc-Tetrofosmina

También se utiliza la gammagrafía con 99mTc-Tetrofosmina (15-20mCi). Se toman imágenes a los 15 minutos y a los 120 minutos, siendo las imágenes precoces mejores que las tardías. Aunque la Tetrofosmina, al igual que la MIBI, da mejores resultados que la sustracción 201Tl-pertecnetato (175), la 99mTc-Tetrofosmina es aclarada más lentamente del tejido tiroideo que la MIBI (54). Esto quiere decir que necesita un protocolo de sustracción de imagen y no existe evidencia de que sea mejor que la MIBI. Además la alta retención en el tiroides puede hacerla menos adecuada para estudios peri-operatorios (34, 54). Fröberg et al. señala que en miocardio y células tumorales, solamente una parte de la tetrofosmina acumulada entra en la mitocondria, mientras que la mayoría de la acumulación de la sestamibi está relacionada con la captación mitocondrial. Esta diferencia en sitios de acumulación podría ser la causa de las diferencias en la cinética de lavado (54).

1.6.4. TAC y RMN

Tanto la TAC como la RMN, son muy útiles para el diagnóstico. Los adenomas aparecen como tumoraciones, generalmente redondeadas de no más de 1-2 cm de diámetro.

Cuando la ecografía y la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI no tienen éxito, la TAC puede proporcionar localización preoperatoria valiosa antes de la cirugía del hiperparatiroidismo, particularmente en pacientes con enfermedad recurrente o persistente (68). Además, la RMN y TAC están indicadas en la etapa preoperatoria de localización de paratiroides ectópicas, detectadas por gammagrafía.

La TAC es superior a la ecografía para localizar lesiones paratiroides de situación retroesofágica y retrotraqueal, así como mediastínicas. Permite realizar la combinación punción-biopsia. Su sensibilidad para localizar tejido paratiroideo anómalo varía en las distintas series, desde el 43 al 92%, siendo mayor en primeras cirugías que en reintervenciones (30, 81, 115, 117). Las limitaciones de la TAC para la detección de adenomas incluyen artefactos relacionados con la deglución y la respiración, al igual que falsos positivos por adenopatías, nódulos tiroideos, y estructuras vasculares (36, 123, 177). Como falsos negativos, pueden citarse los adenomas intratiroides (123).

Para la RMN, el aspecto de los adenomas es variable. Suelen presentar una señal intermedia, similar a la del músculo, en secuencias T1 y brillante en T2. Las imágenes en T2 son de ayuda para localizar lesiones yuxtatiroides, pero en mediastino anterior, el adenoma, brillante, desaparece dentro de la señal que produce la grasa tímica. Las imágenes contrastadas con gadolinio y las imágenes potenciadas en T1 y T2 tienen mayor sensibilidad que la TAC, pero es más costoso y suele tener menor disponibilidad. La sensibilidad varía desde el 40% al 93%, siendo mayor en primera cirugía y menor en reintervenciones e hiperplasias. La RMN permite una excelente evaluación del mediastino, siendo únicamente fuente de errores la existencia de adenopatías o de lesiones ectópicas múltiples. Para la valoración prequirúrgica del carcinoma de paratiroides, ante la sospecha de recurrencia, la RMN es la técnica de elección. (81, 96).

1.6.5. Fusión de imagen.

Es discutido si el SPECT/TAC aporta alguna ventaja sobre el SPECT. La imagen de fusión SPECT/TAC en un único equipo para algunos autores puede precisar la localización de glándulas ectópicas, supernumerarias, de tumores mediastínicos paratiroides en HPT primario y secundario o en pacientes en los que se halla distorsionada la anatomía del cuello (en antecedentes de cirugía cervical previa o en los que no se visualizaba el tiroides tras la tiroidectomía) (124, 83, 89). La morbilidad, la exposición a radiación, el tiempo y los costes son reducidos, evitando las múltiples exploraciones diagnósticas, y posibilitando la cirugía mínimamente invasiva (83). En casos de falsos positivos en gammagrafía planar, la adición de un TAC al estudio SPECT puede ayudar a aclarar la etiología de la captación patológica, por ejemplo en captación en grasa parda (63, 180), o captación costal debido a un tumor pardo costal (172).

Algún autor ha demostrado una mayor especificidad del SPECT/TAC frente al SPECT (96% frente a 48%, respectivamente), pero sensibilidades parecidas (71% para el SPECT y 70% para el SPECT/TAC) (111).

En una postura ecléctica, el SPECT/TAC se recomienda particularmente en pacientes con HPTP recurrente y persistente (134).

Sin embargo, otros autores (60) exponen que el SPECT/TAC no tiene un valor clínico adicional al del SPECT para la imagen de paratiroides, excepto en la localización de glándulas ectópicas. Eliminando la adquisición de imágenes del TAC se evitaría a los pacientes el tiempo adicional, la exposición a radiación y el costo adicionales (60).

Del mismo modo que en la realización del SPECT, hay discusión sobre cuando es el mejor momento de realizarlo. Un estudio de Lavelly et al. (93) estudia imágenes planares, SPECT y SPECT/TAC en diferentes fases y combinaciones, llegando a la conclusión de que el SPECT/TAC precoz en combinación con cualquier método tardío (SPECT/TAC, SPECT o imágenes planares) es estadísticamente superior a la imagen planar en doble fase o SPECT de doble fase. Para cualquiera de las tres metodologías (imagen planar, SPECT o SPECT/TAC), la doble fase fue mejor que la fase única.

La utilización de la fusión del SPECT y la RMN, no está tan extendido, aunque al igual que la fusión del SPECT y el TAC, mejora la localización topográfica de focos gammagráficos, y facilita la evaluación de los hallazgos de RMN no concluyentes (152).

1.6.6. Tomografía por emisión de positrones (PET)

Existe controversia sobre el papel de la PET en el diagnóstico de localización del adenoma, carcinoma e hiperplasia paratiroidea, tanto pre- como post-operatoriamente.

La FDG es captada con mayor avidéz por tejidos con requerimientos aumentados de este metabolito, como los adenomas, pero últimamente parecen obtenerse mejores resultados mediante la utilización de la 11C-metionina, un aminoácido que se incorpora al metabolismo normal de las glándulas paratiroides, acumulándose en mayor proporción en tejido hiperfuncionante. En un estudio de 2005, la PET con 11C-metionina tiene una sensibilidad de 83%, especificidad de 100% y una exactitud de 88% en localización satisfactoria de adenomas paratiroides. De lo que los autores deducen que es una técnica altamente precisa para la localización de los adenomas paratiroides, en pacientes en los que las técnicas de imagen han fallado (8). Otros apoyan estos hallazgos diciendo que esta técnica es la mejor en pacientes cuya intervención quirúrgica ha fracasado y el adenoma no es localizado con la gammagrafía con 99mTc-MIBI (85, 116).

1.6.7. Punción aspiración con aguja fina guiada

La PAAF guiada con Eco es una técnica que puede utilizarse cuando hay dudas en el diagnóstico. El uso conjunto con otras modalidades de imágenes ha incrementado su especificidad, llegando la misma hasta casi un 100%, permitiendo así la diferenciación de otras patologías como los nódulos tiroideos y adenopatías cervicales.

La PAAF guiada con tomografía computada (TAC) puede ser empleada en aquellos casos en los que las lesiones no pueden ser demostradas por ecografía, como por ejemplo en los adenomas intratiroideos o glándulas paratiroideas (56).

1.6.8. Arteriografía

Hoy en día, es raro tener que recurrir a la arteriografía que se efectúa por opacificación de la arteria subclavia. Esto permite inyectar y objetivar el tronco tiro-bicérvico-escapular. Dos anomalías pueden indicar la situación de adenoma: un aumento del calibre de una de las dos arterias tiroideas inferiores y una modificación de sus curvaturas.

Pero la arteriografía no puede explorar las paratiroides superiores y no puede obtener información cuando las paratiroides son ectópicas o cuando el adenoma es de muy pequeño volumen (56).

1.7. TRATAMIENTO

1.7.1. Tratamiento Médico

Lo esencial en el tratamiento del hiperparatiroidismo es decidir si la enfermedad debe tratarse quirúrgicamente. Si existe hipercalcemia grave (3,7 a 4,5 mmol/l, es decir, 15 a 18 mg/dl), la cirugía es obligada tan pronto se confirme el diagnóstico de hiperparatiroidismo. Los *National Institutes of Health* celebraron una conferencia, en 1991, sobre hiperparatiroidismo asintomático (hiperparatiroidismo comprobado sin signos ni síntomas atribuibles a la enfermedad). Se alcanzó el consenso de que los pacientes menores de 50 años deben ser operados sistemáticamente, dada la prolongada vigilancia que requerirían. En cambio, los mayores de 50 años son los más adecuados para la supervisión médica, si cumplen ciertos criterios y no desean ser operados (131).

Los criterios para aconsejar la cirugía a los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático son (131):

1. Elevación del calcio sérico $> 0,25-0,40$ mmol/l (1-1,6 mg/ dl) por encima del límite superior de la normalidad del laboratorio utilizado.
2. Antecedentes de un episodio de hipercalcemia con peligro para la vida, por ejemplo, un episodio inducido por deshidratación y enfermedades recurrentes.
3. Disminución del aclaramiento de creatinina de más del 30%, en comparación con los sujetos de control de la misma edad, no debido a otra patología.
4. Presencia de cálculos renales, detectados por radiografía simple de abdomen, aunque se trate de pacientes asintomáticos.

5. Aumento de la excreción de calcio de más de 400 mg, en orina de 24 horas.
6. Disminución de la masa ósea superior a dos desviaciones estándar por debajo de la normalidad, con alguno de los métodos no invasivos que se utilizan para medirla.
7. Dificultad de seguimiento.

1.7.2. Tratamiento Quirúrgico

Existen distintos puntos de vista sobre el abordaje quirúrgico de esta enfermedad. Clásicamente, en todos los pacientes en los que se optaba por la cirugía se realizaba una exploración cervical bilateral. En este planteamiento de la cirugía, hay quienes opinan que si se encuentra una glándula aumentada de tamaño debe buscarse otra glándula normal. Si la biopsia intraoperatoria de esta segunda glándula demuestra su normalidad histológica, no se necesita ninguna otra exploración. En el otro extremo, está el punto de vista en que hay que buscar las cuatro glándulas, extirparlas, y realizar un autoinjerto parcial de la más normal macroscópicamente. En el primer caso, el problema es la persistencia del hiperparatiroidismo, si existiera otra glándula anormal, y, en el segundo, una tasa elevada de hipoparatiroidismo. En ocasiones, no se logra encontrar en el cuello la glándula paratiroidea anormal (quizás por una localización ectópica) y se plantea solicitar alguna prueba de localización no invasiva para llevar a cabo una reintervención (131).

La posibilidad de realizar exploración cervical unilateral en pacientes con HPTP fue descrita por Tibblin, en 1982. Esto derivó del hecho de que la mayor causa de HPTP es el adenoma solitario. En 1980, la mayor limitación para esta técnica era la insuficiente exactitud de las técnicas de localización preoperatorias. Ahora la gammagrafía con MIBI y la ecografía de alta resolución ayudan a la localización. Algunas técnicas de exploración cervical unilateral extirpaban el adenoma y hacían una biopsia ipsilateral para excluir una hiperplasia. Ahora, con la detección intraoperatoria de PTH, el descenso de más del 50%, en 10-15 min tras la extirpación de la glándula, es altamente predictivo de eucalcemia postoperatoria.

Otro método de ayuda a la cirugía mínimamente invasiva es la detección con sonda intraoperatoria, previa inyección de una dosis de Tc-MIBI (139).

En algunos centros, la combinación de estas técnicas ha permitido el tratamiento ambulatorio con éxito, con una clara ventaja desde el punto de vista de coste-beneficio, en comparación con la anestesia general y una disección cervical mucho más extensa (131).

Pero el empleo de las estrategias mínimamente invasivas requiere una selección adecuada de los pacientes, en los que no debe existir una enfermedad multiglandular (ej. MEN o hiperparatiroidismo secundario).

La hiperplasia de múltiples glándulas, previsible en los casos familiares, plantea problemas desde el punto de vista de la intervención quirúrgica. Se han propuesto dos actitudes: Una de ellas es extirpar completamente tres glándulas y parcialmente la cuarta (es necesario conservar adecuadamente el aporte sanguíneo a la porción de glándula restante). La segunda, es una paratiroidectomía total, seguida de un trasplante inmediato de la porción desmenuzada de una glándula paratiroidea en los músculos del antebrazo, esternocleidomastoideo o grasa preesternal porque si se reproduce la hiperfunción del tejido residual, será más accesible quirúrgicamente en dicha región.

Si se encuentra un carcinoma paratiroideo, debe extirparse ampliamente el tejido, realizar una hemitiroidectomía de ese lado y evitar que se rompa la cápsula, para evitar la siembra local de células tumorales.

Así pues, el tratamiento quirúrgico del HPTP es abordado de forma diferente dependiendo de la preferencia del cirujano y de la disponibilidad de las técnicas peroperatorias (143):

- Cirugía bilateral: Se exploran las cuatro glándulas paratiroides. En algunos centros la realizan únicamente en el caso de enfermedad multiglandular o bocio multinodular concomitante

- Cirugía Unilateral: Se limita la incisión al lado señalado por la prueba de imagen. Incisión entre 3-5 cm. Se exploran ambas paratiroides de ese lado. Indicada para tratamiento de bocio uninodular concomitante, asociado a un adenoma de paratiroides unilateral

- Cirugía Selectiva (MIP): Incisión de 2-4 cm. Se realiza ante la sospecha de un adenoma solitario, previa realización de técnicas de imagen preoperatorios. Puede ser:

- Radioguiada
- Videoasistida, descrita por Miccoli (106)

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calcemia desciende en las 24 horas siguientes; generalmente, dicho descenso alcanza valores inferiores a la normalidad durante 3 a 5 días, hasta que el tejido paratiroideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalcemia postoperatoria intensa sólo es probable si hay osteitis quística, o si en el acto operatorio se lesionan todas las glándulas paratiroides normales.

En general, los pacientes sin síntomas de osteopatía ni déficit intenso de mineral óseo y con buena función renal y digestiva tienen pocos problemas con la hipocalcemia postoperatoria. Si se biopsian todas las glándulas, la hipocalcemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios. Es más probable que la hipocalcemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroides, especialmente cuando se extirpó tejido paratiroideo normal en la primera intervención y cuando se practican biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes, mientras se busca un adenoma que pudiera pasar desapercibido (131).

Diagnóstico confirmado y evaluación completa.

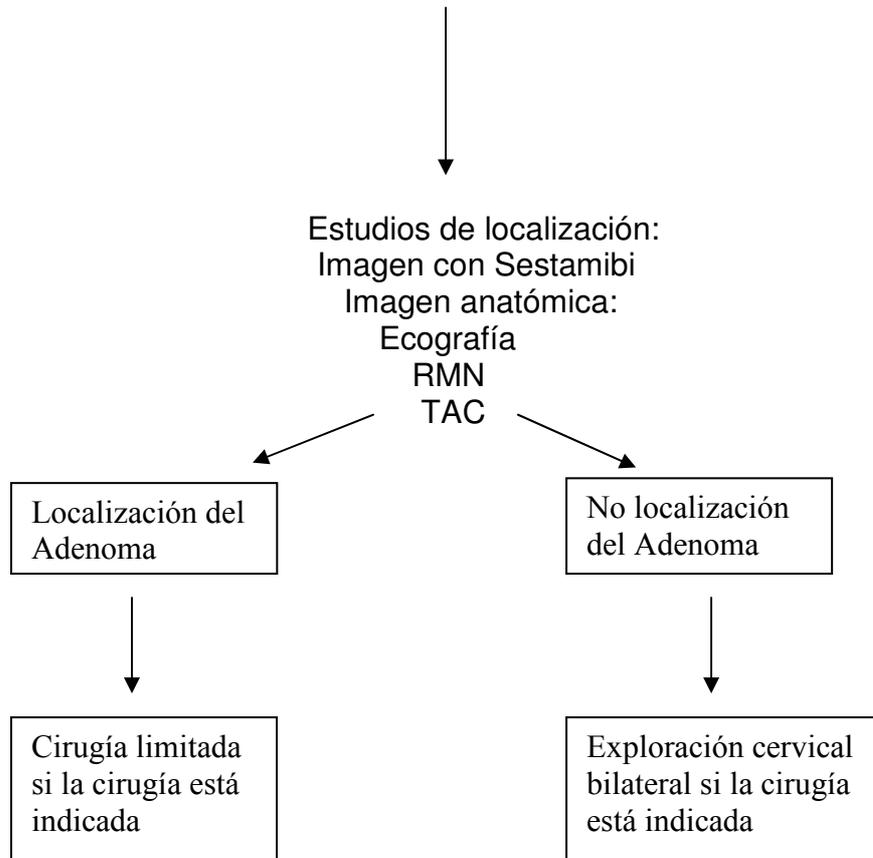


Gráfico 1.2. Manejo Quirúrgico del HPTP (82)

1.8. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO INTRAOPERATORIAS

1.8.1. Sonda gammadetectora

La gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI puede combinarse con la utilización intraoperatoria de una sonda detectora gamma para facilitar la localización de las lesiones.

En el mismo año (1997) en el que Norman y Cheda (112) propusieron el uso de la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI para guiar la paratiroidectomía mínimamente invasiva, Bonjer et al. (15) propusieron la utilización de una sonda durante una exploración cervical bilateral, con el fin de detectar de manera intraoperatoria adenomas paratiroideos no visualizados preoperatoriamente con la gammagrafía.

El principio se basa en la detección intraoperatoria del tejido a extirpar, el cual presenta captación del radiofármaco previamente administrado al paciente, antes del acto quirúrgico. Con ello se facilita la localización del mismo, especialmente si se encuentra enmascarado por otros tejidos o en alguna ubicación ectópica o no habitual. La localización se lleva a cabo mediante un detector de radiación gamma, que el cirujano introduce en el campo quirúrgico, por medio de una señal acústica y un contador que cuantifica la emisión radiactiva, comparándola con el fondo circundante, procediéndose a la extirpación del tejido patológico, una vez localizado. Se ha descrito que facilita la localización del adenoma, con una sensibilidad de 84,6% a 91,6%, y de la enfermedad que compromete múltiples glándulas, del 63%, aunque no alteraría una eventual morbilidad, en relación al método convencional (sin detector), por lo que se refiere al hipoparatiroidismo posterior o la lesión del nervio recurrente (80).

Como ventaja adicional, se ha descrito que esta técnica acorta el tiempo quirúrgico. Además, el contaje ex vivo del tejido extirpado es útil para evaluar el éxito de la cirugía, determinando la cantidad de radiactividad en el lecho paratiroideo vacío, después de la exéresis del adenoma.

Se discute si ante una gammagrafía con sestamibi negativa es posible todavía la realización de una cirugía mínimamente invasiva. Lal et al. (91) estudian 90 pacientes con resultado preoperatorio gammagráfico con MIBI negativo. La mayoría de los pacientes (67%) tenían un adenoma solitario. La realización de otras técnicas de imagen en estos casos fue beneficiosa, obteniéndose resultado positivo en el 52% de los pacientes gammagráficamente negativos. Además, en algunos de los pacientes fue beneficioso el empleo de la sonda gammadetectora.

1.8.2. PTH intacta intraoperatoria (ioPTHi)

En los últimos años, se ha incorporado a la cirugía del hiperparatiroidismo la determinación intraoperatoria de PTHi, que permite detectar el descenso en plasma de esta hormona tras la exéresis de todo el tejido paratiroideo patológico. La información obtenida por los métodos de localización preoperatoria, junto con la confirmación bioquímica proporcionada por la ioPTHi, de que todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante ha sido resecado, permite un abordaje unilateral del cuello en muchos casos, evitando cirugías extensas y consiguiendo aumentar el porcentaje de éxitos.

En 1988 Nussbaum et al. (114) describieron un método de determinación rápida intraoperatoria de PTHi, mediante una modificación en la técnica del radioinmunoanálisis no competitivo (IRMA) utilizado para la cuantificación sérica de PTHi. A partir de entonces, son muchos los que han utilizado esta técnica con éxito. El análisis mediante IRMA requiere un tiempo de incubación de 20 min, que supone un tiempo de realización del test, desde la recogida de la muestra hasta la obtención del resultado, de unos 30-35 min. Además requiere la utilización de un isótopo radiactivo.

Recientemente, se ha comercializado un test inmunoquimioluminométrico (ICMA) que presenta ciertas ventajas con respecto al IRMA. El tiempo de incubación

para este método es de 6 minutos, consiguiendo disminuir el tiempo total del ensayo a 15 minutos y, dado que no se precisa la utilización de isótopos radiactivos, es posible llevarla a cabo, incluso en la misma sala de operaciones. Esta técnica, desarrollada y documentada por Irvin et al. (77), está siendo utilizada en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario y secundario, con buenos resultados. Estos autores consideran que una disminución de más del 50%, a los 10 minutos de la exéresis, revela la extirpación completa del tejido paratiroideo patológico, y obtienen con este método unas cifras de sensibilidad y especificidad del 94-96% y 100%, respectivamente.

1.8.3. Otras herramientas.

Otra herramienta adyuvante a la cirugía mínimamente invasiva, que todavía requiere más experiencia y validación, es la gammacámara portátil. Todavía son pocos los estudios publicados con esta nueva técnica, y las casuísticas incluyen pocos pacientes (120). Ortega et al. (120) realizan como prueba de imagen preoperatoria una gammagrafía de doble fase con SPECT. Después, intraoperatoriamente, comparan la utilidad de una sonda intraoperatoria convencional con una gammacámara portátil en miniatura de nueva generación. Además, realizan determinación de ioPTHi para confirmar la extirpación total del tejido paratiroideo. Ellos inyectan en quirófano una dosis baja de sestamibi (3-5mCi), 10 minutos antes del comienzo de la intervención.

La primera gammacámara portátil fue patentada por Soluri et al. (166), y validada por Scopinaro et al. (156) para biopsia de ganglio centinela, en pacientes con cáncer de mama.

Hoy en día, estas cámaras han reducido mucho su peso y tamaño. Se caracterizan por una elevada sensibilidad y resolución espacial, con valores aproximados al de la sonda gammadetectora. Lo que es más, se pueden efectuar imágenes dinámicas en tiempo real, en quirófano, incluyendo imágenes laterales del cuello y del espacio mediastínico. Así, la cámara portátil se podría utilizar conjuntamente con la sonda intraoperatoria o, quizás, podría sustituir a ésta, como algunos sugieren (120). Pero el problema viene de su elevado coste. De tal manera,

que solo se justificaría su empleo en centros en que exista un amplio rango de aplicaciones (ganglio centinela, ROLL...).

Una de las posibles ventajas de esta técnica es la aplicación en pacientes con patología tiroidea, como ilustran Ferrer-Rebolleda et al. en dos pacientes, en los que se evita un falso positivo y un falso negativo, con la aplicación de esta técnica. Además, fue beneficiosa en la localización de patología paratiroidea múltiple y ectópica. Por otro lado, puede ser beneficiosa, aplicada junto a la ioPTHi, como criterio de curación mediante imagen intraoperatoria. Los autores insisten en que el tiempo global de la adquisición de las imágenes para localizar la patología paratiroidea fue inferior a 10 minutos, y que se puede aprovechar el tiempo de espera de la PTHi para obtener las imágenes de las piezas quirúrgicas (51).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los estudios habituales de localización preoperatoria son necesarios pero no suficientes para llevar a cabo una cirugía limitada con éxito. A éste podrían contribuir dos técnicas intraoperatorias, la detección mediante sonda gamma y la determinación de ioPTHi. Hallándose controvertida la aportación relativa de dichas técnicas, nuestra hipótesis es que ambos procedimientos son complementarios y no excluyentes.

Objetivos:

1. Evaluar la eficacia de la gammagrafía con 99mTc-sestamibi de doble fase en el diagnóstico de localización preoperatorio del hiperparatiroidismo primario.
2. Valorar la aportación de las pruebas de imagen morfológicas al estudio gammagráfico preoperatorio.
3. Establecer el grado de concordancia entre la gammagrafía con 99mTc-sestamibi preoperatorio y la sonda gammadetectora en la localización de la paratiroides patológica.
4. Valorar la capacidad de la sonda gammadetectora para diferenciar entre paratiroides normal y patológica, así como entre adenoma e hiperplasia.

5. Analizar las aportaciones de la sonda gammadetectora y las limitaciones de la misma, en la cirugía del hiperparatiroidismo primario, incluso en pacientes con patología tiroidea concomitante.
6. Investigar la posible correlación del contaje mediante sonda gammadetectora, el volumen del tejido glandular extirpado y el descenso de ioPTHi.
7. Determinar las aportaciones de la determinación de ioPTHi y los fallos de la misma en la intervención quirúrgica del hiperparatiroidismo primario.
8. Comparar la eficacia de la detección de la o las glándulas patológicas mediante la sonda gammadetectora con la de la determinación ioPTHi.
9. Valoración de los resultados a corto y largo plazo de la cirugía radioguiada del hiperparatiroidismo primario, apoyada por la ioPTHi.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL TRABAJO Y POBLACIÓN ESTUDIADA

Hemos realizado un estudio descriptivo, y observacional. La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva, mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes.

3.1.1. Inclusión de pacientes

De los 108 pacientes con diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo intervenidos con empleo de sonda intraoperatoria y/o medida intraoperatoria de PTHi, en el Hospital Universitario de Salamanca, desde febrero de 2002 hasta diciembre de 2008, hemos estudiado 94 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron:

- hiperparatiroidismo primario y
- empleo de sonda gammadetectora en la cirugía.

Así, se incluyeron:

- 5 pacientes sin PTHi intraoperatoria pero con sonda
- 89 pacientes con PTHi intraoperatoria y con sonda

Hemos excluido:

- 8 pacientes que padecían hiperparatiroidismo secundario
- 6 pacientes en cuya cirugía se empleó determinación de ioPTHi, pero no localización con sonda gammadetectora.

3.1.2. Distribución de los pacientes por sexo y edad.

La distribución por sexos era de 15 hombres (16%) y 79 mujeres (84%), con edades comprendidas entre los 20 y los 79 años de edad (edad media 57 +/- 13,3 años)

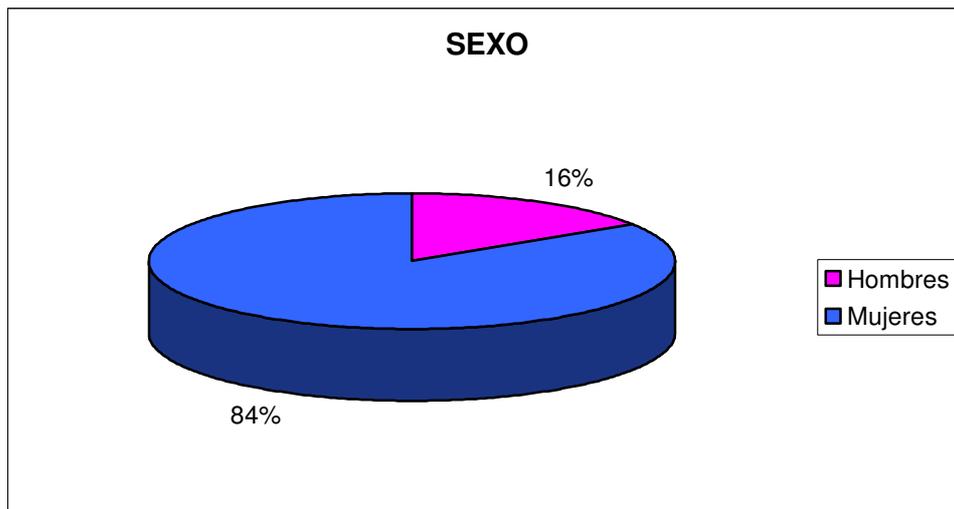


Gráfico 3.1. Distribución de los pacientes por sexo

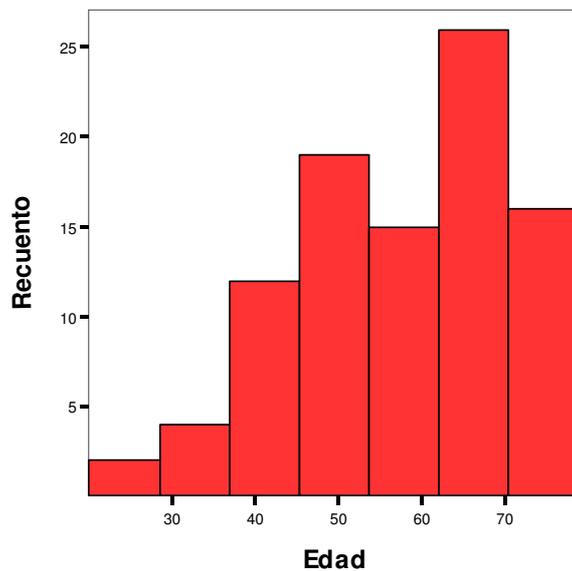
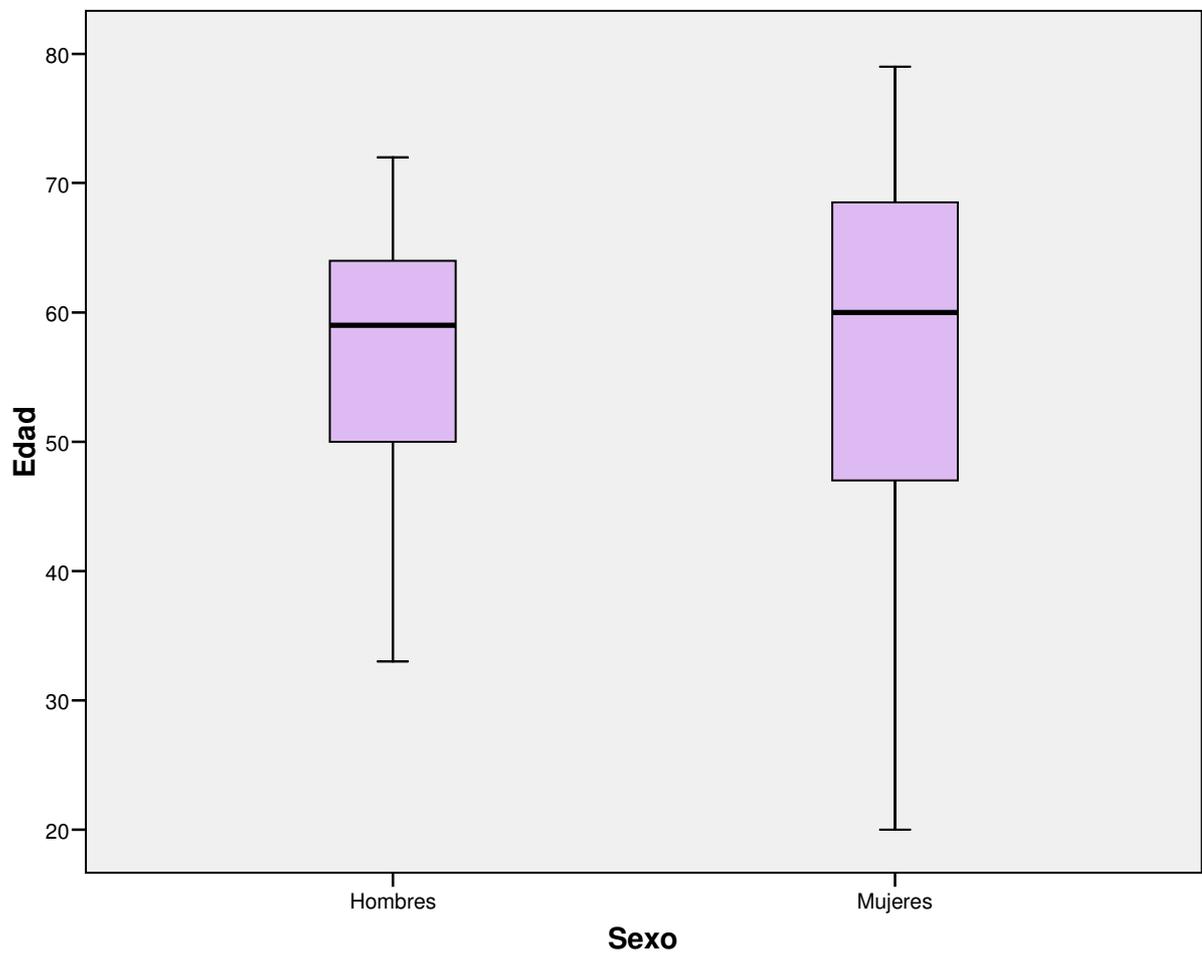


Gráfico 3.2. Distribución de los pacientes por edad.

Comparamos las edades entre el grupo de hombres y de mujeres, mediante el test de U de Man Whitney, sin encontrar diferencias significativas ($p= 0,502$).

Tabla 3.1. Comparación de las edades por sexos.

	Edad
U de Mann-Whitney	527,500
W de Wilcoxon	647,500
Z	-,671
Sig. asintót. (bilateral)	,502



Gráfica 3.3. Distribución de edad por sexos.

3.1.3. Sintomatología

La sintomatología más frecuente que presentaban los pacientes fue:

- síndrome renal en 34 pacientes,
- síndrome óseo en 15 pacientes,
- síndrome biliar en 15 pacientes,
- astenia en 9 pacientes, y
- otros tipos de síntomas (síndrome hipercalcémico, litiasis salivar, ulcus gástrico, abdominalgia, litiasis vesical, pancreatitis, poliuria, pérdida de peso).

En el momento del diagnóstico, 16 pacientes estaban asintomáticos.

3.1.4. Tipos de cirugía:

- **52** de los casos fueron programados para realizar una cirugía **selectiva**, de los cuales, cinco se ampliaron a cirugía unilateral y tres a bilateral.

Se programó cirugía selectiva en los casos en que se localizó inequívocamente paratiroides patológica única en una prueba de imagen, generalmente gammagrafía con 99mTcMIBI, o bien mediante dos pruebas de imagen concordantes en la localización.

- En **21** casos, se programó cirugía **unilateral**, ampliándola en 2 casos a cirugía bilateral.

Se programó cirugía unilateral en los siguientes casos:

- o 8 pacientes en que se había programado hemitiroidectomía del mismo lado (3, 14, 17, 21, 25, 36, 57, 64)
- o Un caso con falta de concordancia en la localización (superior/ Inferior) en las pruebas de imagen (4)

- Localización de adenoma doble superior e inferior en el mismo lado mediante pruebas de imagen preoperatorias (24, 76).
- Un caso en el que las pruebas de imagen especificaban el lado, pero no localización superior o inferior (32).
- En **17** casos, se programa cirugía cervical **bilateral** debido a:
 - 5 casos por tiroidectomía programada contralateral (7, 8, 22, 31, 79)
 - 9 casos por sospecha de hiperplasia (5, 27, 38, 46, 66, 74, 80, 87)
 - Un caso, por cáncer de tiroides concomitante con cáncer de paratiroides (82).
 - Un caso por discrepancia de lado entre pruebas de imagen (eco y gammagrafía) (86).
 - Un caso, retroesternal derecho, reintervenido por cicatriz queloidea (91).
 - Un caso sin imágenes de localización previas concluyentes (92).
- **4** casos con otro tipo de cirugía por localizaciones **ectópicas**:
 - Un caso, con intervención a nivel de glándula submaxilar izquierda (9), por localización de la paratiroides a este nivel,
 - tres casos de localizaciones mediastínicas, con esternotomía media (49, 70, 75).

3.1.5. Reintervenciones

Cuatro casos son **reintervenciones**, por adenomas ectópicos.

- Uno por localización ectópica, a nivel submaxilar, que no se había detectado en intervención previa (9).
- Otro de los casos, fue debido a localización ectópica cervical profunda (44). La reintervención fue selectiva.
- El tercero, por localización ectópica intratiroidea (66). La reintervención fue bilateral.
- El último, por localización ectópica retroesternal (91). La reintervención fue bilateral.

3.1.6. Glándulas Ectópicas

En 20 casos, se trata de glándulas ectópicas, en localizaciones:

- Submaxilar (9)
- Paraesofágica 3 (16, 36, 42)
- Retrotraqueal (37)
- Cervical profunda (44)
- Retroesofagico 3 (36, 65, 89, 95)
- Paratraqueal (67)
- Intratiroidea (66)
- Mediastínica 3 (49, 70, 75)
- Encrucijada cervicotorácica. Mediastino superior (30).
- Retroclavicular 2 (14, 39)
- Retroesternal 2 (82, 91)

3.1.7. Patología tiroidea asociada

En nuestra casuística, 38 pacientes presentaban patología tiroidea asociada:

- 29 pacientes con patología nodular tiroidea.
- 1 carcinoma papilar de tiroides.
- 2 lesiones quísticas.
- Tiroiditis crónica con hipotiroidismo.
- 3 Hipotiroidismo subclínico.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Bocio difuso.

Esta patología es de gran importancia en este estudio, debido a los falsos positivos que pueden ocasionar, tanto en la gammagrafía de paratiroides como en la detección con sonda intraoperatoria.

3.2. METODOLOGÍA ANALÍTICA

Se recogieron niveles de calcio plasmático total e iónico, obtenidos por método convencional en el Laboratorio Central del Hospital Universitario de Salamanca, en distintos momentos de la evolución de la enfermedad: Previo a la intervención quirúrgica, en el momento del alta, y aproximadamente a los 6 meses de la intervención quirúrgica. En los pacientes operados un año antes o más de la recogida de resultados, también se tomaron valores al año de la intervención, y en un tiempo variable, dependiendo del momento de la intervención quirúrgica y del seguimiento particular de cada paciente (de 2 a 6 años de seguimiento).

Así mismo, se obtuvieron niveles plasmáticos de paratohormona intacta (PTHi), medidos por análisis inmunoradiométrico (IRMA), en distintos momentos como el calcio. Por otro lado, se determinaron niveles plasmáticos de paratohormona intacta, cuantificados mediante quimioluminiscencia, en el acto operatorio (ioPTHi). Ambas determinaciones fueron efectuadas por el Servicio de Medicina Nuclear.

3.2.1. PTH intacta (IRMA)

Para la determinación por IRMA de PTH intacta se utilizó el kit comercializado por Scantibodies Laboratory (USA), que incluye un anticuerpo policlonal de cabra anti-fragmento 1-34 de PTH-N terminal, marcado con ^{125}I (actividad < 370 kBq), así como un segundo anticuerpo policlonal de cabra anti fragmento 39-84 de PTH-C terminal, fijado a la superficie de bolas de poliestireno, con sílice como desecante.

La toma de sangre se efectuó en tubos con EDTA, en cantidad suficiente para obtener por centrifugación, al menos, dos muestras de plasma de 0'4 ml. Dichas muestras fueron procesadas por el procedimiento inmunoradiométrico recomendado por el laboratorio, que incluye una incubación durante 18-24 horas, con agitación a 170 r.p.m., a temperatura ambiente.

Tabla 3.2. PTH intacta IRMA. Contenido de los tubos

	Actividad total	Bo	Calibradores	Controles	Muestras
Calibrador cero		0'2 ml			
Otros calibradores			0'2 ml		
Controles 1 y 2				0'2 ml	
Muestras					0'2 ml
Ac marcado	0'1 ml	0'1 ml	0'1 ml	0'1 ml	0'1 ml
Bola recubierta		1	1	1	1

Los parámetros de calidad que ofrece dicho procedimiento son:

- Sensibilidad: 1'23 pg/ml (para el total de PTH intacta a 2 desviaciones std sobre la media geométrica del calibrador cero)
- Recuperación: entre 98 y 111%
- Reproducibilidad intraensayo: Coeficiente de variación entre 3'17 y 4'83 %
- Reproducibilidad interensayo: Coeficiente de variación entre 3'61 y 6'75 %.
- Especificidad: Reacción cruzada de 0'007 % con Fragmento 1-34 de PTH y de 0% con otros fragmentos
- Paralelismo (para diluciones crecientes de 1:2, 1:4 y 1:8)

Tabla 3.3. PTH intacta. Test de paralelismo

Muestra (pg/ml)	Recuperación (%)
310'76	103- 104- 99
1165'90	101- 100- 97
1583'56	96- 106- 109
2052'41	103- 104- 115

3.2.2. PTHi intraoperatoria

3.2.2.1. Introducción

Una característica importante de la molécula de PTH intacta es su vida media biológica, de 3-4 minutos, ya que la hormona rápidamente se metaboliza, en hígado y riñón, en fragmentos C y N terminales (estos últimos son biológicamente activos, al igual que la hormona intacta). La vida media tan corta es fundamental para poder medir en el quirófano el descenso de los valores plasmáticos de PTH, tras la paratiroidectomía.

3.2.2.2. Protocolo para la obtención de muestras

La determinación de ioPTHi se realizó en quirófano, durante el periodo de inducción de la anestesia, antes de comenzar la intervención –determinación basal-, y a distintos tiempos después de la extirpación de la glándula patológica: a los 10 minutos, sistemáticamente, y, en los casos en que no se consideró suficiente el descenso de la PTHi, a los 10 minutos tras la siguiente o siguientes extirpación/es. La extracción se realizaba a nivel de una vena periférica en el dorso del pie del paciente. A priori, se consideró suficiente un descenso del 50% respecto del nivel basal, pero se tuvieron en cuenta descensos menores, si se aproximaban al prefijado, para su ulterior valoración. Asimismo se realizó, en todos los casos, una medida a las 24h.

3.2.2.3. Fundamentos del procedimiento analítico

El STAT-IO-iPTH de *Future Diagnostics* (Holanda) es un método inmunoenzimático de doble anticuerpo y detección por quimioluminiscencia, que utiliza dos anticuerpos policlonales purificados de cabra. Un anticuerpo anti-fragmento 39-84 de PTH-C terminal está unido a la superficie de los pocillos de la placa. El otro, anti-fragmento 1-34 de PTH-N terminal, marcado con isoluminol liofilizado en forma de aquosferas, se pone dentro de los pocillos. El isoluminol emite

luz cuando es tratado con peróxido de hidrógeno (ACV2) y una solución alcalina de hidróxido sódico (ACV1).

Así mismo, se introducen en los pocillos las muestras de los pacientes, los estándares y los controles, incubándose durante cinco minutos con agitación. Durante la incubación se forma un complejo antígeno-anticuerpo, eliminándose al final del proceso el anticuerpo marcado no ligado mediante lavado de la placa.

Una vez lavada la placa, se introduce en un lector que automáticamente inyecta los activadores ACV1 y ACV2 en los pocillos, iniciándose la reacción de quimio-luminiscencia por oxidación del isoluminol, que pasa a un estado de excitación. El subsiguiente retorno al estado basal da como resultado la emisión de luz, que es cuantificada durante tres segundos. Expresada en unidades de luz relativa (RLU), es directamente proporcional a la concentración de PTH intacta presente en la muestra. Situando los resultados en la curva estándar, se obtiene la concentración de muestras y controles.

3.2.2.4. Componentes del análisis

El STAT-IO-iPTH incluye placas de incubación con 48 pocillos, recubiertos de anticuerpo policlonal de cabra anti PTH-C terminal (39-84), así como un segundo anticuerpo policlonal de cabra anti PTH-N terminal (1-34), marcado con isoluminol liofilizado en forma de “acuosfera”, introducido en los pocillos.

3.2.2.5. Procedimiento del análisis

- Se tomaron muestras de 3 ml de sangre en un tubo con EDTA, transfiriéndose dos alícuotas de 1 ml a sendos tubos de micro-centrífuga.

- Tras centrifugar a 1.100 g durante 30 segundos, se dispusieron 100 μ L de cada muestra de plasma, estándar y control, por duplicado, en los pocillos de la placa, procediéndose a incubar a 22-25^o, con agitación, durante 5 minutos.

- Después de tres lavados se situaron las placas en el lector, inyectando 100 μ L de cada activador en los pocillos, y leyéndose durante 3 segundos.

- Con la lectura de los estándares se confecciona la curva estándar y, por referencia a ella, se calculó la concentración de muestras y controles, en pg/mL.

3.2.2.6. Control de calidad

Los parámetros de calidad que ofrece dicho procedimiento son los siguientes:

- Reproducibilidad intraensayo: El coeficiente de variación se situó entre 4'9 y 10'7%
- La reproducibilidad inter-ensayo: Coeficiente de variación entre 10 y 15'3%.
- Sensibilidad: 6 pg/mL (con un 95 % de seguridad).
- Recuperación: Entre 94 y 103%
- Especificidad: Superior al 99'45 % (para el fragmento 39-84)
- Se obtuvo mediante diluciones al 1:2, 1:4, 1:8:

**Tabla 3.4. PTH intraoperatoria.
Test de paralelismo**

Muestra pg/ mL	Recuperación
715'9	106-92-80 %
835'8	93-89-87 %
1039'9	104-92-80 %



Fig 3.4. Equipo portátil para la determinación de ioPThi.

3.3. GAMMAGRAFÍA CON 99mTc-MIBI

3.3.1. Protocolo

Se realizó gammagrafía con trazador único, 99mTc-Sestamibi, en 2 fases, en todos los pacientes. Realizándose imágenes planares a los 15 minutos y a las 2 horas, aproximadamente, después de la administración intravenosa (i.v.) del trazador. Se coloca al paciente en decúbito supino, con el cuello en hiperextensión, centrando la imagen en el cuello y tercio superior de tórax. El tiempo de adquisición por imagen fue de 600 segundos, con una matriz de 256 x 256

En caso de localización de paratiroides ectópica se realizó SPECT, con una matriz de 64 x 64, adquiriendo 120 imágenes, de 20 segundos cada una. A finales de 2007, comenzamos un nuevo protocolo de estudio gammagráfico, incluyendo de manera rutinaria SPECT precoz, inmediatamente después de la realización de la gammagrafía planar precoz. Este nuevo protocolo se aplica a 11 de los pacientes incluidos en este estudio. En estos casos, la matriz que tomamos es 128 x 128, adquiriendo 120 imágenes de 25 segundos por imagen.

Se utilizó una Gammacámara Philips, modelo Skylight, con dos detectores y colimadores de baja energía y alta resolución, conectada a una estación de trabajo Odyssey, de adquisición y procesado.

Se consideró normal aquel estudio con distribución homogénea del radiotrazador en el tiroides, en la fase precoz (10 min), y ausencia de captación en cuello y mediastino, en las imágenes tardías (2 horas).

Se consideró un estudio con patología paratiroidea, cuando se visualizaron una o más zonas con captación focal del radiofármaco en cuello o zona próxima a él, o bien en regiones más alejadas (localización ectópica), en las fases precoz y tardía, o bien un foco que evidencia clara patología paratiroidea en imágenes SPECT o en ambas imágenes (planar y SPECT en fase precoz) pero con lavado en fase tardía.

3.3.2. Radiofármaco

3.3.2.1. Nombre, composición y forma farmacéutica

CARDIOLITE[®]. Equipo reactivo para la preparación de Sestamibi de Tecnecio para uso diagnóstico, mediante la reconstitución y marcaje de un medicamento en forma de polvo con disolución inyectable de Pertecnetato de sodio marcado con 99mTc.

Cada Vial de Cardiolite contiene:

- Tetrakis (2-metoxi-isobutil-isonitrilo) tetrafluoroborato de Cu (I) 1,0 mg
- Cloruro de Sn (II) dihidrato 0'075 mg
- Hidrocloruro de cisteina monohidrato 1'0 mg

3.3.2.2. Posología, administración y propiedades farmacocinéticas

La dosis para imagen de paratiroides es de 370 a 740 MBq (10-20 mCi), administrada en inyección intravenosa

El sestamibi de Tc se distribuye rápidamente de la sangre a los tejidos, permaneciendo sólo en circulación un 8% de la dosis inyectada, a los 5 minutos de la inyección. Un 1'2 % de la dosis inyectada en reposo es captada por el miocardio.

La ruta metabólica principal para su aclaramiento es el sistema hepatobiliar, apareciendo la actividad intestinal una hora después de la inyección. Aproximadamente el 35% de la dosis inyectada es eliminada por vía fecal en 48 horas. Así mismo, un 27% de la dosis es eliminada por vía urinaria en 24 horas.

3.3.2.3. Dosimetría de la radiación.

La dosis efectiva, tras la administración en reposo, es de $8'5 \text{ E-}03 \text{ mSv/ MBq}$

Tabla 3.5. Dosis absorbida, en reposo, en adultos (mGy/ MBq)

Vesícula biliar	3'9 E-02
Riñón	3'6 E-02
Intestino grueso superior	2'7 E-02
Intestino grueso inferior	1'9 E-02
Intestino delgado	1'5 E-02
Glándulas salivares	1'4 E-02
Hígado	1'1 E-02
Vejiga	1'1 E-02
Otros órganos	< 1 E-02

3.3.2.4. Preparación del ^{99m}Tc -sestamibi

1º. Retirar el disco de plástico del vial del equipo reactivo de Cardiolite y frotar con alcohol la parte superior del cierre del vial para desinfectar la superficie.

2º. Introducir el vial en una pantalla blindada, que debe ser etiquetada con la fecha, hora de preparación, volumen y actividad.

3º. Utilizando una jeringa estéril protegida, tomar asépticamente de 1 a 3 ml de disolución inyectable de ^{99m}Tc -Pertecnetato sódico, estéril, libre de aditivos y pirógenos, con una actividad máxima de $11'1 \text{ GBq}$ (300 mCi).

4º. Añadir asépticamente dicha disolución al vial de Cardiolite y, sin retirar la aguja, extraer un volumen igual del espacio de cabecera, para mantener la presión dentro del vial.

5º. Agitar vigorosamente, mediante 5-10 movimientos rápidos, de arriba abajo.

6º. Retirar el vial de la pantalla e introducirlo boca arriba en un blindaje apropiado, contenido en un baño María en ebullición, durante 10 minutos (debe procurarse que el tapón esté por encima del nivel del agua).

7º. Extraer del baño el vial y, debidamente protegido, dejarlo enfriar durante 15 minutos.

8º. Después de comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración, extraer asépticamente, mediante una jeringa estéril protegida, el volumen pertinente para utilizar dentro de las diez horas siguientes a la preparación.

3.3.2.5. Control de calidad

Existen diversos procedimientos para el control de calidad. Un procedimiento sencillo y fiable es el siguiente:

- 1º. En un tubo de ensayo de cristal de 10 ml, dispensar 3 ml de acetato de etilo y 3 ml de ClNa al 0'9%.
- 2º. Añadir 0'1 ml de radiofármaco.
- 3º. Agitar durante 1 min. y dejar reposar hasta la aparición de 2 fases: la fase superior lipofílica (acetato de etilo) y la inferior hidrofílica (ClNa)
- 4º. Con la ayuda de una pipeta tipo Pasteur, separar las dos fases.
- 5º. Medir la actividad de las dos fases, acuosa y lipofílica, con la ayuda de un activímetro (calibrador de dosis).
- 6º. La pureza radioquímica se obtiene dividiendo la actividad de la fase lipofílica por la suma de ambas fases y multiplicando por 100 (para expresarla como %).
- 7º. La pureza debe ser superior al 89 %. Si no, debe rechazarse la preparación.

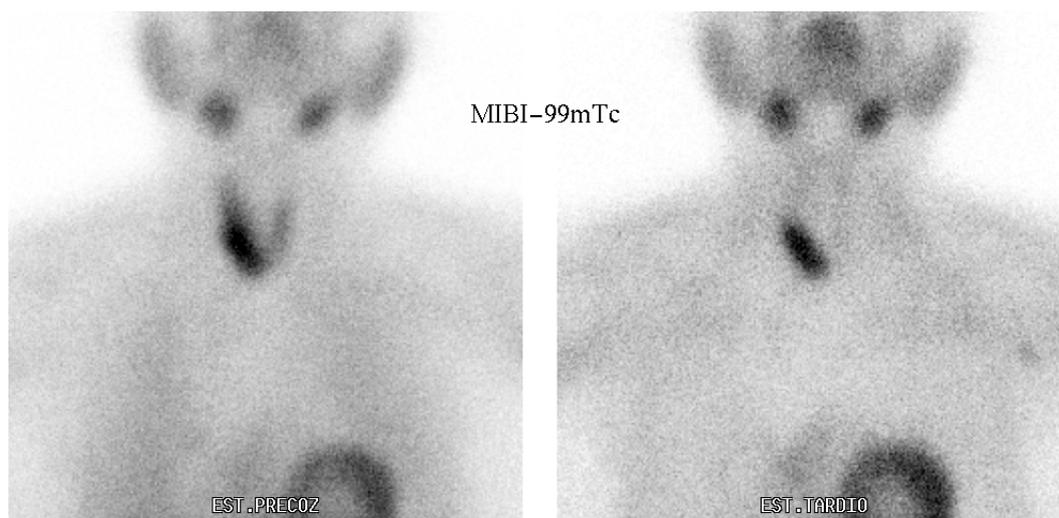


Fig 3.5. Gammagrafía planar de doble fase con 99mTc-MIBI. Adenoma de paratiroides Inferior derecho (Caso 76).

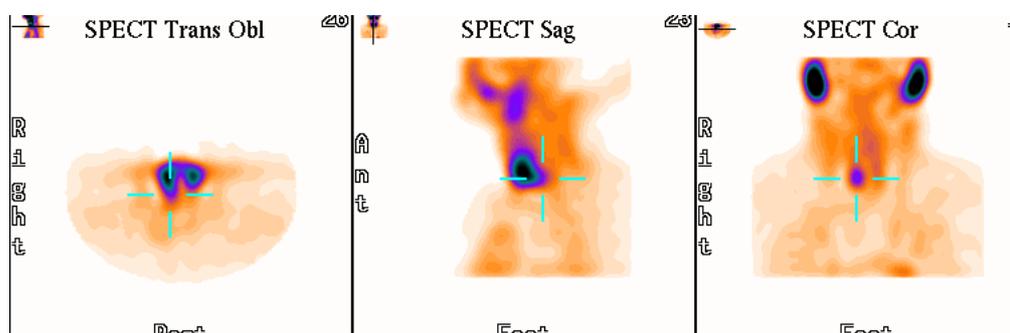
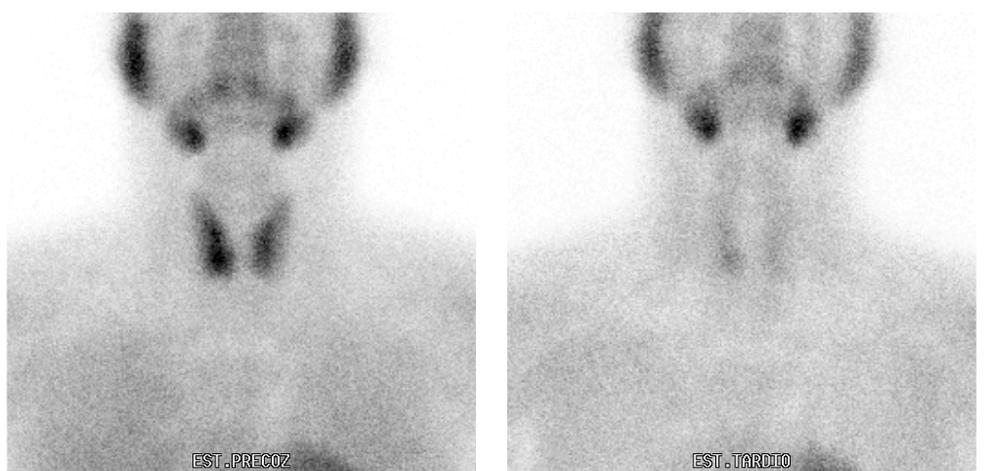


Fig 3.6. Imagen superior: Gammagrafía planar de doble fase. Imagen inferior: SPECT precoz. Adenoma de paratiroides inferior derecho. (Caso 83)

3.4. SONDA GAMMADETECTORA

3.4.1. Descripción General

El ***Europrobe*** es un sistema diseñado para localizar zonas de alta captación de radionucleidos. El equipo está compuesto por un módulo de procesamiento y presentación de datos (tabla 3.14), un cargador de baterías y una sonda de detección (tabla 3.15), acorde a la sensibilidad y el rango de energía de interés (CdTe ó CsI).

Tabla 3.6. Módulo de Procesamiento

Tensión de Operación	Baterías recargables de Pb-Ac de 6 V
Consumo	2 Watt máximo
Máxima tasa de conteo	2000 cps

Tabla 3.7. Sonda

Cristal semiconductor	CdTe ó CdZnTe octogonal de 5x5x3 mm
Rango de Energía	15 keV – 170 keV
Eficiencia para ^{99m} Tc	> 60%
Temperatura de Operación	+15 °C a +40 °C
Humedad Ambiente Máxima	< 80% a 40 °C
Tamaño de la sonda	Largo: 105 mm - Diámetro: 11 mm
Peso	120 g
Forma	Ligeramente curvada, colimador integrado

3.4.1.1. Fundamentos del procedimiento

Cuando un radionucleido se desintegra, el exceso de energía puede liberarse en forma de rayos γ (fotones). Dichos fotones son detectados por la sonda de medida y su energía, convertida en un impulso eléctrico. Las señales eléctricas son amplificadas dentro de la sonda y enviadas al módulo de procesamiento, donde son discriminadas, según su energía, y procesadas y, finalmente, los resultados son presentados en la pantalla. Además, puede configurarse una alarma audible para proveer al usuario una señal proporcional a la actividad detectada.

3.4.1.2. Características principales del sistema *Europrobe*

- Detectores de estado-sólido de pequeño tamaño y alta eficiencia, para operación a temperatura ambiente, con colimadores incorporados.
- Bajas tensiones de alimentación.
- Elevada figura de mérito (relación actividad de la muestra / cuentas de fondo)
- Pantalla de cristal líquido con contraste ajustable.
- Posibilidad de medida en forma de Cuentas o de Tasa
- Indicación digital y analógica simultánea con caracteres grandes, para permitir una lectura rápida y sencilla.
- Alarma audible proporcional a la tasa detectada (como frecuencia variable o *beeps*).
- Sondos intercambiables, acordes a los diferentes usos, con preamplificador incorporado
- Rangos de energía de medida predefinidos, para los nucleidos más comunes, o seleccionables, en forma manual, por el usuario.
- Autonomía de funcionamiento con baterías de 7 horas.

3.4.2. Operación

Para conectar una sonda de medida al módulo de procesamiento, tras asegurarse de que el instrumento se encuentre apagado, se inserta el conector en la entrada para sonda que se encuentra en el panel frontal del lado izquierdo.

3.4.2.1. Modos de Operación

Los posibles modos de operación son:

- Medida de *Cuentas (cts)*: Informa de la cantidad de señales eléctricas detectadas en un intervalo de tiempo dado.
- Medida de *Tasa (Ratometer)*: Informa de la frecuencia con la que son detectados los eventos (cuentas por segundo – cps).

Seleccionando el radionucleido a través del panel frontal, se ajustan automáticamente los parámetros adecuados de los componentes

El equipo cuenta con seis botones, a través de los cuales es posible configurarlo, para operar en cualquiera de sus modos de funcionamiento.

- **Botón *Test***

Cuando el equipo se encuentra funcionando en modo *Tasa*, este botón configura el valor de fondo de escala en 250, 500, 1000, 2000, 5000 y 10K (log). El cambio también afectará a la configuración de alarmas audibles. En modo de frecuencia variable, el tono más agudo se emite cuando la tasa alcanza el tope de la escala seleccionada. En modo de pulsos, se emite un *beep* cada 10, 20, 40, 80, 200 y 400 cuentas, respectivamente.

Si el equipo está trabajando en modo *Cuentas*, este botón se utiliza para iniciar la adquisición, cuya duración se fija a través de la función de selección de tiempo. Si el conteo supera las 65.000 cuentas, el sistema indicará “_ _ _ _”.

- **Botón *Reset***

Este botón selecciona uno de los tres modos de alarma audible disponibles:

1. Variación de Frecuencia: El tono del sonido es proporcional a la tasa de conteo.
2. Variación de Frecuencia con umbral: Es igual que el caso anterior, pero no se emite ningún sonido si la tasa se encuentra por debajo de un cierto umbral, previamente configurado.
3. *Beep*: se emite un pitido cada cierto número de cuentas.

- **Botón Setup**

A través de este botón, es posible seleccionar el nucleido de interés (es decir, la región de energía en la que se medirán los eventos). Si la sonda es del tipo de CdTe, las alternativas son:

1. ^{99m}Tc : ajusta la región de energía entre 110 keV y 170 keV.
2. *Tot*: ajusta la región de energía por encima de 110 keV.
3. *User*: permite ajustar la región en forma manual.

- **Botón Mode**

Cuando el equipo se encuentra funcionando en modo *Tasa*, este botón selecciona el tiempo promedio para el cálculo de la frecuencia de eventos (0.5s, 1s, 2s y 4s). Un tiempo corto permite tener una actualización rápida de la indicación en pantalla mientras que uno largo mejora la precisión del resultado.

Si el equipo está trabajando en modo *Cuentas*, el botón se utiliza para seleccionar la duración de la adquisición.

3.4.2.2. Indicadores en Pantalla

La pantalla del instrumento cuenta con varios indicadores que proporcionan información útil al usuario. Entre ellos, destacan:

- Indicador de Isótopo: Muestra el rango de energía según el isótopo seleccionado.
- Tiempo promedio: Indica el tiempo utilizado para cada una de las medidas.
- Indicador de batería: Indica el estado de carga de batería.
- Fondo de Escala: Indica el valor del máximo para la escala seleccionada.
- Indicador de Modo: Muestra el modo de funcionamiento activo a través de las unidades en las que se presenta la información (Cps: modo *Tasa* / Cts: modo *Cuentas*).

3.4.3. Estabilidad y Eficiencia

Es necesario verificar periódicamente la eficiencia, es decir, la respuesta del equipo frente a una fuente de calibración. Para ello, se debe disponer de una fuente radiactiva de 100 μCi de ^{57}Co y situarla a unos 13 cm de la sonda. Configurando el equipo en modo *Tasa* y promediando cada 4 segundos, se deberían obtener los siguientes resultados:

Tabla 3.8. Monitorización de la eficiencia

Tipo de Sonda	Isótopo	Lectura en la Pantalla
CdTe	Tot	90 – 120
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	18 – 30

3.4.4. Protocolo de medida

En primer lugar realizamos una medida del *background*, tomado en la línea media tiroidea para tener un valor de referencia de la radiactividad circundante.

Después obtenemos un mapeo con la sonda gammadetectora, una vez hecha la incisión (selectiva, unilateral o bilateral), en los cuatro cuadrantes o únicamente en la zona del supuesto adenoma, antes de la exéresis de la glándula patológica. A estas medidas las denominamos contaje in vivo. Consideramos tejido paratiroideo patológico aquel que presentaba un contaje por encima del *background*.

El contaje ex vivo se consigue midiendo con la sonda la paratiroides, una vez extirpada, fuera del campo operatorio, para asegurar su correcta extirpación.

Después de esta exéresis medimos el lecho postextirpación, que es el contaje que se obtiene en el campo operatorio, en el lugar donde se extirpó el adenoma.



Fig 3.7. Sondas intraoperatorias y módulo de procesamiento.

3.5. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Se realizó seguimiento analítico de los pacientes mediante las medidas de calcio total e iónico y PTHi recogidas en los momentos señalados anteriormente. En los casos en que los pacientes presentaban alguna alteración analítica que no fuera claramente diagnóstica para presencia o no de enfermedad, se revisó la historia clínica del paciente.

Dos pacientes intervenidos de paratiroides ectópica mediastínica remitidos desde otros centros, por lo que no poseemos seguimiento, fueron contactados telefónicamente.

Definimos como persistencia de la enfermedad la presencia de calcio total e iónico repetidamente elevados en los 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica. Acompañados o no de elevación de PTHi.

Definimos como recidiva de la enfermedad la elevación de los niveles de calcio y PTHi a partir de un año después de la intervención en más de una determinación seguida. En los casos en que únicamente se comienza a elevar la PTHi sin repercusión en calcio, se consulta la historia clínica del paciente, para la evaluación posterior de los parámetros habituales a lo largo de las sucesivas revisiones.

3.6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Utilizamos dos tipos de variables estadísticas: cuantitativas y cualitativas de dos o más categorías.

Las variables cualitativas son:

- La Anatomía patológica,
- El sexo,
- Los grupos de edad (< 60 años y > de 60 años),
- El resultado (positivo o negativo) de la gammagrafía, para cada glándula paratiroides.

Las variables cuantitativas son:

- La edad de los pacientes
- Los niveles de calcio plasmático total e iónico,
- Los niveles de PTH intacta inicial
- Los niveles de PTH intraoperatoria (medida ésta antes de comenzar la intervención -basal-, y a distintos tiempos después de la extirpación de la glándula patológica -10 min, medida posterior en alguno de los casos en que no desciende la PTHi a los 10 minutos, y 24h-) y el descenso de la PTH intraoperatoria (obtenido al dividir la diferencia entre PTH basal y PTH a los 10 minutos, por la PTH basal).

- Las dimensiones de las glándulas paratiroides extirpadas; a partir de ellas calculamos el volumen glandular, suponiendo que la glándula se ajusta a un elipsoide, de volumen: $4/3 \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c$. Siendo a, b y c los radios de las glándulas.
- El conteaje in vivo con la sonda. Obtenido antes de la exéresis de la glándula patológica. A partir de éste, hemos calculado una serie de índices, en primer lugar el índice paratiroides in vivo/ *background*, obtenido al dividir el conteaje con la sonda sobre la paratiroides (dentro del campo quirúrgico) entre el background (obtenido en línea media tiroidea). Y para calcular el punto de corte, para el cual este índice diferencia entre glándulas patológicas y no patológicas con una buena sensibilidad y especificidad, hemos confeccionado una curva ROC.
- El conteaje ex vivo, obtenido al medir con la sonda sobre la paratiroides extirpada, fuera del campo intraoperatorio. A partir de éste calculamos el índice ex vivo/ lecho, obtenido al dividir el conteaje que acabamos de mencionar por el lecho postextirpación (obtenido en el campo operatorio en el lugar donde se extirpó el adenoma).

Hemos calculado los principales parámetros de estadística descriptiva: media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo, percentiles (25, 50 y 75).

Al comparar entre sí variables cuantitativas, utilizamos las correlaciones de Pearson y Spearman. Al comparar variables cuantitativas con cualitativas dicotómicas, empleamos las pruebas no paramétrica de Wilcoxon y U de Mann-Whitney o la paramétrica T de Student, y cuando comparamos variables cuantitativas con cualitativas no dicotómicas el test de Kruskal Wallis. Finalmente, al comparar variables cualitativas entre sí, utilizamos el test de χ^2 . En estas pruebas consideramos un resultado estadísticamente significativo, cuando la "p" sea $< 0,05$.

Respecto a la gammagrafía con ^{99m}Tc MIBI, otras pruebas de imagen y la detección con sonda intraoperatoria, calculamos la sensibilidad y el valor predictivo positivo y, cuando se realizó cirugía bilateral y se pudieron visualizar las cuatro glándulas patológicas se calculó, la especificidad y el valor predictivo negativo.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS ANALITICOS PREVIOS

4.1.1. Calcemia

Recogimos datos, previos a la cirugía, referidos al calcio plasmático total e iónico, expresados en mg/dl, con un valor medio de $11,49 \pm 1,08$ (valores comprendidos entre 9,9 y 17,3 mg/dl), y $1,39 \pm 0,23$ (con un mínimo de 0,89 mg/dl y un máximo de 2,5 mg/dl), respectivamente. Se ha comprobado, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra, que la distribución experimental no se ajusta a una distribución normal ($Z= 1,367$; $p= 0,048$).

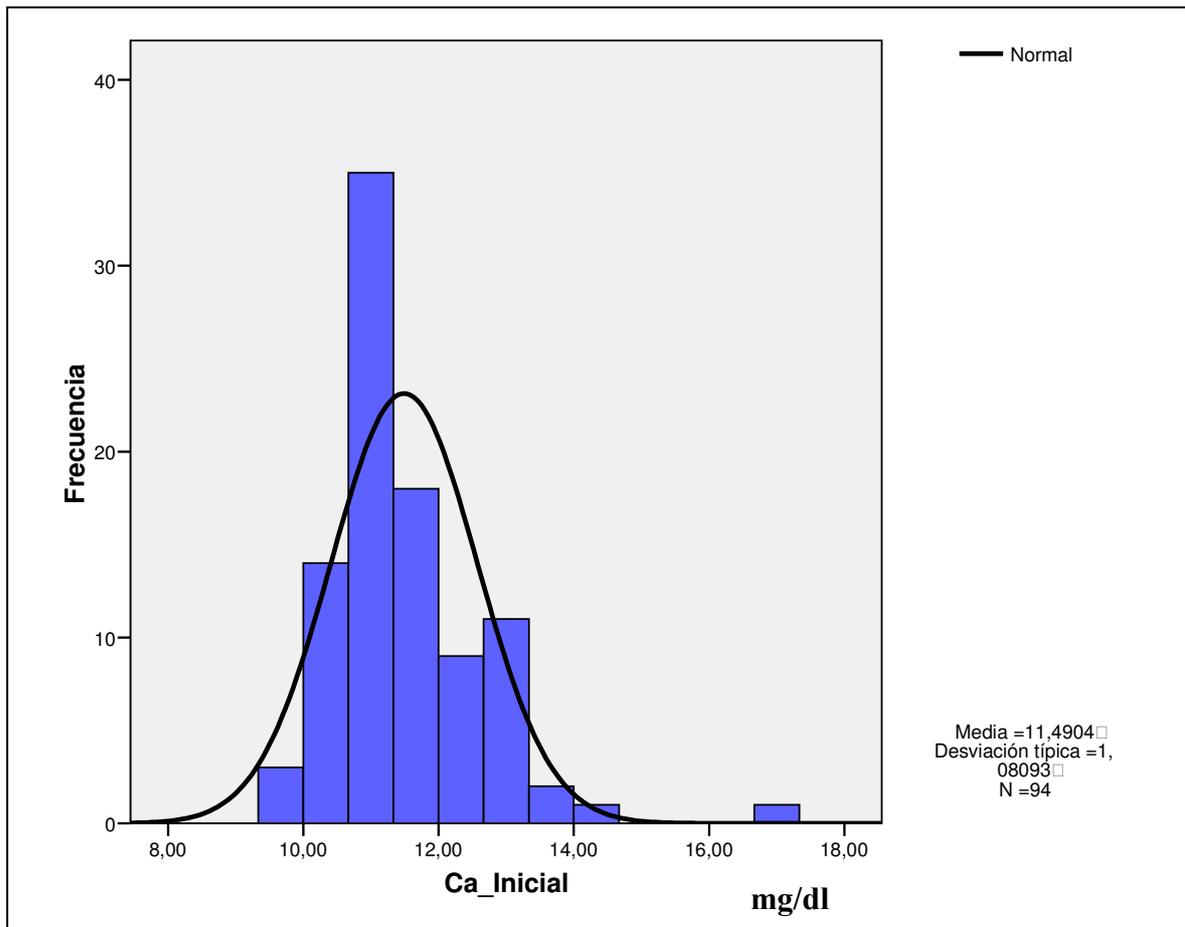


Gráfico 4.1. Histograma de Calcio plasmático total.

4.1.2. PTHi plasmática

Los valores medios de PTHi previos a la cirugía, obtenidos mediante IRMA en el laboratorio de Medicina Nuclear, fueron de 398,58 +/- 1355,24 pg/ml, con un mínimo de 26 pg/ml y un máximo de 12683 pg/ml. Su distribución no es normal ($Z=3,7$; $p=0,00$), siendo la mediana de 165 pg/ml.

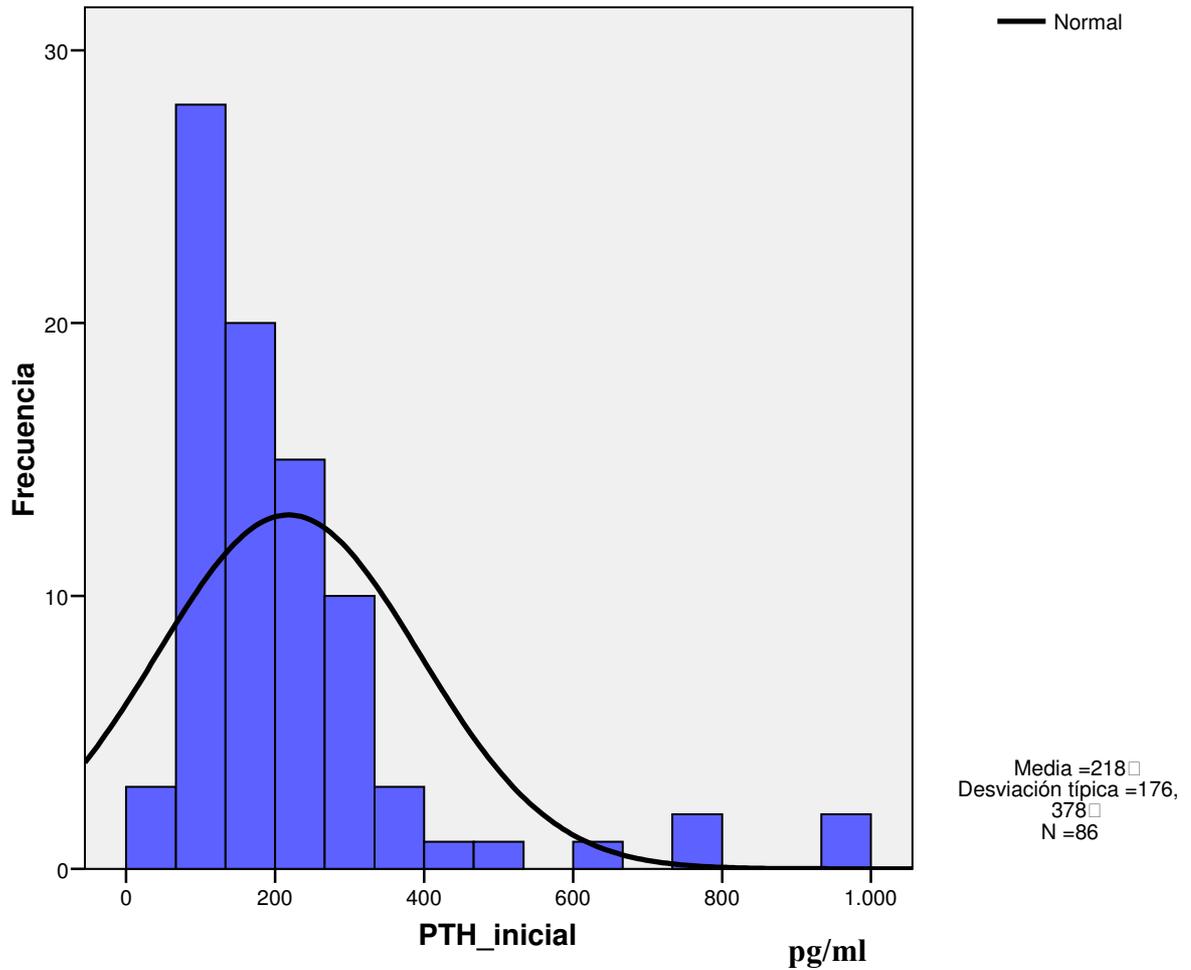
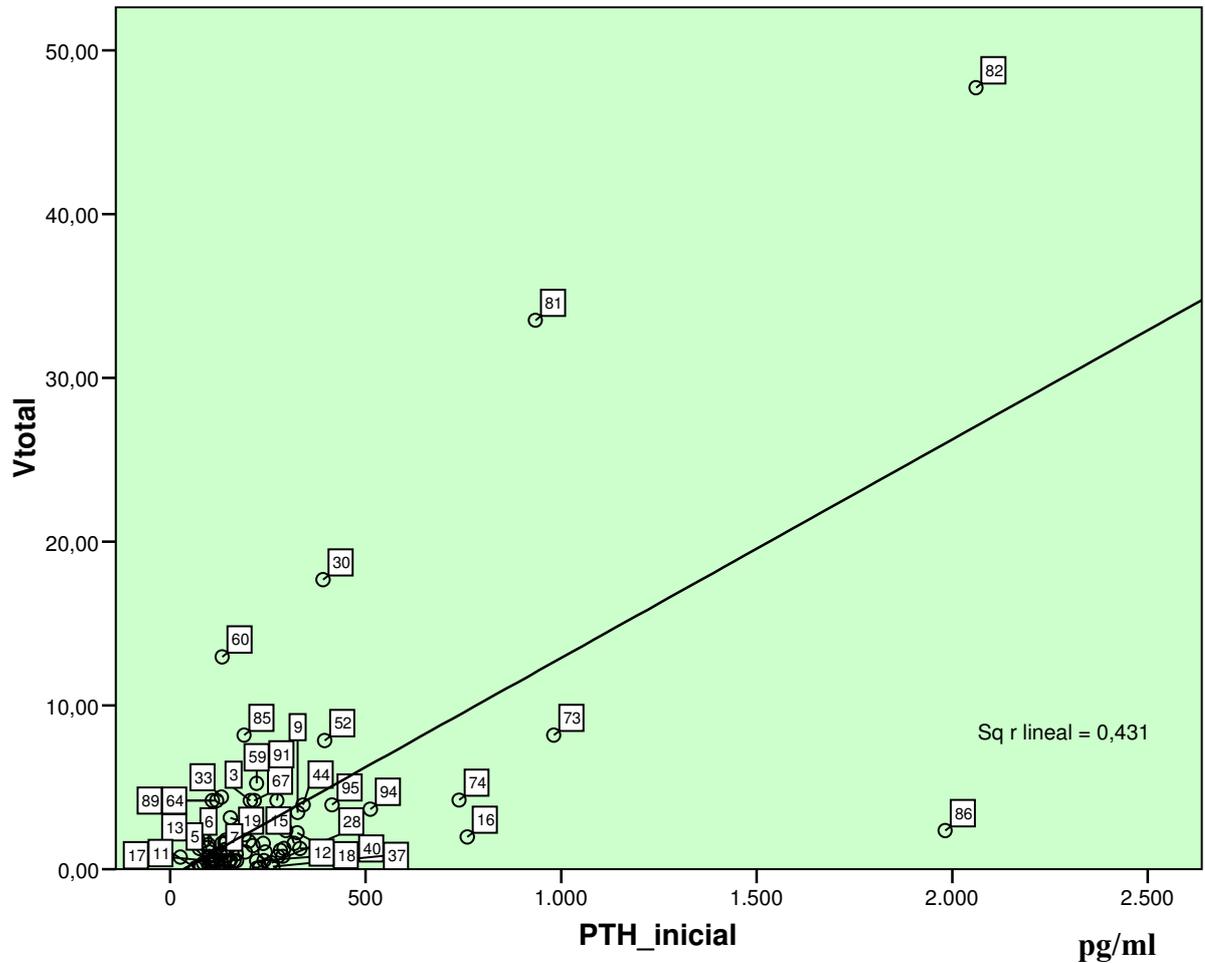


Gráfico 4.2. Histograma de PTHi prequirúrgica. Excluimos los valores superiores a 1000 pg/ml (casos 39, 82, 86)

4.1.2.1. PTHi prequirúrgica y volumen glandular

Existe una correlación lineal estadísticamente significativa entre las variables Volumen y PTHi prequirúrgica. Presentan un coeficiente de correlación de Pearson de 0,656 ($p= 0,00$) y una Rho de Spearman de 0,469 ($p= 0,00$).



Gráfica 4.3. Correlación lineal entre los valores de PTHi prequirúrgica y el volumen glandular total.

Los casos 81 y 82 son carcinomas y el caso 86 se trata de una paciente que inicia el cuadro clínico con una pancreatitis, con valores muy elevados de calcio y PTHi, y con un volumen glandular en la media. Hemos confeccionado una gráfica suprimiendo estos valores.

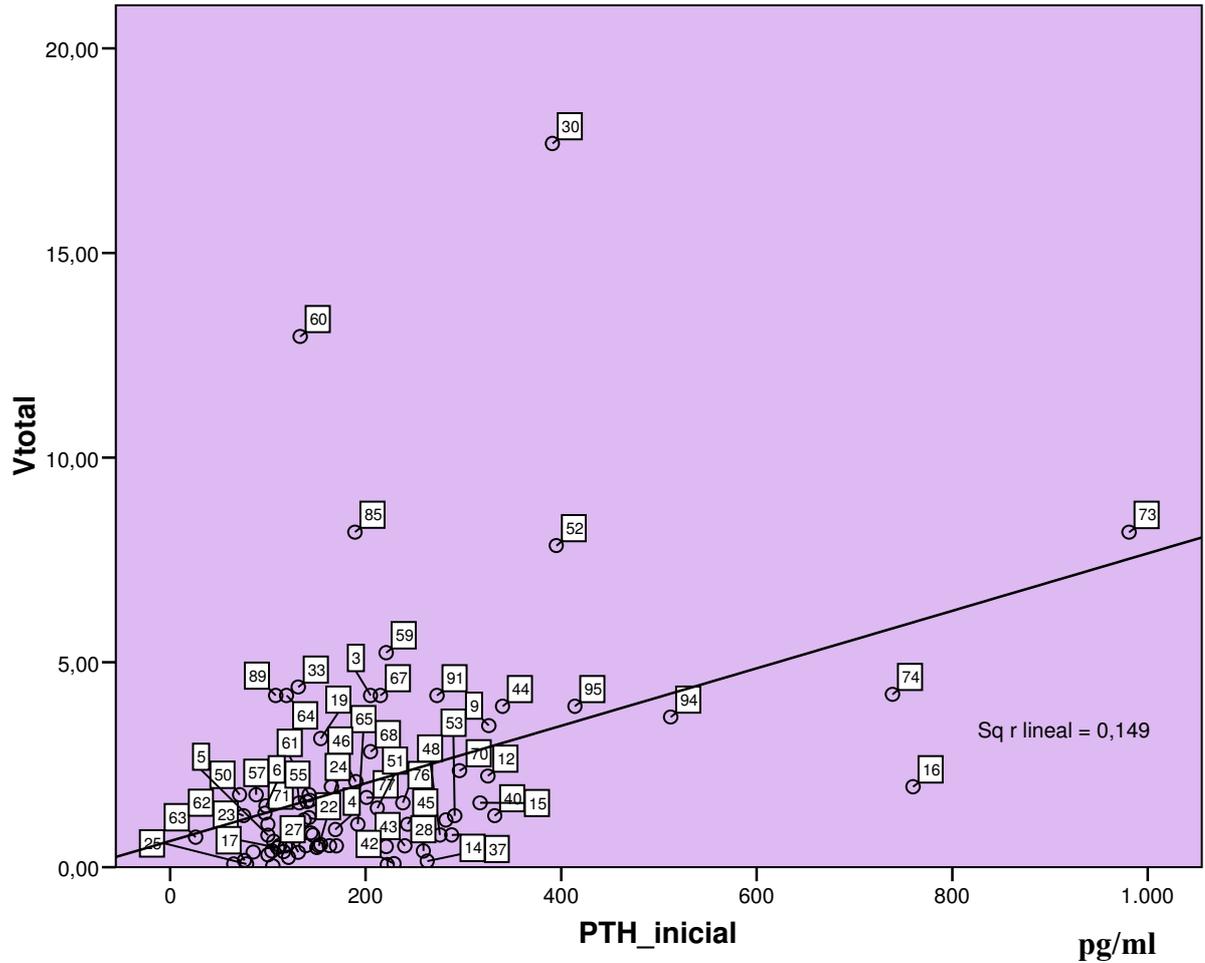
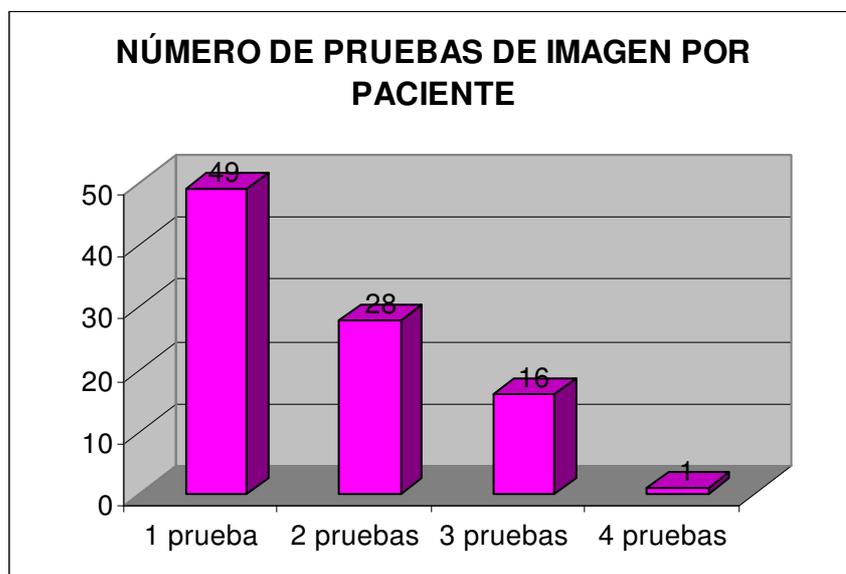


Grafico 4.4. Correlación lineal entre los valores de PTHi prequirúrgica y el volumen glandular total (excluyendo los casos 81, 82, y 86).

4.2. PRUEBAS DE IMAGEN

En todos los pacientes se practicó gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI, y en 45 pacientes se realizaron, además, otras pruebas. Así pues, en 49 pacientes se efectuó una prueba de imagen (gammagrafía) previa a la intervención, en 28 pacientes se realizaron 2 pruebas (gammagrafía + otra prueba), en 16 pacientes 3 pruebas (gammagrafía + otras 2 pruebas) y en 1 caso se realizaron 4 pruebas de imagen (gammagrafía, Eco, TAC y RMN) (Gráfica 4.5).



Gráfica 4.5. Número de pruebas de imagen realizadas en cada paciente

4.2.1. Gammagrafía con 99mTc-MIBI:

En el gráfico (4.6), presentamos esquemáticamente la localización gammagráfica de las glándulas patológicas, en cada caso de hiperparatiroidismo primario incluido en el estudio, excepto dos de ellos en los que resultó negativa la gammagrafía (38, 43).

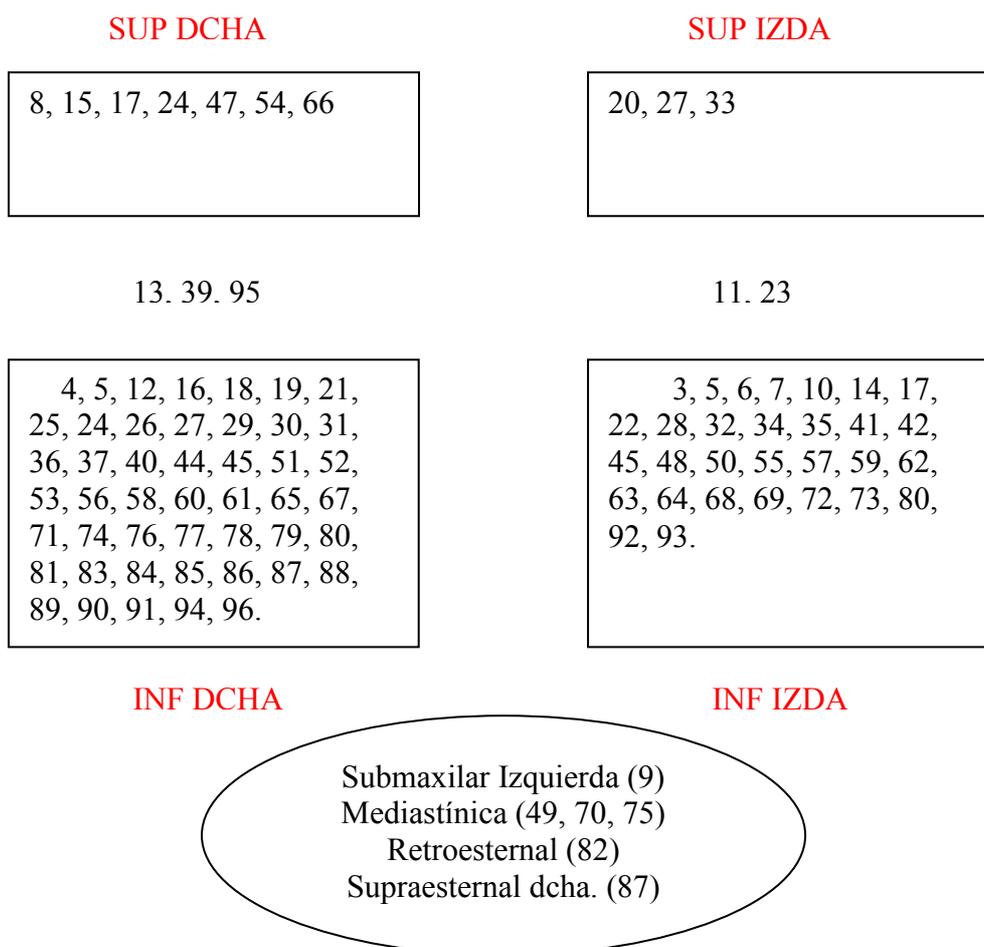


Gráfico 4.6. Localización gammagráfica de las glándulas patológicas.

En total, 7 glándulas en localización superior derecha, 3 en superior izquierda, 47 en inferior derecha, 30 en inferior izquierda y 6 en localización ectópica (en otras 5 glándulas sólo se precisó el lado, pero no la localización superior/ inferior)

4.2.2. Correlación de la gammagrafía 99mTc-MIBI con otras pruebas de imagen:

Además de la gammagrafía, en 24 pacientes se realizó TAC, en 30 pacientes ecografía y en 9 pacientes RMN. En las siguientes tablas (4.1, 4.2, 4.3) exponemos la localización de las glándulas paratiroides patológicas según la gammagrafía y la TAC, la gammagrafía y la Eco y la gammagrafía y la RMN. En la última columna de las tablas se expresa la concordancia entre los resultados de ambas pruebas.

Tabla 4.1. Correlación entre los resultados de la gammagrafía y el TAC

Caso	Gammagrafía (G)	TAC	Correlación G/TAC
8	Sup D	I	No
10	Inf I	Inf I	Sí
11	I	Inf I	S/N
17	Inf I	Inf I	Sí
	Sup D	Supraaórtica	No
		Mediastino	No
18	Inf D	Inf D	Sí
19	Inf D	Inf D	Sí
25	Inf D	N	No
31	Inf D	N	No
35	Inf I	N	No
39	D	N	No
42	Inf I	N	No
43	N	Inf D	No
46	Inf I	Inf I	Sí
	Inf D	Inf D	Sí
48	Inf I	I	S/N
55	Inf I	Inf I	Sí
62	Inf I	N	No
70	Mediastino	N	No
73	Inf I	Inf I	Si
74	Inf D	Inf D	Si
		Inf I	No
75	Mediastino	Mediastino	Si
80	Inf D	Inf D	Si
	Inf I	Inf D	No
82	Mediastino	Mediastino	Si
91	Inf D	N	No
92	Inf I	N	No
			Sí= 12 No= 15 Si/No= 2

(Concordancia expresada como Si, No y S/N. En este último caso, concuerda el lóbulo en el que se encuentra el hallazgo, aunque no el polo exacto; Inf D= inferior derecha, Inf I= inferior izquierda, Sup D= superior derecha, Sup I= superior izquierda, I= izquierda, D= derecha, N= Normal/ Negativa)

Tabla 4.2. Correlación entre los resultados de la gammagrafía y la ecografía

Caso	Gammagrafía	Ecografía	Correlación G/ Eco
4	Inf D	Sup D	S/N
8	Sup D	N	No
11	I	N	No
17	Inf I	Inf I	Sí
	Sup D	Inf D	S/N
19	Inf D	Inf D	Sí
28	Inf I	N	No
35	Inf I	N	No
36	Inf D	D	S/N
39	D	N	No
44	Inf D	N	No
46	Inf I	N	No
	Inf D	N	No
63	Inf I	Inf I	Si
64	Inf I	N	No
73	Inf I	Inf I	Si
74	Inf D	Inf D	Si
		Inf I	No
75	Mediastino	Mediastino?	Si?
76	Inf D	Inf D	Si
		Sup D (Intratiroidea)	No
79	Inf D	N	No
80	Inf D	Inf D?	Si?
	Inf I	Inf I?	Si?
82	Retroesternal	Retroesternal?	Si?
84	Inf D	Inf D	Si
86	Inf D	Inf I	No
87	Inf D	Inf D	Si
	Supraesternal D	Supraesternal D	Si
89	Inf D	N	No
90	Inf D	Inf D	Si
91	Inf D	N	No
92	Inf I	Sup I	S/N
93	Inf I	N	No
94	Inf D	Inf D	Si
95	Inf D	Inf D	Si
Total			Si= 16 No= 16 S/N= 4

Tabla 4.3. Correlación entre los resultados de la gammagrafía y la RMN

Caso	Gammagrafía	RMN	Correlación G/ RMN
28	Inf I	Inf I	Sí
30	Inf D	Mediastino Sup	Si
38	N	Inf I	No
49	Mediastino	N	No
65	Inf D	Paraesofágica D?	Si?
83	Inf D?	Inf D?	Si
89	Inf D	N	No
91	Infratiroidea D	Supraesternal D	Si
95	D	D	Si
Total			Si= 6 No= 3

Los casos en que aparece un signo de interrogación (?), son aquellos en los que en el informe se señala la existencia de patología paratiroidea dudosa en esa localización o bien se describe la existencia de nodularidad en pruebas morfológicas, pero sin definir si se trata de paratiroides, nódulos tiroideos, adenopatías, etc...

Evaluando la concordancia entre el TAC y la gammagrafía, de las 29 localizaciones de glándulas patológicas que mostraron las dos exploraciones, los estudios fueron concordantes en 12 de ellas, no lo fueron en 15 y en 2 coincidieron en el lóbulo, pero no en el polo exacto.

En el caso de la ecografía y la gammagrafía, de las 36 localizaciones de glándulas patológicas, 16 son concordantes en las dos exploraciones, 16 no son concordantes y 4 coinciden en el lóbulo, pero no en la localización exacta.

Por último, respecto a la RMN y la gammagrafía, de los 9 pacientes, hay coincidencia en 6 y discordancia en 3.

4.2.3. Diagnostico preoperatorio por técnicas de imagen

Teniendo en cuenta el resultado de las diferentes pruebas de imagen, previas a la cirugía, realizadas en los pacientes, hemos distribuido a éstos en los siguientes grupos:

- Una única glándula patológica, es decir, aumentada de tamaño en una prueba de imagen morfológica (RMN, ECO, o TAC) o un depósito del trazador en la imagen tardía de la gammagrafía con 99mTc- MIBI (en cuello o mediastino), que sugiera ser paratiroideo: Adenoma

- Más de una glándula patológica: Enfermedad multiglandular, pudiéndose encontrar enfermedad de dos glándulas (adenoma doble) o bien de tres o más glándulas (hiperplasia).
- Una imagen sugerente de carcinoma (por infiltración de estructuras vecinas...)
- No se visualiza imagen que sugiera paratiroides patológica.

Estos hallazgos pueden haberse encontrado en una única prueba de imagen o en más de una, coincidiendo en este último caso la misma glándula alterada en varias pruebas o bien encontrándose diversas glándulas alteradas en distintas pruebas de imagen.

Así, según los resultados de las pruebas, encontramos 81 adenomas, 13 multiglandulares (12 adenomas dobles y una hiperplasia) y un carcinoma.

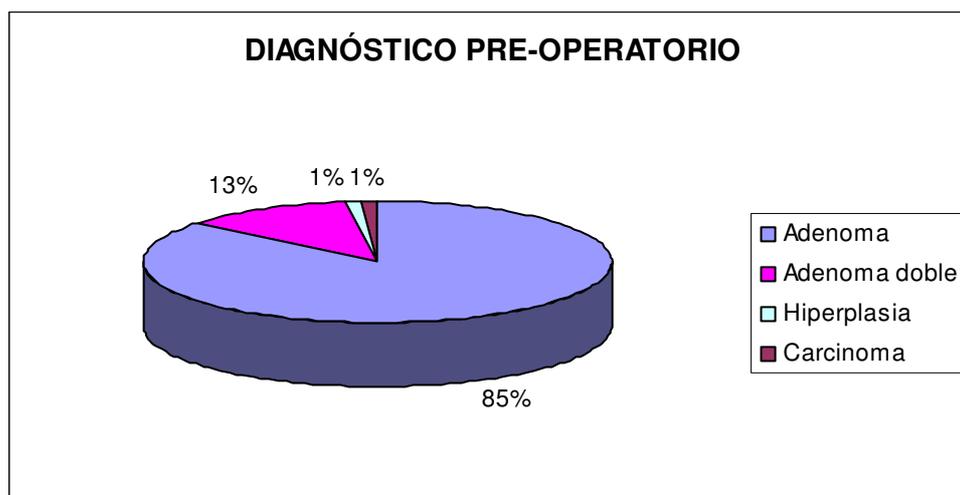
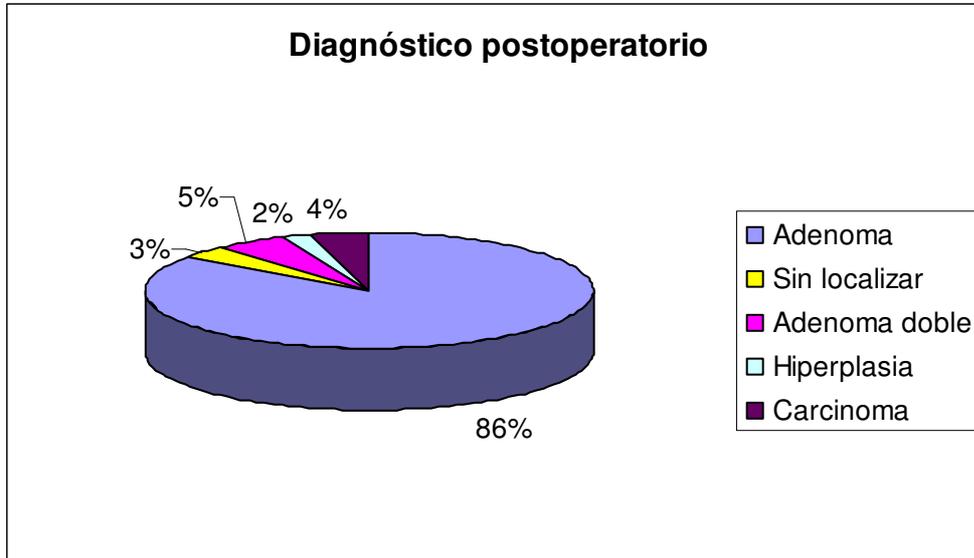


Gráfico 4.7. Clasificación inicial de la patología según las pruebas de imagen

4.2.4. Diagnóstico Postoperatorio

Después de la intervención quirúrgica, se recogieron los resultados de la anatomía patológica, contabilizando el número de glándulas que fueron informadas como patológicas. Se establece el diagnóstico de adenoma, adenoma doble, o hiperplasia (si se encontraron 3 o más glándulas paratiroides patológicas).

Resultaron 80 adenomas, 7 enfermedades multiglandulares (5 adenomas dobles y 2 hiperplasias), 4 carcinomas. En 3 casos, las glándulas patológicas no se encontraron.



Gráfica 4.8. Clasificación de la patología después de la cirugía.

4.2.5. Evaluación postoperatoria de las pruebas de imagen

En la siguiente tabla () exponemos, por pacientes:

- En la segunda columna, el diagnóstico inicial dado por las pruebas de imagen: adenoma, enfermedad multiglandular (entre paréntesis el número de glándulas patológicas), carcinoma.
- En la tercera, las pruebas de imagen realizadas. En el caso de enfermedad multiglandular detrás de cada prueba el número de glándulas patológicas observadas por esa prueba.
- En la cuarta, el diagnóstico definitivo obtenido tras la cirugía: adenoma, enfermedad multiglandular, carcinoma, glándula patológica no encontrada.
- En la quinta columna, qué prueba de imagen acertó en la localización de todas o alguna de las glándulas patológicas. Detrás el número de glándulas en que acertó.

- En la sexta columna, la prueba de imagen que había fallado en el mismo. Detrás el número de glándulas en que falló (que dio como patológicas y no lo eran o viceversa).
- En la última columna, comentarios sobre la localización de las glándulas.

Tabla 4.4 Diagnóstico preoperatorio mediante pruebas de imagen, diagnóstico postoperatorio, y exactitud de las pruebas diagnósticas (Ad= adenoma, Ca= carcinoma, Mg= enfermedad multiglandular)

Ca so	PRE. I.Q.	P. IMAGEN	POST. I.Q.	P. correcta	P. errónea	Comentario (localización)
3	Ad	Gam	Ad	Gam		
4	Mg (2)	Gam 1/ Eco 1	Ad	Gam	Eco	Eco falla localización
5	Mg (2)	Gam	Mg (2)	Gam		
6	Ad	Gam	Ad	Gam		
7	Ad	Gam	Ad	Gam		
8	Mg (2)	Gam 1/ TC 1/ Eco N	No se encontró			
9	Ad	Gam	Ad	Gam		
10	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam/ TC		
11	Ad	Gam/ TC/ Eco	Ad	Gam/ TC	Eco N	
12	Ad	Gam	Ad	Gam		
13	Ad	Gam	Ad	Gam		
14	Ad	Gam	Ad	Gam		
15	Ad	Gam	Ad	Gam		
16	Ad	Gam	Ad	Gam		
17	Mg (3)	Gam 2 TC 3 Eco 2	Ad	Gam 1 TC 1 Eco 1	Gam 1 TC 2 Eco 1	
18	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam/ TC		
19	Ad	Gam/ TC/ Eco	Ad	Gam/ TC/ Eco		
20	Ad	Gam	Ad	Gam		
21	Ad	Gam	Ad	Gam		
22	Ad	Gam	Ad	Gam		
23	Ad	Gam	Ad	Gam		
24	Mg (2)	Gam	Ad	Gam 1	Gam 1	
25	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam	TC N	
26	Ad	Gam	Ad	Gam		
27	Mg (2)	Gam 2	Ad	Gam 1	Gam 1	
28	Ad	Gam/ Eco/ RMN	Ad	Gam/ RMN	Eco N	
29	Ad	Gam	Ad	Gam		
30	Ad	Gam/ RMN	Ad	Gam/ RMN		
31	Ad	Gam/ TC	No se encontró	No se encontró	TC N	
32	Ad	Gam	Ad	Gam		

33	Ad	Gam	Ad	Gam		
34	Ad	Gam	Ad	Gam		
35	Ad	Gam/ TC/ Eco	Ad	Gam	TC N Eco N	
36	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam/ Eco		
37	Ad	Gam	Ad	Gam		
38	Ad	Gam/ RMN	Ad	RMN	Gam N	
39	Ad	Gam/ TC/ ECO	Ad	Gam	TAC N ECO N	
40	Ad	Gam	Ad	Gam		
41	Ad	Gam	Ad	Gam		
42	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam	TC N	
43	Ad	Gam/ TC	Ad	TC	Gam N	
44	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam	Eco N	
45	Ad	Gam	Ad	Gam		
46	Mg (2)	Gam 2/ TC 2 Eco	Mg 2	Gam / TC	Eco N	
47	Ad	Gam	Ad	Gam		
48	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam/ TC		
49	Ad	Gam/ RMN	Ad	Gam	RMN N	
50	Ad	Gam	Ad	Gam		
51	Ad	Gam	Ad	Gam		
52	Ad	Gam	Ad	Gam		
53	Ad	Gam	Ad	Gam		
54	Ad	Gam	Ad	Gam		
55	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam/ TC		
56	Ad	Gam	Ad	Gam		
57	Ad	Gam	Ad	Gam		
58	Ad	Gam	Ad	Gam		
59	Ad	Gam	Ad	Gam		
60	Ad	Gam	Ad	Gam		
61	Ad	Gam	Ad	Gam		
62	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam	TC N	
63	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam/ Eco		Fallo localización exacta sup/ inf
64	Ad	Gam /Eco	Ad	Gam	Eco N	
65	Ad	Gam/ RMN	Ad	Gam/ RMN		
66	Ad	Gam	Ad	Gam		Intratiroidea
67	Ad	Gam	Ad	Gam		
68	Ad	Gam	Ad	Gam		
69	Ad	Gam	Ca	Gam		
70	Ad	Gam/ TC	Ad	Gam	TC N	
71	Ad	Gam	Ad	Gam		
72	Ad	Gam	No se encontró			
73	Ad	Gam/ Eco/ Tc	Ad	Gam/ Eco/ TC		
74	Mg (2)	Gam 1	Mg (3)	Gam 1	Gam 2	

		Eco 2 TC 2		Eco 2 TC 2	Eco 1 TC 1	
75	Ad	Gam/ Eco/ TC	Ad	Gam/ Eco/ TC		
76	Mg (2)	Gam 1/ Eco 2	Ad	Gam/ Eco 1	Eco 1	
77	Ad	Gam	Ad	Gam		
78	Ad	Gam	Ad	Gam		
79	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam	Eco N	
80	Mg (2)	Gam 2 Eco 2 TC 2	Mg (2)	Gam 2 Eco 2 TC 1	TC 1	
81	Ad	Gam	Ca	Gam		
82	Ca	Gam/ Eco/ TC	Ca	Gam/ Eco/ TC		
83	Ad	Gam/ RMN	Ad	Gam/ RMN		
84	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam/ Eco		
85	Ad	Gam	Ad	Gam		
86	Mg (2)	Gam 1 Eco 1	Ad	Gam 1	Eco 1	Eco falla localización
87	Mg (2)	Gam 2 Eco 2	Mg (3)	Gam 2 Eco 2	Gam 1 Eco 1	No vieron 1 patológ. sup D
88	Ad	Gam	Ad	Gam		
89	Ad	Gam/ Eco/ RMN	Ca	Gam	Eco N RMN N	
90	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam/Eco		
91	Ad	Gam/ Eco/ TC/ RMN	Ad	Gam/RMN	Eco N TC N	
92	Mg (2)	Gam 1 Eco 1 TC	Mg(2)	Gam 1	Gam 1 Eco 1 TC N	Eco falla localización.
93	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam	Eco N	
94	Ad	Gam/ Eco	Ad	Gam/ Eco		
95	Ad	Gam/ Eco/ RMN	Ad	Gam/ Eco/ RMN		
96	Ad	Gam	Mg (2)	Gam1	Gam1	

4.2.6. Eficacia diagnóstica de la Gammagrafía con 99mTc-MIBI

Para valorar sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, dichos parámetros han sido calculados por glándulas (no por pacientes).

- Resultado verdadero positivo (VP) es aquél en el que coincide la localización descrita por las pruebas de imagen y la encontrada por el cirujano (teniendo en cuenta no sólo el lado, sino el polo).

- Resultado verdadero negativo (VN), aquél en el que ni las pruebas de imagen ni la cirugía han encontrado glándula patológica.
- Resultado falso positivo (FP), aquél en el que las pruebas de imagen han dado una localización y en la cirugía no se encuentra nada en esa zona.
- Resultado falso negativo (FN), aquél en el que la cirugía encuentra glándula patológica en una determinada localización y las pruebas de imagen no encuentran en ella ningún hallazgo patológico.

Tabla 4.5. Eficacia diagnóstica de la gammagrafía con 99mTc-MIBI.

Nº de caso	VP	VN	FP	FN	Comentarios
3	1	3	0	0	
4	1	3	0	0	
5	2	2	0	0	Adenoma doble. MIBI no precisa Sup/ Inf.
6	1	3	0	0	
7	0	2	1	1	Fallo Sup/ Inf
8	0	3	1	0	No se localiza en la Interv.
9	1	4?	0	0	Reintervención. Submaxilar
10	1	3	0	0	
11	1	3	0	0	No precisa Sup/ Inf
12	1	3	0	0	
13	1	3	0	0	
14	1	3	0	0	
15	1	3	0	0	
16	0	2	1	1	Fallo Sup/ inf
17	1	2	1	0	
18	1	3	0	0	
19	1	3	0	0	
20	1	3	0	0	No precisa Sup/ Inf
21	1	3	0	0	
22	0	2	1	1	Fallo Sup/ Inf
23	1	3	0	0	No precisa Sup/ Inf
24	1	2	1	0	
25	1	3	0	0	
26	1	3	0	0	
27	1	2	1	0	
28	1	3	0	0	
29	1	3	0	0	
30	1	3	0	0	
31	0	3	1	0	No se localiza en la Interv.
32	1	3	0	0	
33	1	3	0	0	
34	1	3	0	0	

35	1	3	0	0	
36	1	3	0	0	No precisa Sup/ Inf
37	1	3	0	0	
38	0	3	0	1	MIBI Negativa
39	1	3	0	0	No precisa Sup/ Inf
40	1	3	0	0	
41	1	3	0	0	
42	1	3	0	0	
43	0	3	0	1	MIBI negativa
44	1	3	0	0	
45	1	3	0	0	
46	2	2	0	0	Adenoma Doble
47	1	3	0	0	
48	1	3	0	0	Localización dudosa
49	1	4?	0	0	Mediastínica
50	1	3	0	0	
51	1	3	0	0	
52	1	3	0	0	
53	1	3	0	0	
54	1	3	0	0	
55	1	3	0	0	
56	0	3	1	1	Falla localización
57	1	3	0	0	
58	1	3	0	0	
59	1	3	0	0	
60	1	3	0	0	
61	1	3	0	0	
62	1	3	0	0	
63	0	2	1	1	Fallo localización sup/ inf
64	1	3	0	0	
65	1	3	0	0	
66	0	2	1	1	Informa sup D y es intratiroidea
67	1	3	0	0	
68	1	3	0	0	
69	1	3	0	0	
70	1	4?	0	0	Mediastínica
71	1	3	0	0	
72	0	3	1	0	No se localiza en la Interv.
73	1	3	0	0	
74	1	0	0	3	Hiperplasia
75	1	4?	0	0	Mediastínica
76	1	3	0	0	
77	1	3	0	0	
78	1	3	0	0	
79	1	3	0	0	
80	2	2	0	0	Adenoma doble

81	1	3	0	0	
82	1	3	0	0	
83	1	3	0	0	Localización dudosa
84	1	3	0	0	
85	1	3	0	0	
86	1	3	0	0	Localización dudosa
87	2	0	0	2	Hiperplasia
88	1	3	0	0	
89	1	3	0	0	
90	1	3	0	0	
91	1	4	0	0	Reintervención
92	1	2	0	1	Adenoma doble
93	1	3	0	0	
94	1	3	0	0	
95	1	3	0	0	
96	1	2	0	1	Adenoma doble
TOTAL	87	267?	12	15	
	VP	VN	FP	FN	

Los números en rojo indican cirugía bilateral.

De acuerdo con estos datos resulta:

- Sensibilidad= 85,3 %
- VPP= 87,9 %

En cuanto a la especificidad y el VPN, no pueden calcularse con rigor para el total de los casos, ya que durante el acto quirúrgico sólo se exploran las cuatro glándulas en la cirugía bilateral; por eso hemos calculado en ésta dichos parámetros

Tabla 4.6. Eficacia diagnóstica de la gammagrafía con 99mTc-MIBI en los casos de cirugía bilateral

	VP	VN	FP	FN
	19	51	8	12

Así, en los casos con cirugía bilateral, resultaría:

- Especificidad= 86,4%
- VPN = 80,9%

4.2.7. Gammagrafía y volumen glandular

Se calculó el volumen medio glandular recogiendo las medidas de las glándulas patológicas extirpadas, anotadas en quirófano o bien en el informe de anatomía patológica.

La distribución de los volúmenes glandulares no se ajusta a una normal ($Z=1,38$; $p=0,043$).

La media fue de $2,96 \text{ cm}^3$ y la mediana de $1,1 \text{ cm}^3$, con una desviación típica de $6,62 \text{ cm}^3$, estando comprendidos los valores entre $0,03$ y $47,7 \text{ cm}^3$.

Tabla 4.7. Volumen de las glándulas extirpadas

Media		2,9593
Mediana		1,1000
Desv. típ.		6,61767
Mínimo		,03
Máximo		47,70
Percentiles	25	,4800
	50	1,1000
	75	2,3600

Comparamos estadísticamente el volumen glandular de los verdaderos positivos (86) con el de los falsos negativos (8) gammagráficos, definiendo como verdaderos positivos los casos en que la glándula encontrada en la cirugía había sido detectada en la gammagrafía y como falsos negativos aquéllos en que se encuentra glándula patológica no detectada por la gammagrafía. Se excluyen los pacientes en los que no se encontró glándula patológica y aquéllos en los que no existía registro de sus medidas.

Mediante el test U de Mann-Whitney, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con una $U=153,5$ y $p=0,010$. Así pues, los casos en que el volumen glandular es mayor son mejor detectados por la gammagrafía.

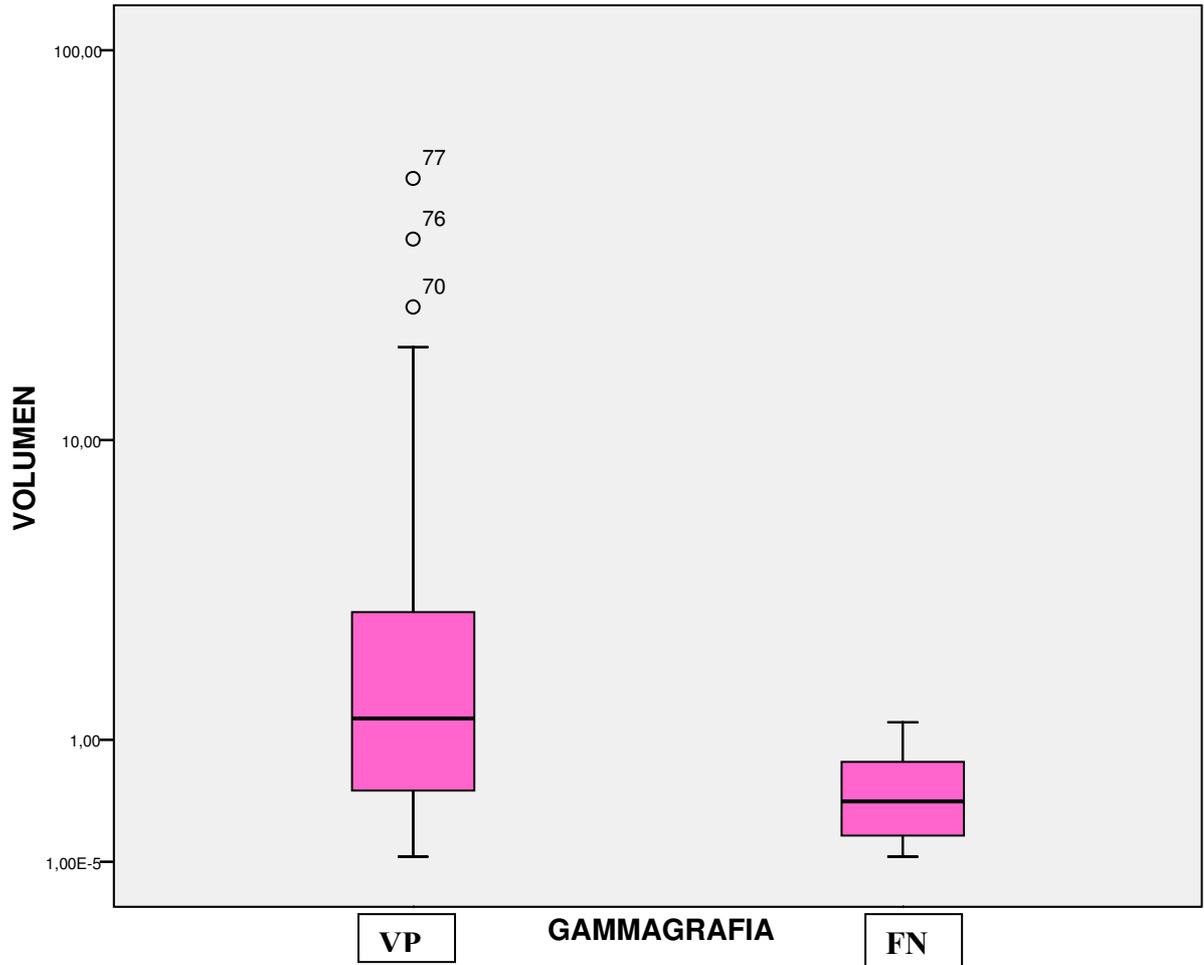
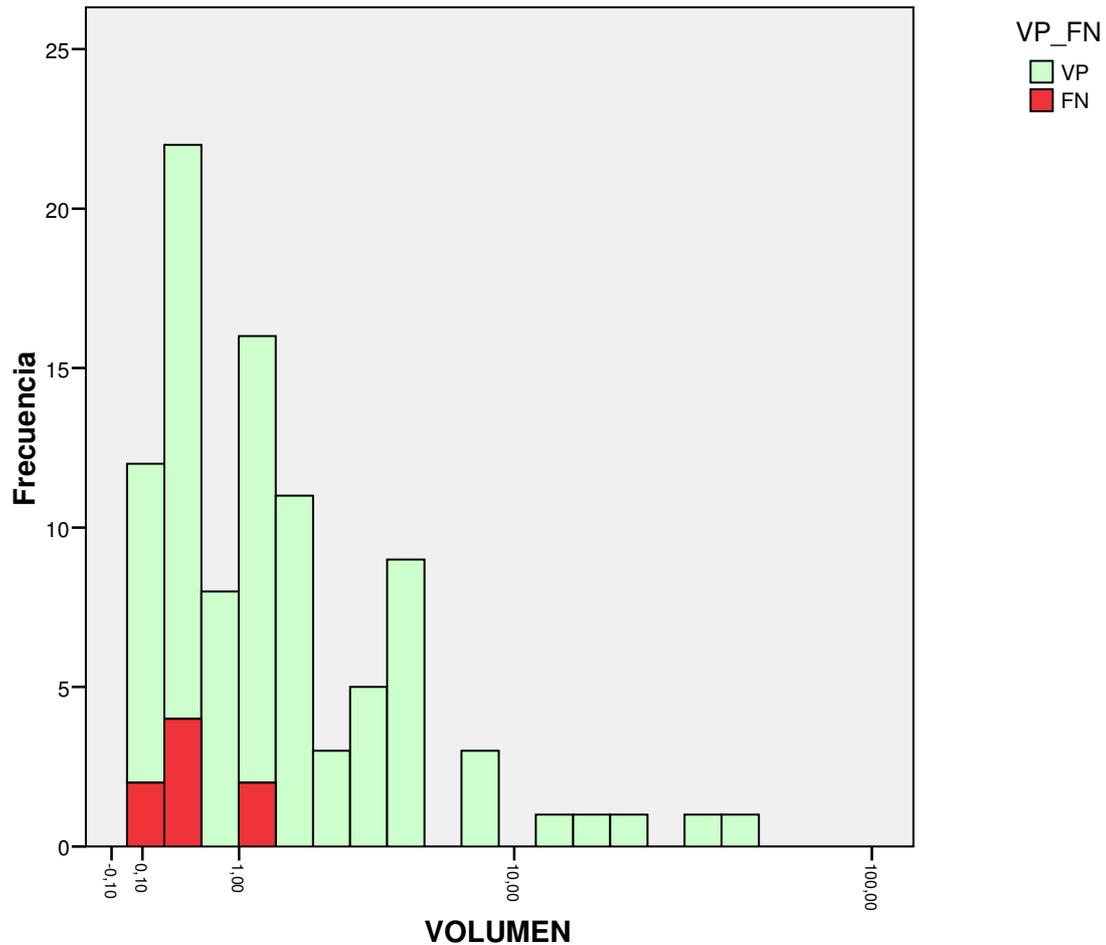


Grafico 4.9. Diagrama de cajas del volumen glandular (representado de forma logarítmica), dividido según los FN y VP.

Los casos verdaderos positivos que presentan mayor volumen glandular corresponden a un caso de paratiroides ectópica mediastínica y dos casos de carcinoma.



Gráfica 4.10. Histograma del volumen glandular frente al número de pacientes. Los pacientes han sido divididos en VP (verde) y FN (rojo).

Observamos que los casos de falsos negativos se encontraban entre volúmenes glandulares más pequeños. Aún así, existen glándulas de menor tamaño o tamaño similar que se localizan en la gammagrafía. Por tanto, existen otros factores (histopatológicos, moleculares,...) que deben influir en la captación de MIBI.

4.2.8. SPECT precoz de paratiroides

En nuestro servicio, tras revisar la bibliografía más actual, implantamos, a finales de 2007, un nuevo protocolo para el estudio preoperatorio de localización de paratiroides, manteniendo la realización de una gammagrafía planar, en doble fase, con sestamibi y añadiendo en la fase precoz un estudio tomográfico. De los pacientes incluidos en este estudio, a 11 de ellos se les había practicado este nuevo protocolo.

Analizando las aportaciones del SPECT a la imagen planar, en estos 11 casos, podemos concluir que:

- En un caso, el lavado del tiroides es lento, por lo que se hace una segunda imagen tardía a las 3 horas, detectándose un foco dudoso inferior derecho. Con la realización del SPECT precoz, ya en este momento se visualiza glándula inferior derecha; por lo que se confirma la localización de la imagen planar. Tratándose de una hiperplasia, con ninguna de las dos técnicas se visualiza el resto de las glándulas patológicas.
- En dos casos, las imágenes planares eran totalmente normales, y el SPECT localiza de manera correcta una paratiroides patológica. En uno de los casos, era adenoma solitario. En el otro, se trataba de un adenoma doble en el que solo se detectó una de las dos glándulas patológicas.
- En otro caso, reintervenido, se visualiza la glándula patológica en imagen planar precoz en localización infratiroidea derecha, pero sufre un lavado rápido y ya no se visualiza en imagen tardía. En este caso, el SPECT confirma glándula patológica a ese nivel, ayudando a precisar más la localización, y facilitando la correlación anatómica con otras técnicas de imagen.
- En otros 3 casos, el SPECT precoz confirma el resultado de la gammagrafía planar, al ser muy ligera la captación en fase tardía.
- En 4 casos, el SPECT no aporta datos nuevos.

4.2.9. Eficacia diagnóstica de las pruebas de imagen morfológicas

En todos los pacientes se realizó gammagrafía con 99mTc-MIBI, y en 45 pacientes se realizaron, además, otras pruebas.

Tabla 4.8. Eficacia diagnóstica y correlación entre gammagrafía y otras pruebas de imagen.

	MIBI	Eco	TAC	RMN
Casos	94	30	24	9
Localizaciones	114	41	32	9
Correlación		56,8%	48,3%	66,6%
Sensibilidad	85,3%	51,4%	57,1%	87,5%
VPP	87,9%	78,3%	80,0%	87,5%

Respecto a las aportaciones de otras pruebas de imagen a la gammagrafía con 99mTc-MIBI:

- La TAC confirma el diagnóstico de la gammagrafía en 10 casos (42%), ayuda en la localización de la glándula patológica en un caso con gammagrafía negativa, y aporta una localización más al resultado de la gammagrafía en un caso de hiperplasia (en el que la gammagrafía sólo había detectado una glándula).
- La ecografía confirma el diagnóstico gammagráfico en 11 casos (37%), y, al igual que la TAC, aporta una glándula patológica más al resultado de la gammagrafía en un caso de enfermedad multiglandular.
- La RMN confirma el diagnóstico en 6 casos (67%), y ayuda a localizar la glándula paratiroides patológica en un caso con gammagrafía negativa.

Tabla 4. 9. Sensibilidad de la utilización conjunta de las distintas técnicas

	ECO	TAC	RMN	ECO+TAC+RMN
MIBI	86'3 %	87'3 %	86'3 %	88'2 %

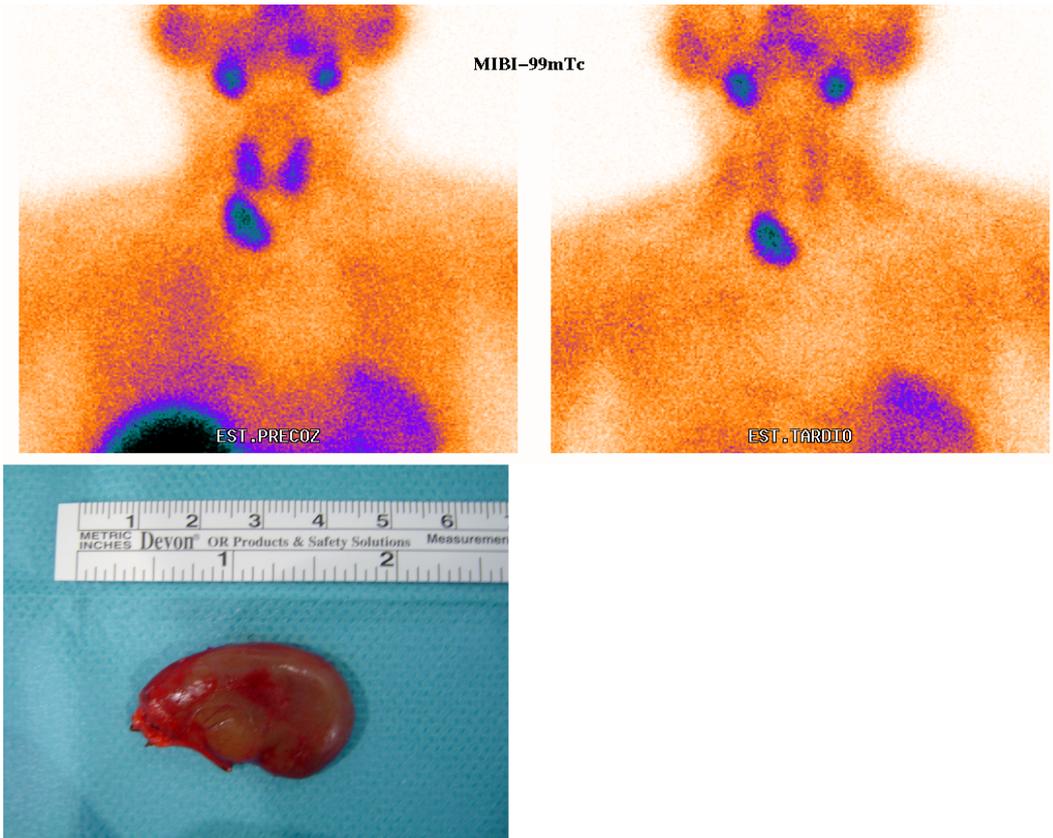


Fig 4.11. Gammagrafía de doble fase con 99mTc-MIBI y pieza operatoria correspondiente a Adenoma de paratiroides inferior derecha: volumen glandular: 3,67 cm³ (Caso 94).

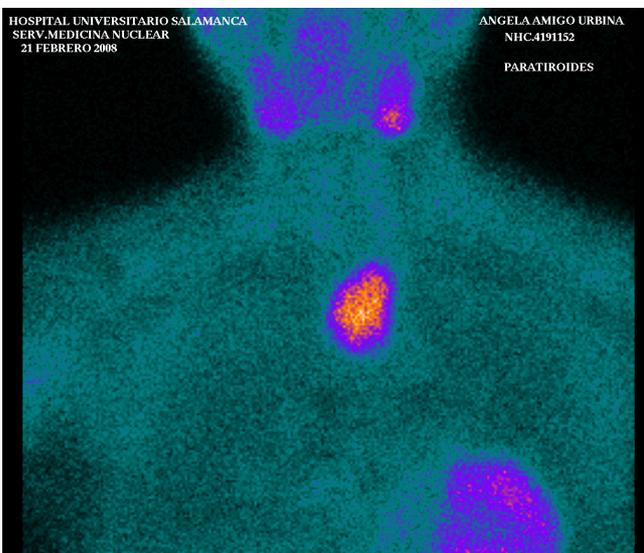


Fig 4.12. Gammagrafía con 99mTc.MIBI. Imagen precoz previa a la cirugía. Glándula paratiroides ectópica de localización mediastínica. (Caso 75)

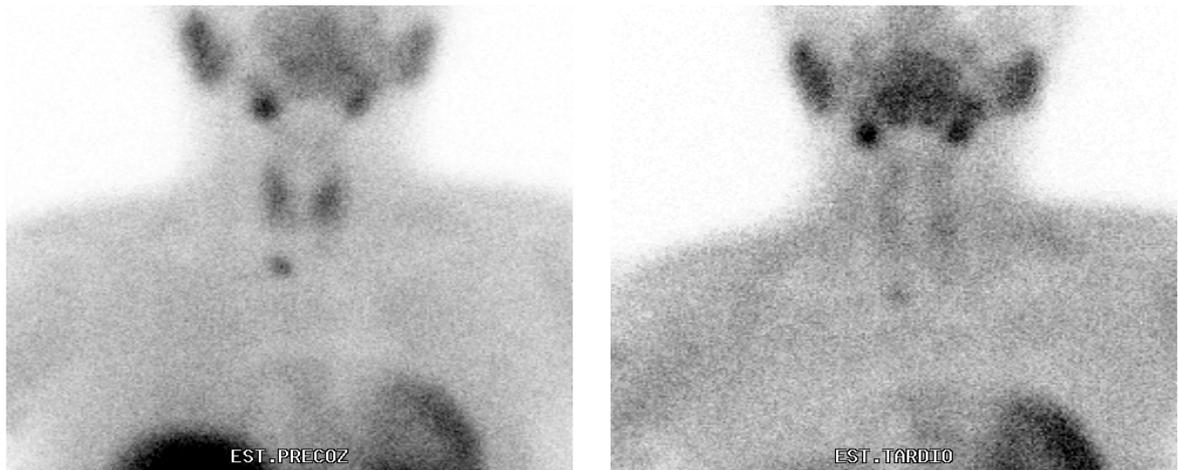


Fig 4.13 Gammagrafía de doble fase con ^{99m}Tc -MIBI. Adenoma de paratiroides ectópica de localización retroesternal de lavado rápido. Reintervención (Caso 91).

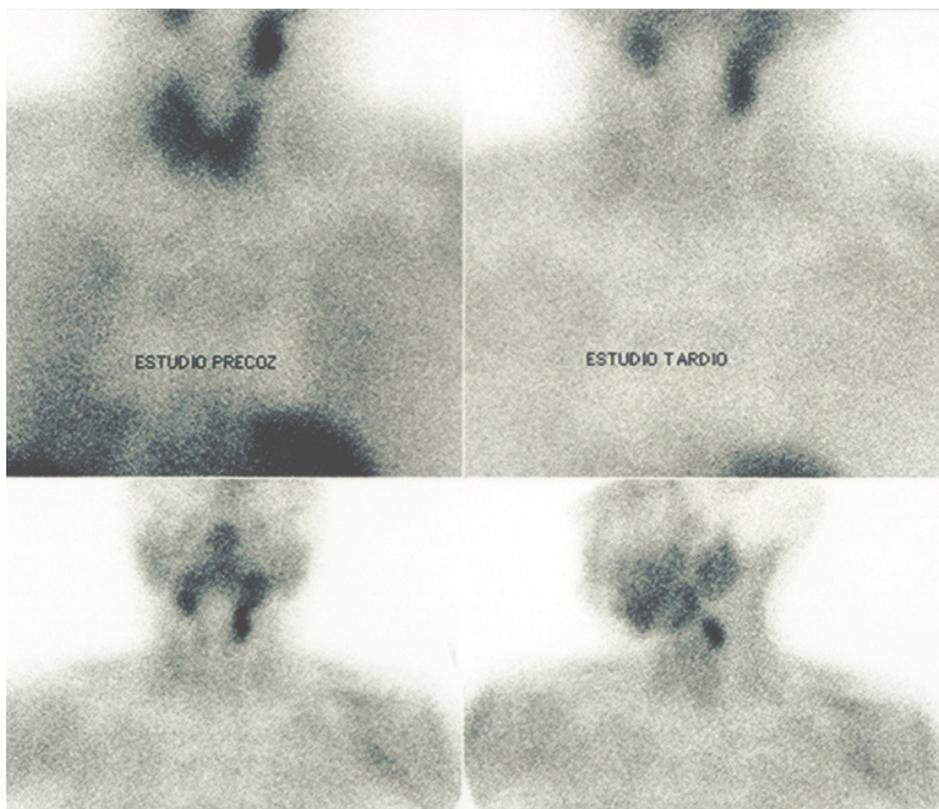


Fig 4.14. Gammagrafía de doble fase con ^{99m}Tc -MIBI. Paratiroides ectópica de localización submaxilar izquierda. Reintervención (Caso 9).

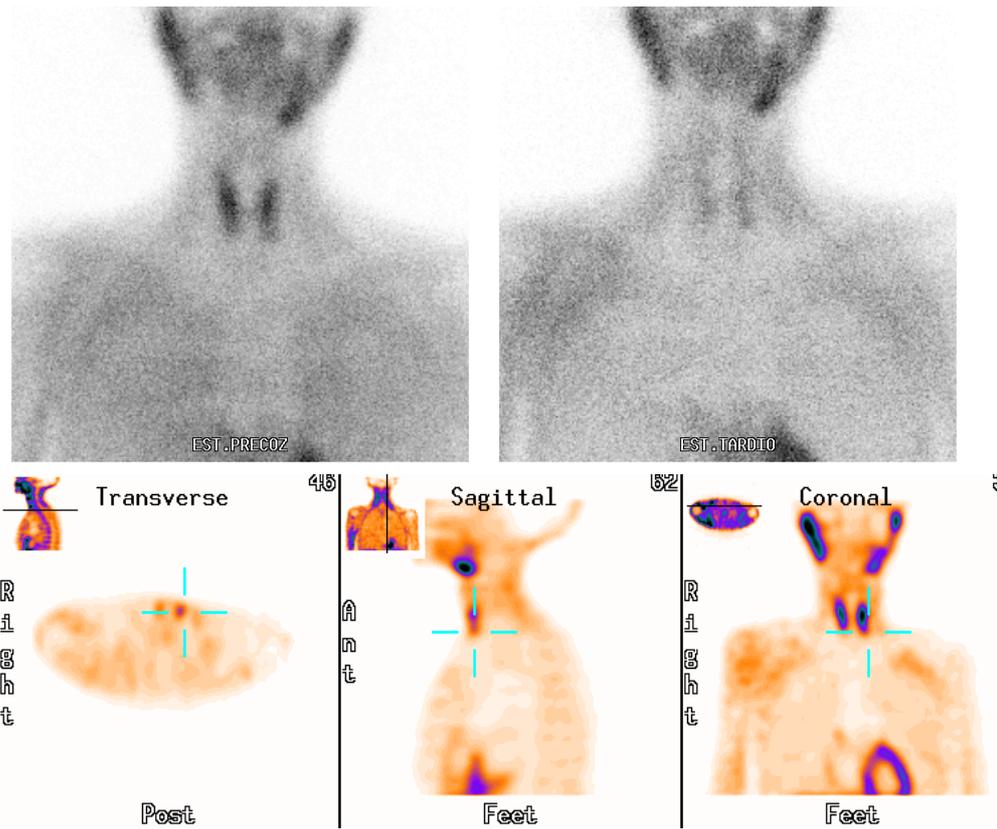


Fig 4.15. Imagen superior: Gammagrafía planar de doble fase con ^{99m}Tc -MIBI. Imagen Inferior: SPECT precoz. Diagnóstico por imagen: adenoma inferior izquierdo (Caso 92).

4.3. PTHi INTRAOPERATORIA

4.3.1. PTHi intraoperatoria basal

4.3.1.1. Resultados globales de la PTHi intraoperatoria basal (ioPTHi)

Representamos mediante histograma (gráfico 4.16) la PTHi medida en el quirófano, justo antes de comenzar la intervención quirúrgica (ioPTHi basal), habiéndose obtenido una media de $343,7 \pm 383,24$ pg/ml y estando los valores comprendidos entre 1948,1 y 13,98 pg/ml. La distribución se aleja de la normalidad ($Z=2,5$; $p=0,00$).

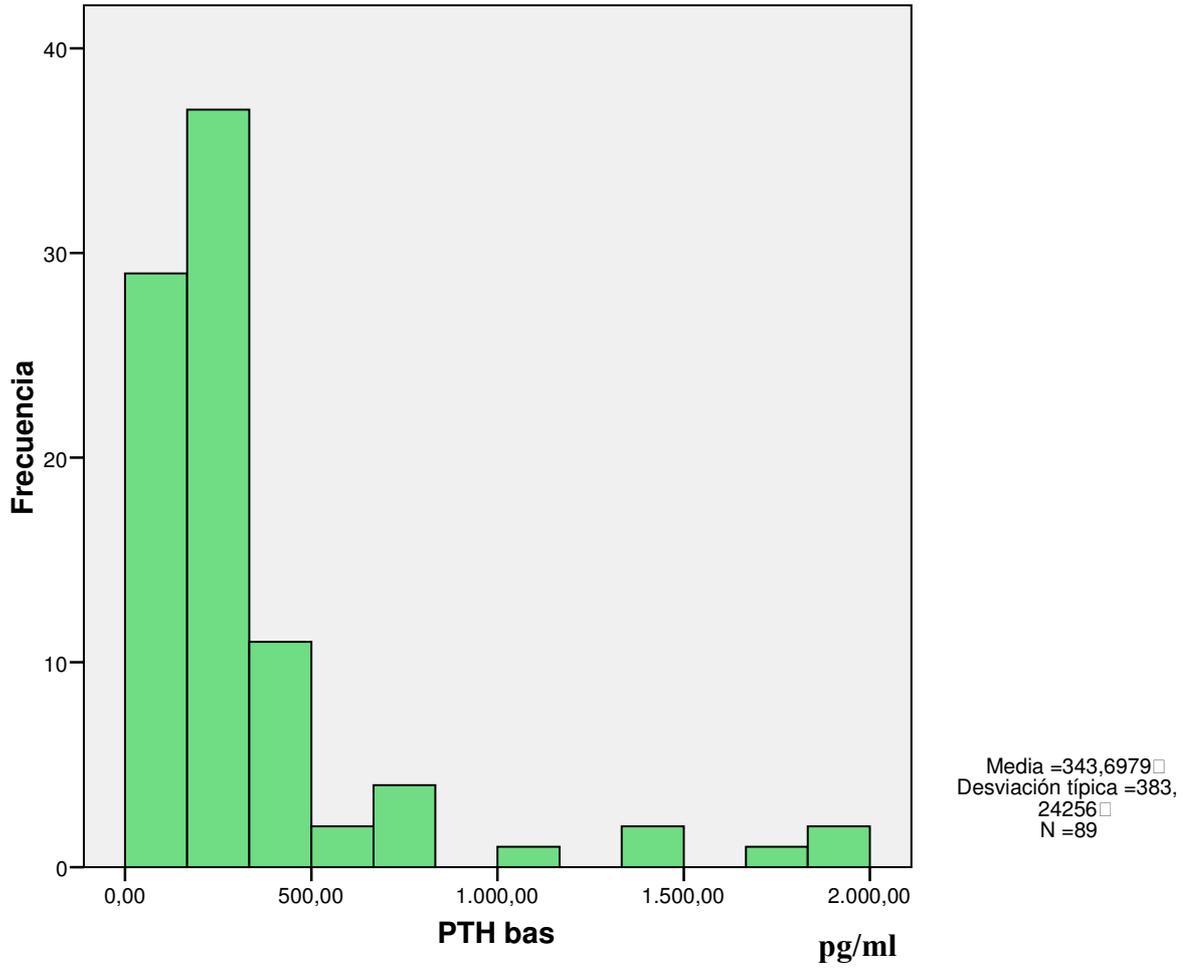


Gráfico 4.16. Distribución de los valores basales de ioPTHi.

Si excluimos los valores que sobrepasan la concentración de 1000 pg/ml, obtenemos la gráfica siguiente (4.17):

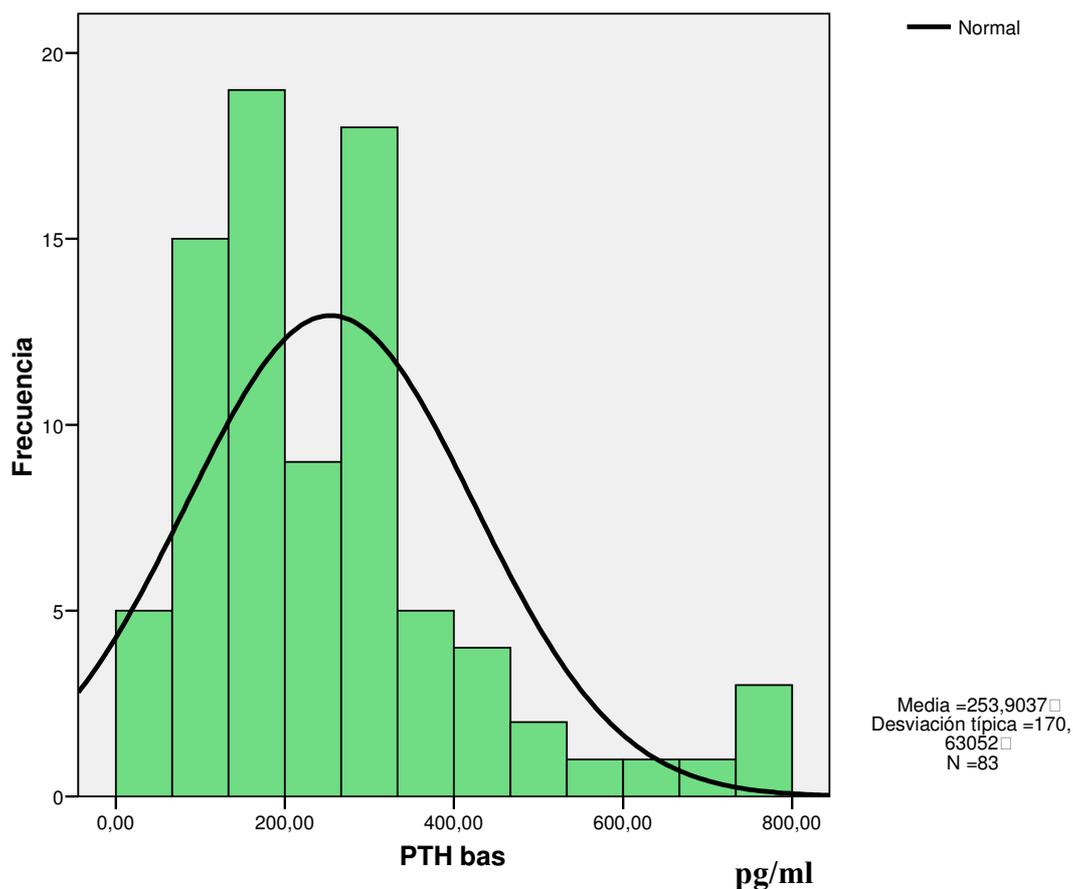


Gráfico 4.17 Distribución de los niveles basales de ioPTHi (excluyendo los superiores a 1000 pg/ml).

4.3.1.2. Correlación de PTHi inicial y ioPTHi basal

En la tabla 4.10, mostramos los valores de ioPTHi basal y de PTHi inicial, obtenida previamente en el laboratorio de Medicina Nuclear, mediante IRMA, un tiempo variable antes de la intervención quirúrgica. Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre los valores de ambas, con un coeficiente de Pearson $r = 0,902$ ($p = 0,00$) y un coeficiente Rho de Spearman $\rho = 0,680$ ($p = 0,00$) (Gráfico 4.18).

Tabla 4.10. ioPTHi basal y PTHi inicial.

	Media	Desviación típica	N
ioPTHi basal	343,6979	383,24256	89
PTHi inicial	258,9900	321,71900	88

Se excluyó de este cálculo el caso número 39, que posee un valor de PTHi inicial extremadamente elevado.

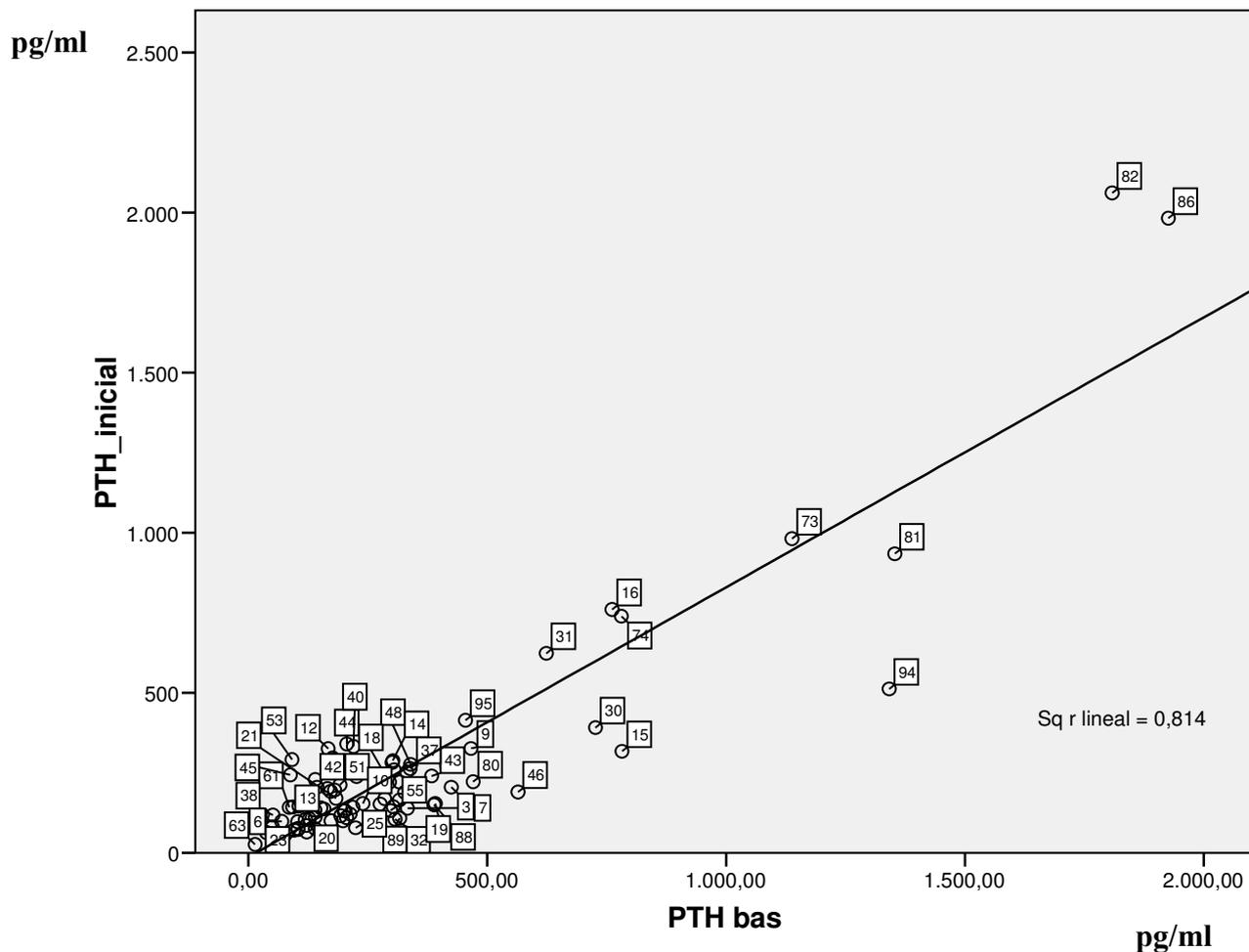


Gráfico 4.18. Correlación entre PTHi inicial (IRMA) y ioPTHi basal.

4.3.1.3. ioPTHi basal y edad.

Al analizar la relación entre la PTHi intraoperatoria basal y la edad no encontramos correlación significativa de Pearson ($r = -0,05$; $p = 0,64$) ni tampoco de Spearman ($\rho = 0,007$; $p = 0,948$).

Hemos separado los pacientes en dos grupos de acuerdo con la edad: < 60 (grupo 1) y > 60 años (grupo 2) (Tabla 4.11). En el gráfico 4.19, mostramos la distribución de los valores de PTH en ambos grupos. Contrastando dichos valores mediante el test U de Mann-Whitney, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,948$) (Tabla 4.12).

Tabla 4.11. ioPTHi basal por grupos de edad

Grupos	N	Media	Desv. típ.	Mediana
<60 años	46	361,9822	413,59615	215,8400
>60 años	43	324,1379	351,70937	224,3300
Total	89	343,6979	383,24256	220,1800

Tabla 4.12. ioPTHi basal. Comparación por grupos de edad.

	PTH basal
U de Mann-Whitney	981,000
Sig. asintót. (bilateral)	,948

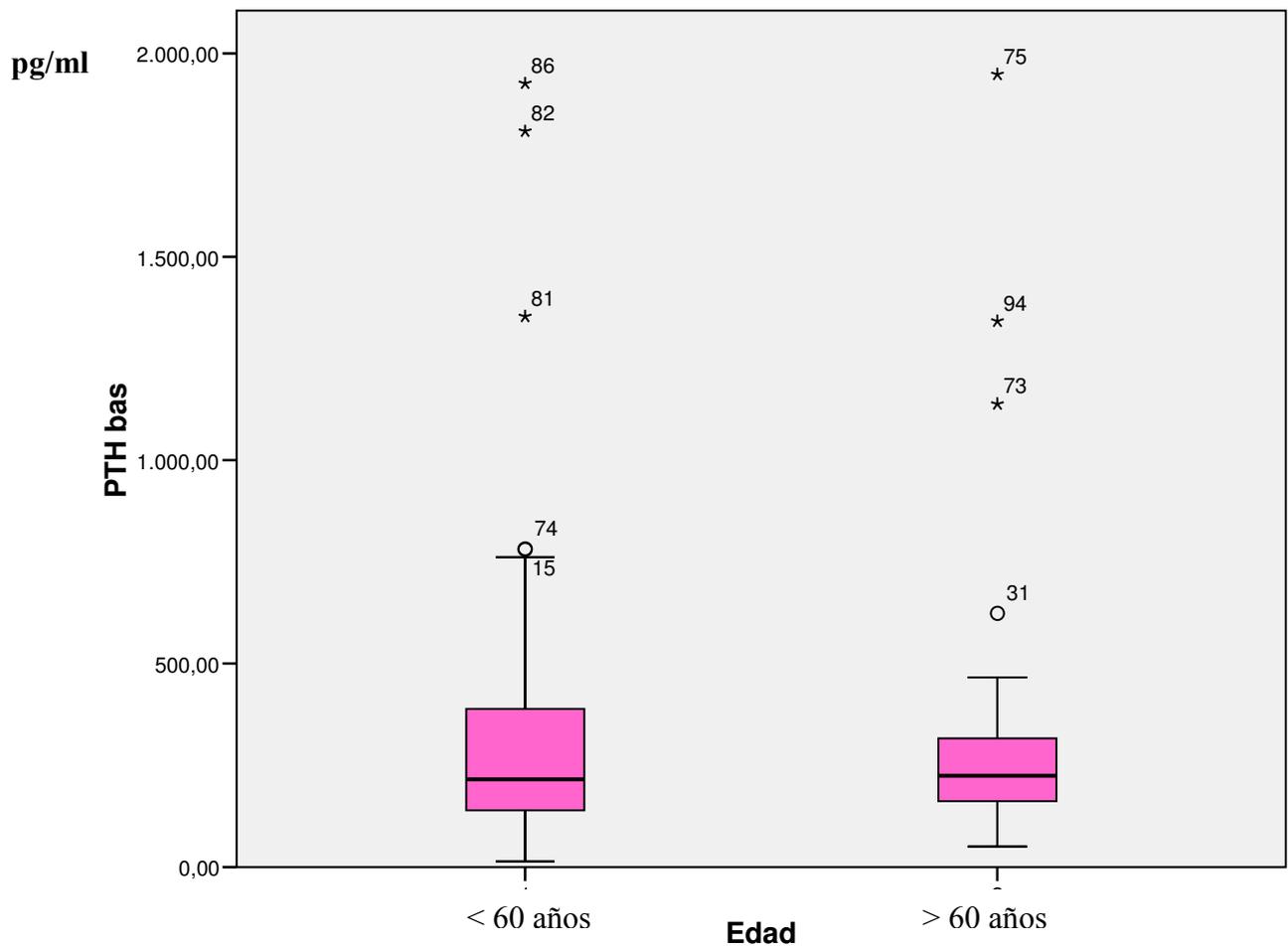


Gráfico 4.19. Valores de ioPTHi basal por grupos de edad.

4.3.1.4. ioPTHi basal y sexo.

En el gráfico 4.20, mostramos la distribución de los valores de ioPTHi en hombres y mujeres con HPT primario. Comparando dichos valores mediante el test U de Mann-Whitney, no encontramos diferencia significativa (Tablas 4.13 y 4.14).

Tabla 4.13. Valores de ioPTHi basal por sexo.

Sexo	N	Media	Mediana	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hombres	14	343,2992	308, 78	257,78651	68,89634
Mujeres	75	343,7723	205, 31	403,71727	46,61725

Tabla 4.14. ioPTH basal. Comparación entre sexos

U de Mann-Whitney	409,000
W de Wilcoxon	3259,000
Z	-1,307
Sig. Asintót. (bilateral)	,191

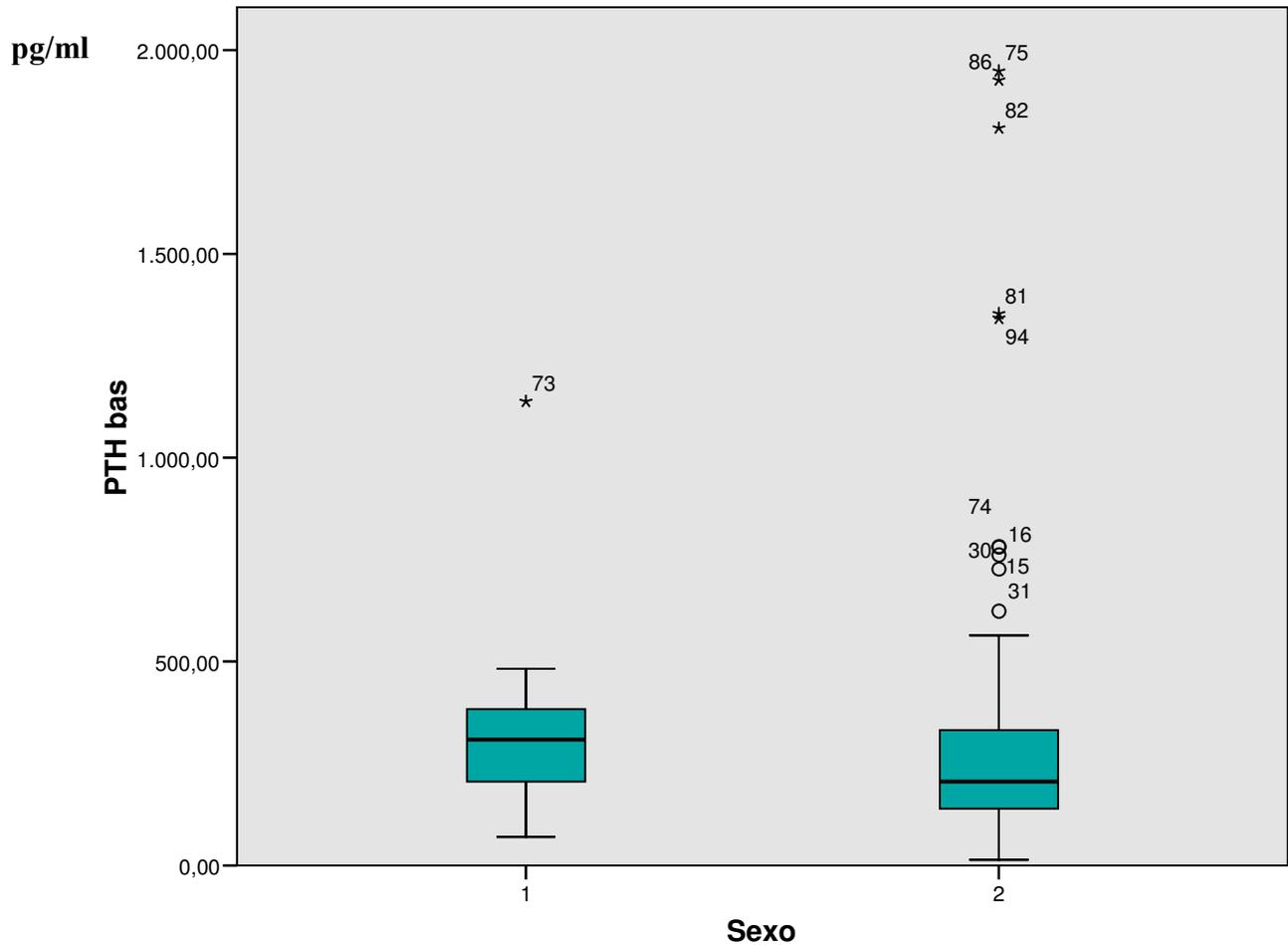


Gráfico 4.20. Distribución de ioPTHi basal por sexos (1=hombres; 2=mujeres).

4.3.1.5. ioPTHi basal y Volumen glandular.

Investigando la posible correlación entre el volumen de las glándulas extirpadas y la ioPTHi basal (Gráfico 4.21), obtuvimos una correlación de Pearson significativa ($r= 0,665$; $p= 0,00$). Así mismo, observamos una correlación significativa de Spearman ($\rho= 0,316$; $p= 0,004$).

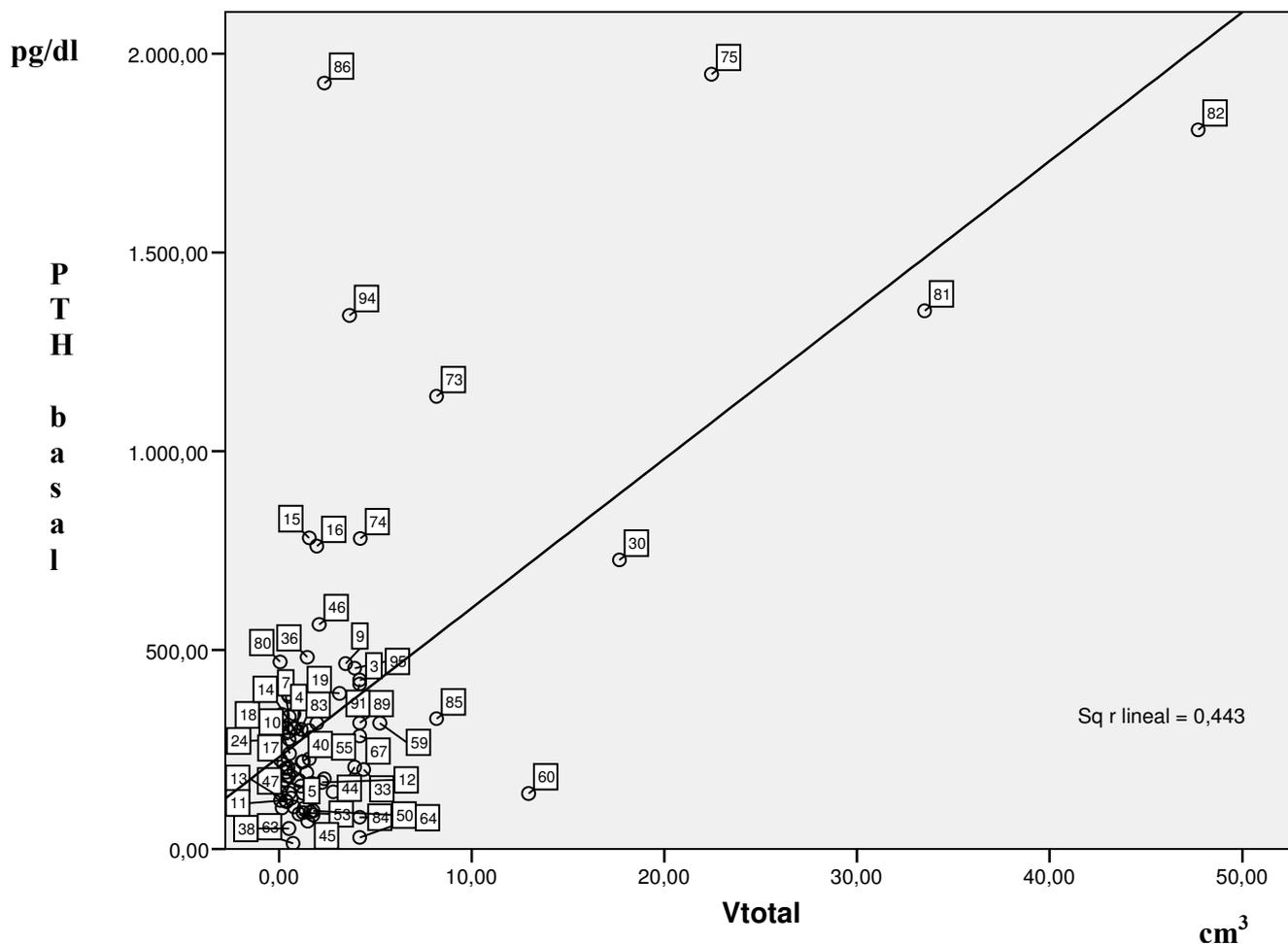


Gráfico 4.21. Correlación entre ioPTHi basal y volumen total de las glándulas extirpadas.

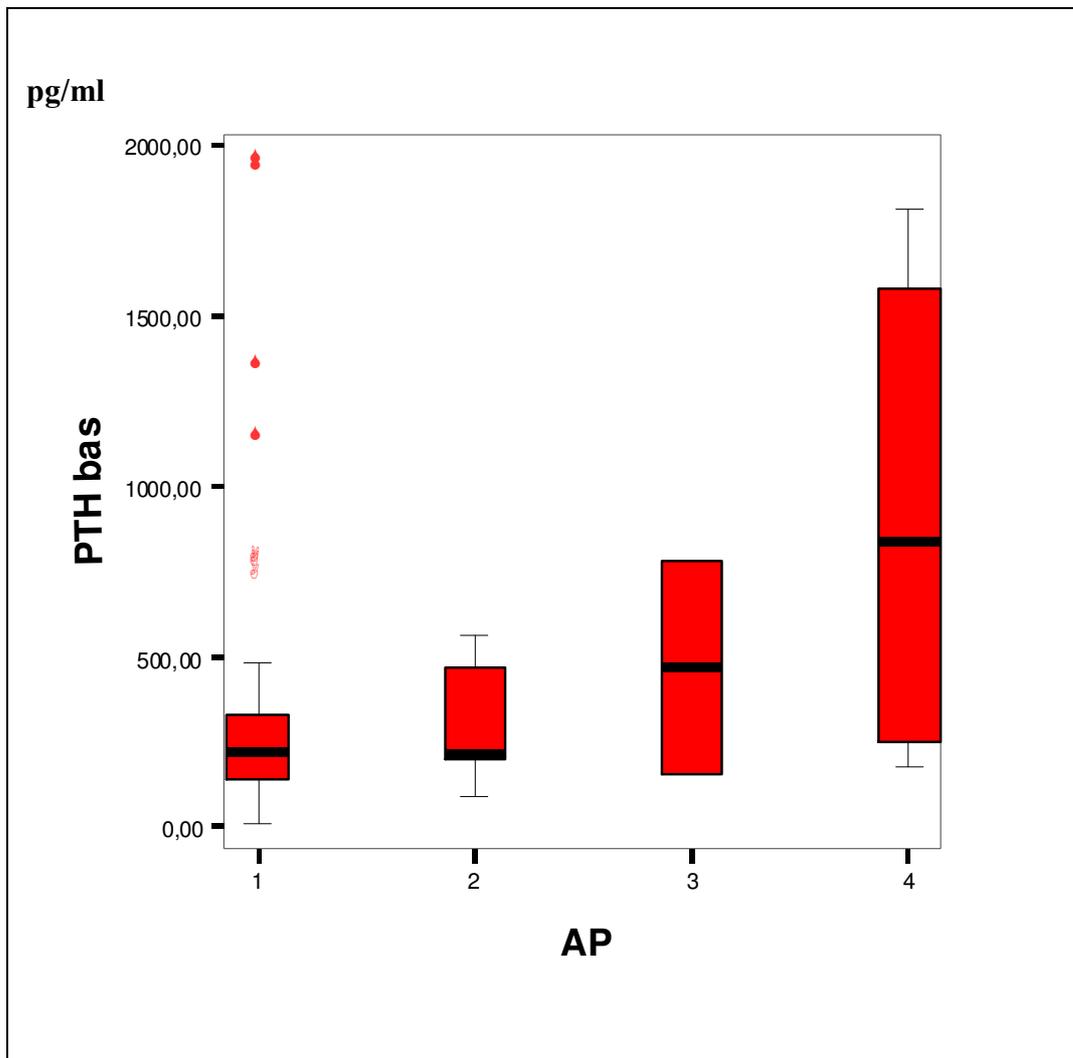
4.3.1.6. ioPTHi basal y diagnóstico anatomoclínico.

En el gráfico 4.22, mostramos la distribución de los valores de ioPTHi basal en los distintos grupos de patología.

Así mismo, en la tabla 4.15, comparamos, mediante el test de Kruskal Wallis, la PTHi intraoperatoria basal en dichos grupos (adenoma único, adenoma doble, hiperplasia y carcinoma), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,290$).

Tabla 4.15. Comparación de ioPTHi entre grupos de patología. Test de Kruskal Wallis.

Chi-cuadrado	3,752
Gl	3
Sig. Asintót.	,290



Gráfica 4.22. Niveles de ioPTHi basal por grupos de patología glandular. (1= adenoma solitario, 2= adenoma doble, 3= hiperplasia, 4= carcinoma)

4.3.2. Estimación del descenso intraoperatorio de PTHi.

En numerosos estudios, se ha establecido que el descenso de PTHi intraoperatoria, desde el nivel basal hasta los 10 minutos postextirpación, debe ser mayor del 50%. En el gráfico (4.23) mostramos, en forma de histograma, la magnitud del descenso a los 10 minutos, en nuestra experiencia, y en la tabla (4.16) presentamos sus principales parámetros, siendo su distribución normal ($Z= 1,25$; $p= 0,86$).

Tabla 4.16. Descenso en porcentaje de la ioPThi a los 10 minutos post-exéresis.

N	78	
Media	66,8466	
Desv. Típica	18,79010	
Mínimo	14,47	
Máximo	88,85	
Percentiles	25	57,4988
	50	72,0251
	75	81,0283

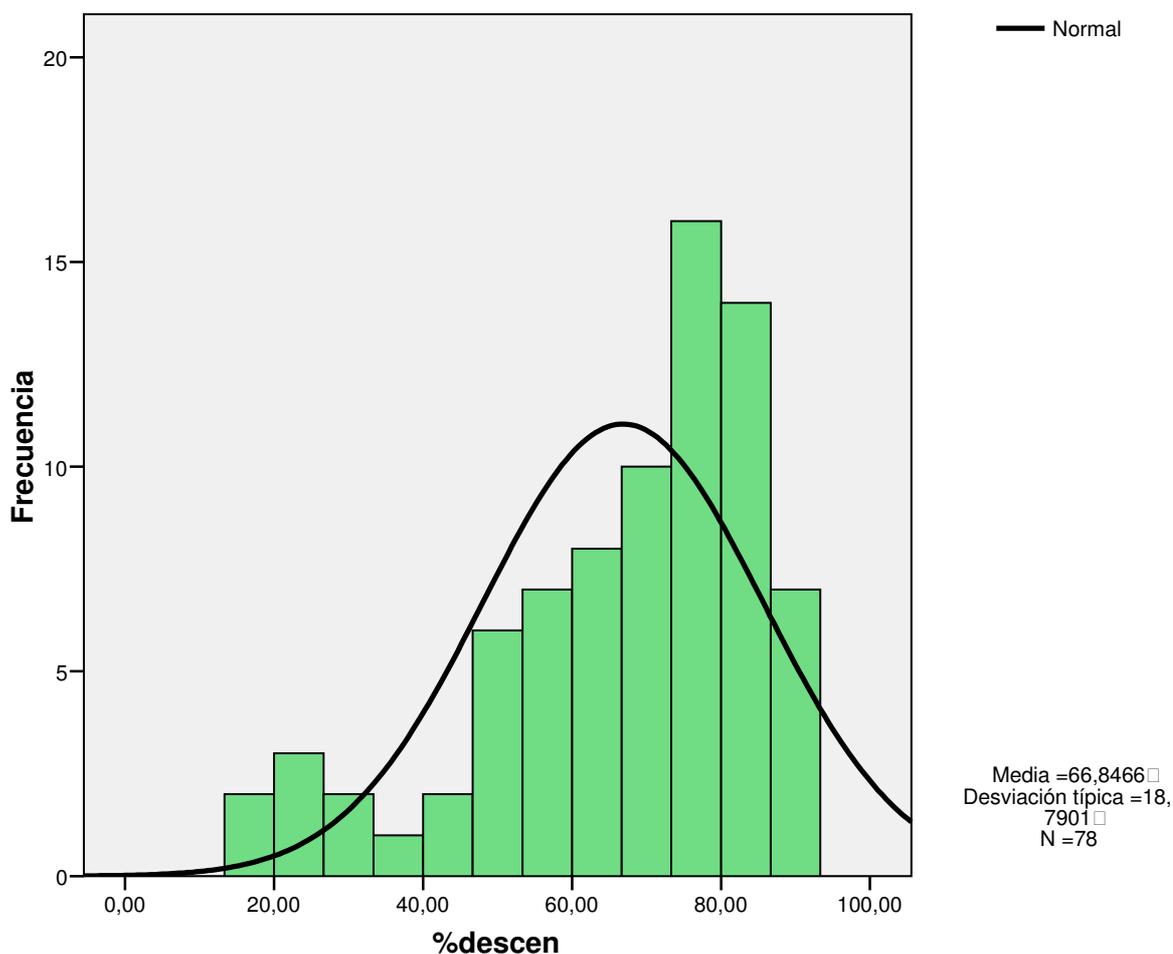


Gráfico 4.23 Distribución del % de descenso de la ioPThi a los 10 minutos.

De 89 pacientes en los que se midió la ioPThi:

- En 70 pacientes descendió más del 50% a los 10 minutos
- En 2 pacientes descendió más del 50% a los 15 minutos (casos 4 y 23)
- En 3 pacientes descendió más del 50% a los 30 minutos (casos 14, 19, 49)

- En 3 pacientes descendió más del 50% más tarde, pero en el curso de la intervención (66, 74, 79)
- En 8 pacientes no se observó descenso significativo en el curso de la operación, pero sí a las 24 horas (casos 5, 34, 37, 38, 43, 45, 80, 96)

El descenso en todos los casos fue superior al 50%, salvo en un caso (9), que fue del 45%, y en otro (35), del 43%.

Así mismo, en dos pacientes no descendió (casos 8, 72) y en un tercero (63) no descendió en el curso de la intervención, ni se efectuó medida al día siguiente.

4.3.3. Aportación y limitaciones de la determinación intraoperatoria de PTHi.

Existe variabilidad en los criterios para definir falsos positivos y negativos en la determinación de ioPTHi. En nuestro estudio, al igual que Chen et al. (29), hemos denominado **falsos positivos** a los casos en que se produjo un descenso del 50% del nivel de ioPTHi respecto al valor basal durante la cirugía, en un paciente con hiperparatiroidismo postoperatorio (persistencia) o en el que se han identificado glándulas hiperplásicas adicionales. Y **falsos negativos**, a aquéllos en los que los valores de ioPTHi no muestran un descenso adecuado, después de una paratiroidectomía satisfactoria.

4.3.3.1. Casos en los que la PTH no bajó un 50% a los 10 minutos:

- **Caso 9:** Tiene una bajada a los 10 minutos del 45%.
- **Caso 35:** Descenso del 43% a los 10 minutos.
- **Caso 4:** Se midió a los 10 minutos y no bajó. Bajó a los 15 minutos.
- **Caso 23:** Se midió a los 10 minutos y no bajó. Bajó a los 15 minutos.

Primero extirpan tejido sospechoso de paratiroides, que tiene bajo contaje con la sonda, y resulta tejido linfograso. Después resecan la verdadera paratiroides patológica, que sí tiene contaje elevado y desciende la ioPTHi.

- **Caso 14** (tiene manipulación): Se midió a los 10 y 15 minutos y no bajó. Bajó a los 30 minutos.

Palpación de nódulo de 1cm de diámetro en región lateral izquierda tiroidea. Se extirpa nódulo más tejido tiroideo (Tiroides y restos de paratiroides -sup izda-).

Dada la ausencia de descenso de la ioPTHi, se explora y extirpa un nódulo <1cm, que AP es tejido tiroideo. Se localiza un nuevo nódulo de 1,5 x 0,5 cm con contaje >700 c.p.m. y macroscópicamente compatible con adenoma inferior izquierdo (AP: Hiperplasia nodular de paratiroides). Por tanto, no puede considerarse un fallo de la determinación de ioPTHi, ya que no baja hasta que se completa la paratiroidectomía (30 min).

- **Caso 19**: Se midió a los 10 minutos y no bajó. Bajó a los 30 minutos. Puede considerarse un fallo de la determinación de ioPTHi.

- **Caso 49**: Se midió a los 10 minutos y no bajó. Bajó a los 30 minutos.

Era una paratiroides ectópica (mediastínica). También se realiza tiroidectomía total por BMN y por tanto no se deja de manipular el periodo de 10 minutos de espera para tomar la muestra de ioPTHi. Pero aún así debemos considerarla fallo de la determinación de ioPTHi.

- **Caso 66**. No baja a los 10 minutos tras extirpación de nódulo tiroideo vs paratiroides (AP: Nódulo tiroideo). Después de hemitiroidectomía derecha, la ioPTHi desciende de manera significativa, siendo el resultado AP una paratiroides intratiroidea.

- **Caso 74**. Se extirpa la glándula inferior derecha y, tras determinación de PTHi, ésta no desciende, descendiendo, en cambio, tras paratiroidectomía subtotal. Se trata de una hiperplasia.

- **Caso 79.** No baja a los 10 minutos, después de la extirpación de tejido linfograso con escaso contaje. Desciende de manera significativa tras extirpación de hemitiroides derecho y glándula inferior derecha.

- **Caso 5** (tiene manipulación): Se midió tras la extirpación de la primera glándula paratiroides sin objetivarse descenso. Tras extirpar la segunda glándula paratiroides patológica tampoco desciende.
A las 24 horas había descendido.
Fallo relativo de la determinación de ioPTHi.

- **Caso 34** (tiene manipulación): Se midió a los 15 minutos y no bajó. Primero se extirpó la glándula paratiroides inferior izquierda (que es la adenomatosa), siguieron manipulando el campo quirúrgico y a los 5 minutos se realizó la medida de la ioPTHi, que había aumentado mucho. Así que se extirpó la superior izquierda (normal en AP), realizando la medida a los 15 minutos y viendo que no descendía. No extirparon más. A las 24 horas había bajado.
Fallo de la determinación de ioPTHi.

- **Caso 37:** Se midió a los 10 minutos y descendió algo, pero no de manera significativa. Fue una búsqueda laboriosa, por estar situada detrás de la tráquea. Fallo de la determinación de ioPTHi
A las 24 horas había bajado.

- **Caso 38:** Se midió a los 5 y 10 minutos y no bajó.
La gammagrafia era negativa.
Por la RMN, la glándula patológica era la inferior izquierda. En la intervención se extirpó dicha glándula, de aspecto adenomatoso (adenoma), y además se hace biopsia de glándula paratiroides superior izquierda, de aspecto normal.
Siendo bajo el nivel de ioPTHi basal, a los 5 minutos de extirpar la glándula inferior izquierda sube. A los 10 minutos de extirpar la glándula superior izquierda desciende, pero escasamente.

Luego se extirpa la glándula inferior derecha, pese a su aspecto normal, y ya no se hace otra determinación hasta las 24 horas.

A las 24 horas había bajado.

El calcio y la PTHi después de la IQ son normales, por lo que se considera que se ha conseguido la curación del paciente.

Puede considerarse fallo de la determinación de ioPTHi.

- **Caso 43:** A las 24 horas había bajado (no tiene medidas anteriores).
En polo inferior derecho de tiroides, se observa una tumoración que capta (300 c.p.m.) y se extirpa (adenoma). Se observa, en un plano posterior, otra glándula, sin captación, que se extirpa (paratiroides normal).

- **Caso 45:** La ioPTHi basal era de 87. A los 10 minutos baja, pero no lo suficiente, y aún así no se extirpan otras.
A las 24 horas había bajado.
Puede considerarse un fallo de la determinación de ioPTHi.

- **Caso 80.** No desciende la ioPTHi, a los 10 minutos, tras la extirpación de ambas glándulas paratiroides inferiores (vistas en gammagrafía). La paciente continúa con HPT persistente.

- **Caso 96.** Es un caso de adenoma doble. Se extirpa adenoma inferior derecho, tal y como indicaba la gammagrafía. Se determina a los 10 minutos la ioPTHi, y no desciende. Se explora el campo con la sonda y se detecta una zona de ligeramente elevado contaje, en región superior izquierda, y se extirpa glándula paratiroides patológica. La ioPTHi no desciende. Fallo relativo de la ioPTHi.
Desciende a las 24 horas.

- **Caso 8:** Se midió a los 30 minutos y no bajó.
En 1989, Hemitiroidectomía izquierda + istmectomía + lobectomía subtotal dcha por bocio multinodular compresivo.

Hipercalcemia e hiperparatiroidismo. En gammagrafía tiroidea hay una zona de hipercaptación en polo superior derecho, que se corresponde con una zona de lavado más lento en la fase tardía de la gammagrafía paratiroidea con MIBI (por lo que no se puede confirmar la existencia de patología paratiroidea). En el TAC se observan estructuras a ambos lados, derecho e izquierdo, que pueden corresponderse con paratiroides. En Ecografía, estructura inferior derecha, de la que no señalan procedencia. Por tanto, se podría clasificar de enfermedad multiglandular.

En la IQ no apareció paratiroides. Se extirpó un nódulo tiroideo con contaje elevado y se completa la tiroidectomía derecha, sin descender la ioPTHi en la intervención. Después de la IQ, no descendió el calcio ni la ioPTHi y la gammagrafía de paratiroides permanecía igual que las anteriores.

No puede considerarse fallo de determinación de la ioPTHi.

- **Caso 63.** La Gammagrafía y la Eco muestran localización Inferior izquierda. Extirpación de glándula inferior izquierda (que da bajo contaje). No baja la ioPTHi y vuelven a esperar y a efectuar otra medida de ioPTHi, que continúa sin bajar. La sonda tiene mayor contaje en localización superior izquierda, y extirpan esa glándula. Pero ya no hacen más medidas de ioPTHi. La evolución de este paciente es buena. No puede considerarse fallo de la determinación de la ioPTHi, ya que ésta no se puede valorar, al no haber medida post-extirpación de glándula patológica.
- **Caso 72.** No baja la ioPTHi tras extirpación de tejido no patológico. Se realiza hemitiroidectomía izquierda y tras determinación de la ioPTHi, no desciende. No se localiza paratiroides patológica.

4.3.3.2. Aportaciones de la ioPTHi

- **Caso 14.** (Ya comentado)

- **Caso 17:** En la gammagrafía paratiroidea, se informaron posibles adenomas inferior izquierdo y superior derecho. En TAC, varias imágenes compatibles con paratiroides. Y en ECO, posiblemente dos inferiores. Podría, pues, ser calificado de enfermedad multiglandular.

En la IQ sólo se encontró una paratiroides con un contaje elevado (inferior izquierda), al extirparse desciende la ioPTHi más del 50%. Después se hace tiroectomía superior derecha y se extirpa un nódulo con contaje también elevado, que en la anatomía patológica es informado como tiroideo. Se hace una nueva determinación de ioPTHi, que desciende más aún. Después de la IQ, hay descenso de calcio y PTHi.

Teniendo en cuenta que sólo se confirmó un adenoma inferior izquierdo y que, tras su extirpación, se produjo un descenso significativo de la ioPTHi, la aportación de ésta puede considerarse positiva.

- **Caso 21.** Falso negativo de la sonda. Bocio nodular coloide. Gammagrafía localiza la glándula patológica en situación inferior derecha, que es confirmada por anatomía patológica. La ioPTHi desciende un 50,5%.
- **Caso 27.** En la gammagrafía se informaron adenomas superior izquierdo e inferior derecho, es decir, enfermedad multiglandular. En la IQ, se extirpó la superior izquierda y la PTH descendió más del 50%. Después de la IQ descendieron la PTH y el calcio.
Dado que únicamente se localizó un adenoma y tras su exéresis descendió la ioPTHi, la aportación de ésta puede considerarse positiva.
- **Caso 53.** Falso negativo de la sonda. Gammagrafía da localización derecha sobre nódulo caliente tiroideo. La ioPTHi desciende un 50,5%.
- **Caso 66.** Ya comentado.
- **Caso 72.** Ya comentado.

- **Caso 74.** La sonda intraoperatoria únicamente detecta elevado contaje en la zona indicada por la gammagrafía (inferior derecha), la ioPTHi no desciende tras la extirpación, por tanto se decide seguir explorando y finalmente se realiza una paratiroidectomía subtotal con descenso de la PTHi. (ya comentado)
- **Caso 79.** Ya comentado.
- **Caso 96.** Ya que la gammagrafía únicamente detecta la paratiroides inferior derecha, y al no descender la ioPTHi a los 10 minutos, buscan la segunda paratiroides. En la siguiente determinación falla la determinación de ioPTHi y no desciende lo suficiente. Desciende a las 24 horas (ya comentado).

4.3.3.3. Falsos positivos de la ioPTHi

- **Caso 31.** La gammagrafía tiroidea presenta un bocio nodular, con nódulo frío derecho. La gammagrafía de paratiroides sugiere un adenoma paratiroideo derecho. TAC sin alteraciones.
Tras la extirpación del lóbulo tiroideo derecho, la ioPTHi desciende más del 50%. Se realiza tiroidectomía total bilateral, respetando dos paratiroides, derecha e izquierda, de tamaño normal y sin captación con sonda. Aunque, en su día, se consideró fracaso quirúrgico, al no encontrarse patología paratiroidea en el análisis anatomopatológico, la paciente ha normalizado valores de calcio y PTHi en el seguimiento. Por tanto, se plantea la posibilidad de que en la tiroidectomía se extirpase una paratiroides patológica.
- **Caso 87.** Es un caso de hiperplasia. Se considera un falso positivo de la ioPTHi, ya que al extirpar la glándula inferior derecha, que tiene contaje elevado con la sonda, desciende un 70%. Tras la extirpación de la superior derecha, con contaje también elevado, desciende aún más. Tras extirpar la superior izquierda, ya no se hacen más determinaciones de ioPTHi.

- **Caso 92.** En la gammagrafía, únicamente se había detectado la paratiroides inferior izquierda. Se extirpa y la ioPTHi desciende. Pero, además de en esta paratiroides, existe una captación elevada en la inferior derecha. Por lo que se extirpa también esta última. La ioPTHi permanece prácticamente sin cambios. Las dos son informadas como patológicas por AP.

4.3.4. Análisis de resultados de la ioPTHi en la Enfermedad multiglandular

Tabla 4.17. Resultados de la ioPTHi en la Enfermedad multiglandular

Caso	Patología	ioPTHi	Seguimiento
5	Adenoma doble	No desciende en la IQ. Baja a las 24h.	Bien
46	Adenoma doble	Desciende tras la extirpación de la 2 ^a .	Bien
74	Hiperplasia	No baja al extirpar la primera. Baja al extirpar las otras dos.	PTH ↑ Ca N
80	Adenoma doble	No desciende al extirpar ambas	Persiste HPTP
87	Hiperplasia	Baja tras extirpar la primera	
92	Adenoma doble	Baja tras extirpar la primera	
96	Adenoma doble	No desciende en la IQ. Baja a las 3h.	

- **Caso 5.** En él, la gammagrafía detectó alteración paratiroidea en ambas localizaciones, siendo dicho hallazgo corroborado por la falta de descenso de la ioPTHi tras la extirpación de la primera glándula, en la intervención. El fallo de la determinación de ioPTHi acontece cuando ésta no desciende tras la extirpación de la segunda glándula patológica. En nuestros primeros pacientes, se observa que, cuando durante el periodo de espera de los 10 minutos tras la extirpación de la glándula se continúa manipulando el campo quirúrgico, pueden originarse elevaciones de la ioPTHi o bien no obtenerse los esperados descensos. Esto puede ser una posible explicación a este caso, en el que teníamos registrado que hubo manipulación durante el periodo de espera.
En este caso, la sonda tampoco fue de ayuda, ya que únicamente facilitó la localización de una de las dos glándulas patológicas.

- **Caso 46.** En este caso, también la gammagrafía había detectado la existencia de enfermedad multiglandular en ambas paratiroides inferiores. La ioPTHi desciende tras la extirpación de ambas, confirmando la exéresis de todo tejido paratiroideo hiperfuncionante.
- **Caso 74.** Es un caso con sospecha de hiperplasia, antes de la intervención quirúrgica. En este paciente, tras la extirpación de la paratiroides con elevado contaje con la sonda, la ioPTHi no desciende; por lo que se exploran los cuatro cuadrantes, extirpando además otras dos glándulas, con descenso de la ioPTHi.
- **Caso 80.** En la gammagrafía se había detectado patología en ambas glándulas paratiroides inferiores, con contaje elevado con la sonda únicamente en una de las glándulas. La ioPTHi no desciende tras la extirpación de ambas paratiroides inferiores. En el seguimiento de este paciente persiste el HPTP.
- **Caso 87.** Es un caso con sospecha de MEN tipo 1 y sospecha de enfermedad paratiroidea multiglandular, con detección de dos paratiroides patológicas, en el lado derecho, por pruebas de imagen, y contajes elevados en estas dos glándulas con la sonda. Al extirpar la primera glándula (inferior derecha), ya desciende la ioPTHi. Luego sería un falso positivo.
- **Caso 92.** En este caso, la gammagrafía sólo había detectado paratiroides patológica inferior izquierda, pero existe sospecha de enfermedad multiglandular, por falta de concordancia entre pruebas de imagen. Con la sonda, se detecta contaje elevado en ambas paratiroides inferiores. Al extirpar una de las paratiroides (inferior izquierda) desciende la ioPTHi.
- **Caso 96.** En la gammagrafía, únicamente se había detectado paratiroides inferior derecha. Con la sonda, se detecta contaje elevado en la superior derecha y se extirpa, con contaje normal en cuadrante inferior derecho y sin visualizar paratiroides patológica. La ioPTHi a los 10 minutos de la extirpación se eleva, por lo que amplían la incisión para explorar el lado contralateral. Detectan una zona de elevado contaje con la sonda en localización superior izquierda, que se

extirpa. Tras determinación de ioPTHi, ésta desciende poco. A las 3 horas después de la intervención, ha descendido un 86%.

En conclusión, en tres casos (46, 74, 80), la ioPTHi ayuda claramente a distinguir la existencia o no de tejido paratiroideo hiperfuncionante residual. En un caso (5), no se mantuvo el periodo de espera sin manipulación, lo que pudo alterar los resultados. En dos casos (87, 92), desciende con la extirpación de una de las dos glándulas patológicas. Y en otro caso (96), ayuda con la detección de adenoma doble no sospechado, pero no desciende tras la extirpación de la segunda paratiroides y sí a las 3 horas.

4.4. SONDA GAMMADETECTORA.

4.4.1. Contaje in vivo

4.4.1.1. Índice glándula/ *background* y correlación con la gammagrafía.

En la tabla 4.18, mostramos, en las 4 primeras columnas, el índice de contaje *in vivo* paratiroides/ *background* obtenido con la sonda en cada cuadrante (SD= superior derecho, ID= Inferior derecho, II= Inferior izquierdo, SI= Superior izquierdo). En rojo, se consigna la medida de las glándulas que se consideraron en el acto quirúrgico como patológicas.

En las 4 siguientes columnas, señalamos con una cruz la glándula que la gammagrafía identificó como patológica.

En la última columna, se expresa la existencia de correlación o discordancia entre la localización por sonda y la gammagráfica (Sí= correlación, No= discordancia, Sí + No= correlación en una glándula y discordancia en otra, S/N= correlación en cuanto al lóbulo en el que se sitúa la glándula patológica, pero no en la localización superior o inferior de la misma).

En la tabla 4.18, únicamente se incluyen los pacientes en los que se había recogido numéricamente el contaje *in vivo* y el *background*. Así, de 64 pacientes, en 48 de ellos las localizaciones gammagráfica y mediante sonda coincidieron exactamente. De los 16 pacientes restantes, en 2 casos no se encontró la paratiroides patológica, en 7 pacientes la gammagrafía indicó correctamente el lado en el que se encontraba la glándula patológica, pero fué la sonda la que localizó la posición exacta. En un caso la gammagrafía localizó una glándula de las 2 patológicas, aunque se equivocó en la localización superior/inferior, y no detectó otra glándula patológica. En otros 6 casos, sonda y gammagrafía únicamente coincidieron

en alguna localización, debido en 2 casos a falsos positivos gammagráficos, en un caso a un falso negativo gammagráfico, en 2 casos a falsos negativos de la sonda, y en otro caso a un falso negativo de la sonda y dos falsos negativos gammagráficos.

Tabla 4.18. Índice contaje in vivo paratiroides/bkg* y Correlación gammagrafía- sonda.

Nº de caso	Índice contaje in vivo/ bkg*				Gammagrafía				Correlación sonda/ gamma.
	SD	ID	II	SI	SD	ID	II	SI	
3	1,03	1,03	1,38	1			+		Si
5	0,99	0,98	1,31	0,99		+	+		Si + No
6			1,66	0,96			+		Si
7			1	1,34			+		S/N
10			1,88	0,87			+		Si
13		2				+			S/N
15	2				+				Si
16	2,46					+			S/N
17	0,99		1,52		+		+		Si + No
20	0,92	1		2,30				+	Si
21	1	0,21				+			Si
22				1,60				+	S/N
23				1,54				+	S/N
25	1,09	2,10				+			Si
27				2		+		+	Si + No
28			1,67				+		Si
29		1,75				+			Si
31	0,40					+			No se localiza
33				1,96				+	Si
39		1,5				+			Si
41			1,71				+		Si
42			1,43				+		Si
47	5,31				+				Si
48			1,40				+		Si
51		1,80				+			Si
52		2,50				+			Si
53		0,63				+			Si
54	1,60	1,02	1,12	1,15	+				Si
57			1,49	0,91		+			Si
58		2		0,84		+			Si
59			1,14				+		Si
60	0,90	1,36	0,92	0,94		+			Si
61		5,07				+			Si
62			1,48				+		Si
63			0,96	1,29			+		Si/No
64			2,27				+		Si
65		2,29				+			Si
67		2,67				+			Si
68			1,78				+		Si

69			2				+		Si
70	Mediastinica				Mediastinica				Si
71		2,58					+		Si
72	1,13	1,13	1,21	1,96			+		No se localiza
73			3,14				+		Si
74	1	1,39	0,83	0,83			+		Si
76		2,71					+		Si
77		2,50					+		Si
78		1,6					+		Si
79		1,17					+		Si
80	1	1	1,2	1			+	+	Si + No
81		3,35					+		Si
83		1,64					+		Si
84		1,56					+		Si
85		1,5					+		Si
86		1,9					+		Si
87	1,49	1,56	0,89	0,89			+		Si + No
89		1,5					+		Si
90		1,62					+		Si
91	1	1,45	1	1			+		Si
92	1	1,43	1,43	0,86				+	Si + No
93			1,71					+	Si
94		1,33					+		Si
95		1,43					+		S/N
96	2	1	0,86	1,14			+		No

Bkg*: background, medido en línea media de tiroides.

Tabla 4.19. Correlación gammagrafía- sonda. Resumen

Correlación		Observaciones	Nº casos	%
Buena correlación	Sí		48	75
Correlación parcial	S + N	Gam. no acierta sup/inf	7	9'5
		FP gammagrafía	2	
		FN gammagrafía	1	
		FN sonda	2	
		FN sonda + 2 FN gam.	1	
No correlación	No	1 FN gam + 1 Gam. no acierta sup/inf	1	1'5
No se localiza			2	3

4.4.1.2. Glándula normal vs patológica.

En el gráfico 4.24, representamos el índice de contaje *in vivo* paratiroides/ *background* (medido este último en línea media de tiroides), correspondiente a las glándulas normales y patológicas).

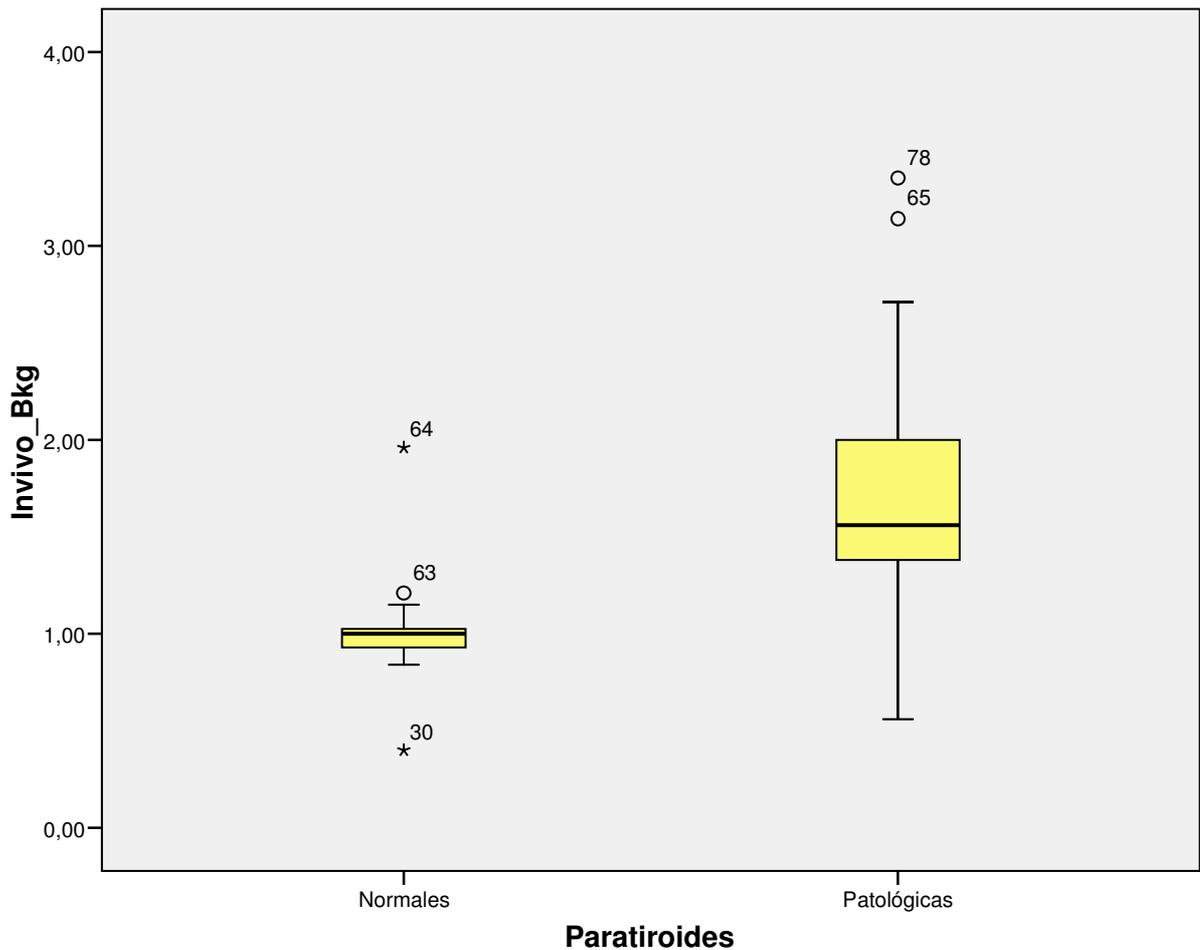


Grafico 4.24. Índice in vivo paratiroides/background en glándulas patológicas y normales (Se han eliminado los valores extremos de las glándulas patológicas: 5,31 y 5,07).

En las tablas 4.20 y 4.22, representamos la estadística descriptiva correspondiente al índice de contaje antes mencionado. Las distribuciones se alejan de la normalidad (Patológicas: $Z=1,5$ y $p=0,022$; No patológicas: $Z=1,5$ y $p=0,016$).

Tabla 4.20. Índice in vivo paratiroides (P)/ background (BKG) en glándulas normales y patológicas.

	N	Media	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
P normales/ BKG	36	1,0058	,20824	1,0000	,40	1,96
P patológicas/ BKG	67	1,7791	,81072	1,6000	,56	5,31
Total	103	1,5088	,75990	1,3800	,40	5,31

Comparando el índice P/ BKG de las glándulas patológicas y no patológicas, mediante el test U de Mann-Whitney (tabla 4.21), encontramos un aumento

significativo en las patológicas. Así mismo, observamos que el 75 % de éstas tienen un índice in vivo/ *background* > 1,38 (es decir, un 38 % superior al *background*).

Tabla 4.21. Comparación Índice in vivo P/ BKG entre glándulas normales y patológicas.

U de Mann-Whitney	268,500
W de Wilcoxon	934,500
Z	-6,492
Sig. asintót. (bilateral)	,000

Tabla 4.22. Índice in vivo P patológica/ BKG

N	67
Media	1,7791
Mediana	1,6000
Desv. típ.	,81072
Mínimo	,56
Máximo	5,31
Percentiles	
25	1,3800
50	1,6000
75	2,0000

4.4.1.3. Patología glandular.

En la tabla 4.23, presentamos los valores del índice de conteo in vivo Paratiroides patológica/ BKG obtenidos en los distintos grupos de patología glandular: adenoma, adenoma doble, hiperplasia, carcinoma.

Tabla 4.23. Índice de conteo in vivo Paratiroides/ BKG por grupos de patología glandular.

AP	Media	N. glándulas	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
Adenoma	1,8744	55	,82630	1,6700	,21	5,31
Adenoma doble	1,3100	6	,38063	1,2250	,98	2,00
Hiperplasia	1,1414	7	,30651	1,0000	,83	1,56
Carcinoma	1,8275	4	1,18955	1,7300	,50	3,35
Total	1,7535	72	,81388	1,5800	,21	5,31

Cuando comparamos, mediante el test de Kruskal-Wallis, el índice obtenido en los distintos grupos encontramos diferencias estadísticamente significativas (tabla).

Tabla 4.24. Comparación Índice in vivo Paratiroides/ BKG entre grupos de patología glandular (Kruskall-Wallis)

Chi-cuadrado	14,219
Gl	3
Sig. asintót.	,003

Haciendo una comparación binaria entre grupos de patología, mediante el test U de Mann-Whitney, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el índice de conteo in vivo paratiroides/ BKG entre adenoma e hiperplasia y entre adenoma y adenoma doble. No encontramos diferencias significativas entre carcinoma y los restantes grupos de patología, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra (tabla 4.25)

Tabla 4.25. Comparaciones binarias Índice in vivo Paratiroides/ BKG entre grupos de patología glandular (Mann-Whitney)

	N	U	P
Adenoma-Adenoma doble	55-6	63	0,013
Adenoma-Hiperplasia	55-7	50	0,002
Adenoma-Carcinoma	55-4	107	0,928
Adenoma doble-Hiperplasia	6-7	15	0,389
Adenoma doble-Carcinoma	6-4	7,5	0,336
Hiperplasia-Carcinoma	7-4	8	0,256

4.4.1.4. Contaje in vivo de Paratiroides y volumen de las glándulas extirpadas

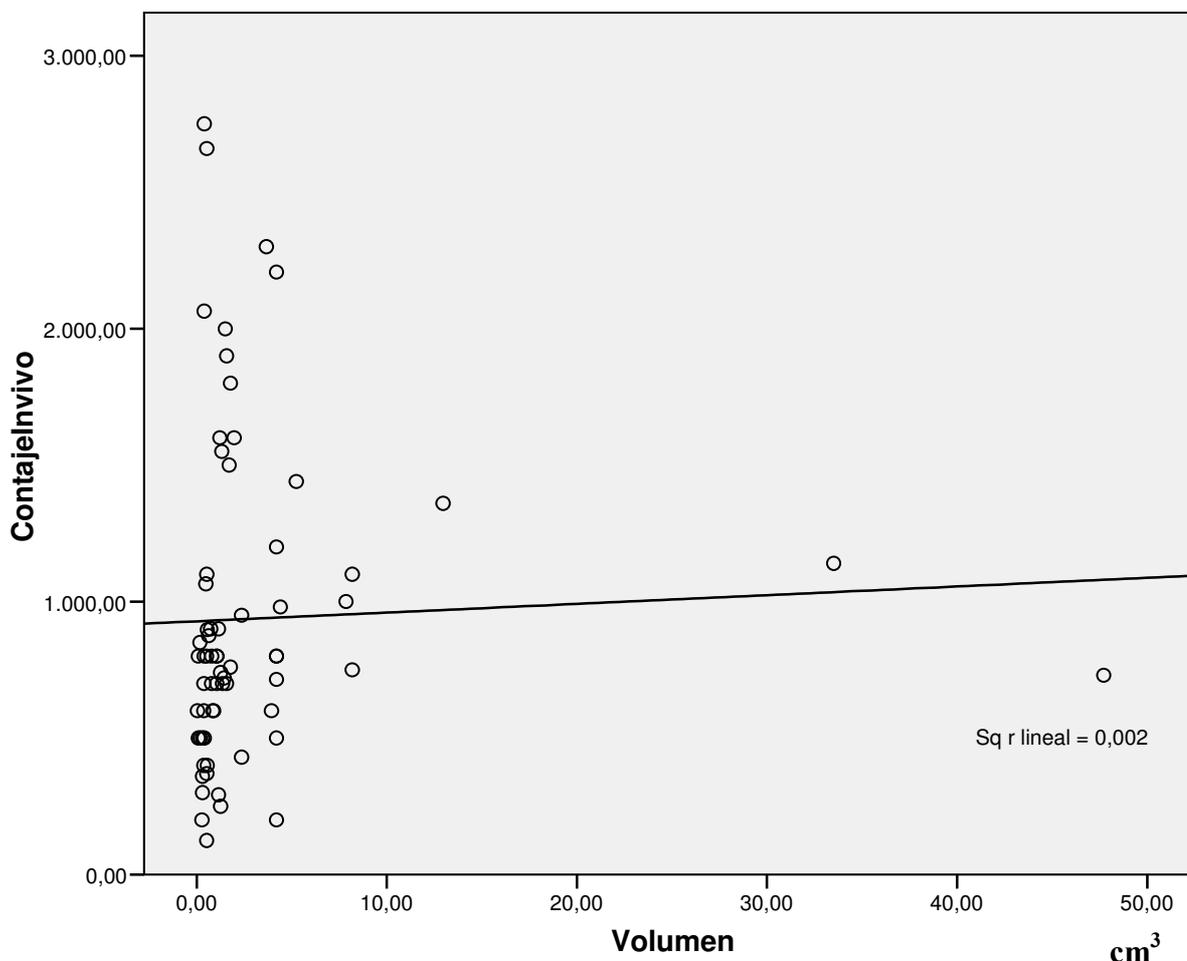
Al investigar la posible correlación del Índice de conteo in vivo P/BKG con el volumen de las glándulas extirpadas, no encontramos correlación lineal, pero sí correlación de Spearman significativa (tabla 4.26). Otro tanto ocurre cuando correlacionamos el conteo de Paratiroides con el volumen glandular (tabla 4.27 y gráfica 4.25).

Tabla 4.26. Correlación de Índice de conteo in vivo Paratiroides/ BKG y volumen glandular:

Correlación de Pearson	r= 0,118	p= 0'336
Correlación de Spearman	ρ = 0,253	p= 0,038

Tabla 4.27. Correlación de contaje in vivo de Paratiroides y volumen glandular:

Correlación de Pearson	$r = 0,039$	$p = 0,755$
Correlación de Spearman	$\rho = 0,339$	$p = 0,005$



Gráfica 4.25. Correlación entre el volumen glandular y el contaje in vivo.

4.4.1.5. Contaje in vivo y descenso de la PTHi intraoperatoria

Al mismo tiempo, cuando se analiza la correlación entre el Índice de contaje in vivo Paratiroides patológica/ BKG y el descenso de la PTH intraoperatoria no encontramos correlación significativa (tabla 4.28). En cambio, cuando comparamos el contaje, en lugar del índice, aunque tampoco encontramos correlación de Pearson, sí observamos correlación de Spearman significativa (tabla 4.29).

Tabla 4.28. Correlación del Índice de conteje In vivo P/ BKG y descenso de PTH

Correlación de Pearson	r= 0,186	p= 0,169
Correlación de Spearman	ρ = 0,49	p= 0,722

Tabla 4.29 Correlación de Contaje In vivo de Paratiroides y descenso de PTH

Correlación de Pearson	r= 0,089	p= 0,516
Correlación de Spearman	ρ = 0,328	p= 0,013

4.4.2. Contaje ex vivo

4.4.2.1. Correlación de contajes In vivo y Ex vivo

En la tabla 4.30 presentamos los descriptivos del contaje in vivo de tiroides, así como de los contajes in vivo y ex vivo de paratiroides. Existe correlación estadísticamente significativa entre estos dos últimos, tanto de Pearson como de Spearman (tabla 4.31)

Tabla 4.30. Contajes de Tiroides y Paratiroides

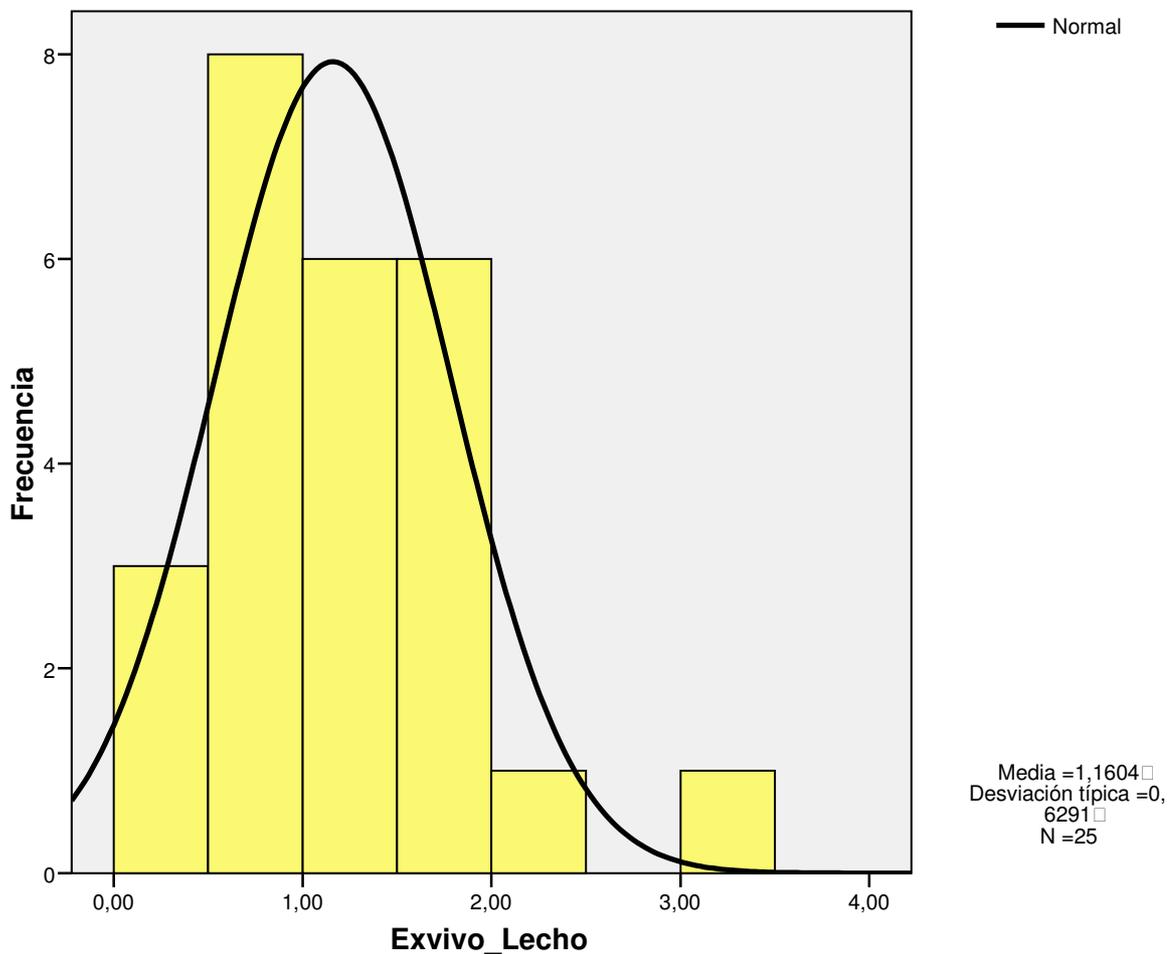
	Contaje In vivo	Contaje Ex vivo	Contaje Tiroides
N	59	67	75
Media	972,12	564,61	577,77
Mediana	800,00	520,00	450,00
Desv. típ.	584,309	339,102	414,696
Mínimo	125	80	55
Máximo	2750	1600	2100
Percentiles			
25	600,00	300,00	350,00
50	800,00	520,00	450,00
75	1140,00	700,00	600,00

Tabla 4.31. Correlación de Contajes In vivo y ex vivo de Paratiroides

Correlación de Pearson	r= 0,740	p= 0,000
Correlación de Spearman	ρ = 0,854	p= 0,000

4.4.2. 2. Índice de contaje paratiroides ex vivo/ lecho postextirpación

En la tabla 4.33 y en la gráfica 4.26, representamos los datos referentes al índice de contaje ex vivo/ lecho, que sigue una distribución normal ($Z=0,705$; $p=0,702$).



Gráfica 4.26. Distribución del contaje Paratiroides ex vivo/ lecho postextirpación.

Tabla 4.33. Descriptivos del Índice Paratiroides ex vivo/ Lecho.

N	25
Media	1,1604
Mediana	1,1400
Desv. Típ.	,62910
Mínimo	,26
Máximo	3,04
Percentiles	
25	,6556
50	1,1400
75	1,5357

4.4.2.3. Patología glandular

En la tabla 4.34 presentamos los resultados del contaje ex vivo, expresados como índice Paratiroides/ lecho, en los distintos grupos de patología paratiroidea

Tabla 4.34. índice paratiroides ex vivo/ lecho. Descriptivos de los grupos de patología paratiroidea.

AP	N	Media	Desv. Típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
Adenoma	17	1,2002	,64521	1,0526	,49	3,04
Adenoma doble	3	1,1339	,86919	1,1400	,26	2,00
Hiperplasia	5	1,0412	,55378	1,3000	,30	1,50
Total	25	1,1604	,62910	1,1400	,26	3,04

Cuando comparamos, mediante el test de Kruskal Wallis, los resultados del contaje ex vivo, expresados como índice Paratiroides/ lecho, obtenidos en los adenomas, adenomas dobles e hiperplasias, no encontramos diferencias significativas (Tabla 4.35).

Tabla 4.35. Índice paratiroides ex vivo/ lecho Comparación entre grupos de patología paratiroidea.

Chi-cuadrado	,257
Gl	2
Sig. asintót.	,880

4.4.2.4. Correlación con el descenso de ioPTHi

Así mismo, al analizar la posible correlación del índice de contaje Paratiroides ex vivo/ lecho con el descenso de ioPTHi, expresado este último mediante el índice PTH 10min/ PTH basal, no encontramos correlación significativa ni de Pearson ($r=0,479$; $p=0,052$) ni de Spearman ($\rho=0,439$, $p=0,078$).

En cambio, sí existe correlación estadísticamente significativa, tanto de Pearson como de Spearman, entre el descenso de ioPTHi y el contaje ex vivo de Paratiroides (tabla 4.36 y gráficas 4.27 y 4.29).

Tabla 4.36 Correlación de Contaje ex vivo de Paratiroides y descenso de ioPTHi

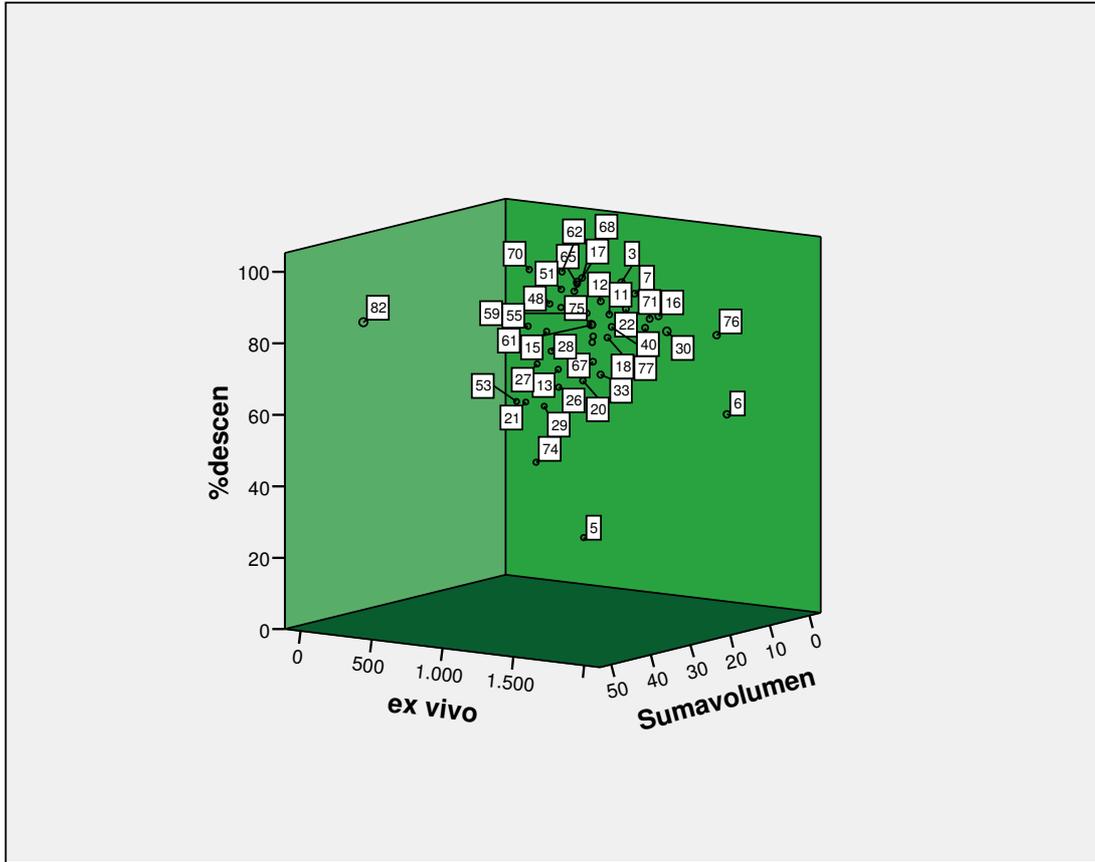
Correlación de Pearson	$r= 0,331$	$p= 0,012$
Correlación de Spearman	$\rho= 0,411$	$p= 0,001$

4.4.2.5. Correlación con el volumen glandular

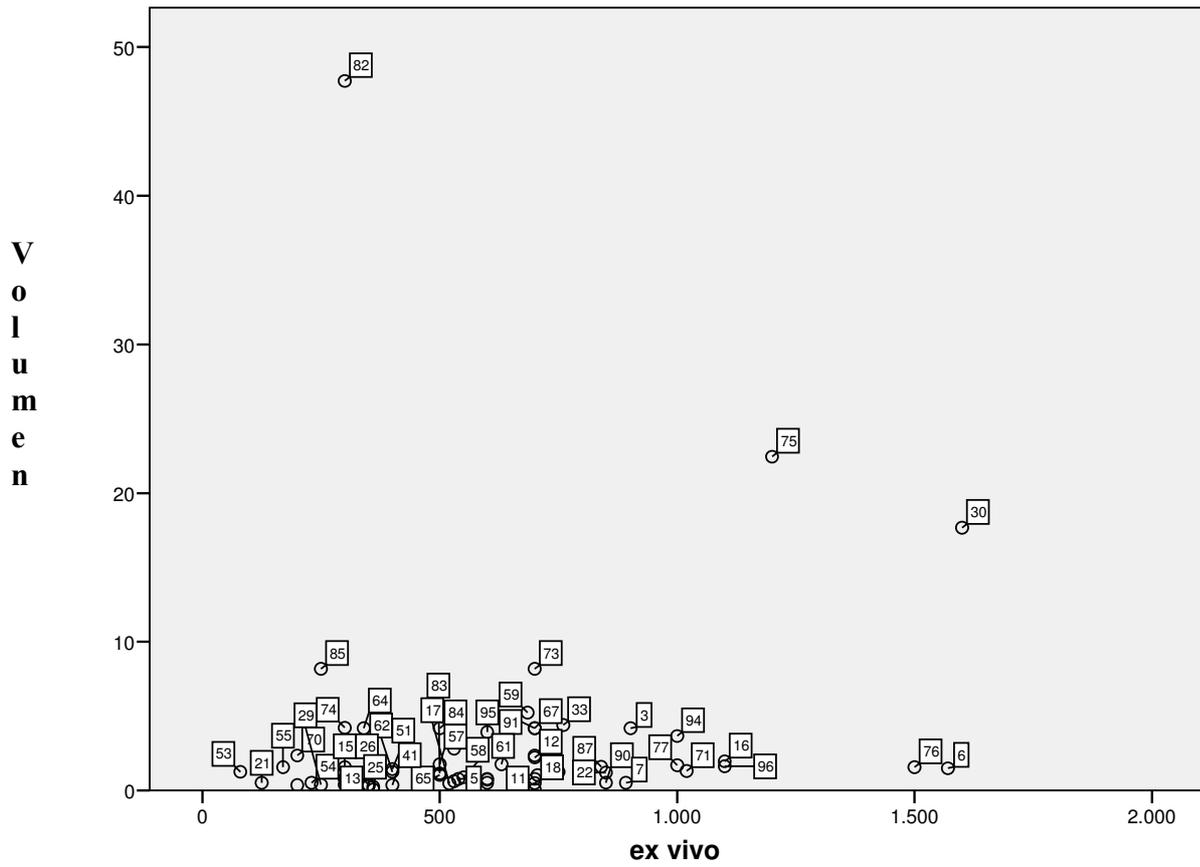
Tampoco encontramos correlación significativa de Pearson ($r= 0,246$; $p=0,247$) ni de Spearman ($\rho=0,154$; $p=0,473$) entre el índice de contaje ex vivo/ lecho y el volumen de la glándula patológica extirpada. Pero sí hay correlación de Spearman significativa entre éste último y el contaje ex vivo de paratiroides, no existiendo correlación de Pearson (Tabla 4.37 y gráficas 4.27 y 4.28)

Tabla 4.37 Correlación de Contaje ex vivo de Paratiroides y volumen de la glándula extirpada

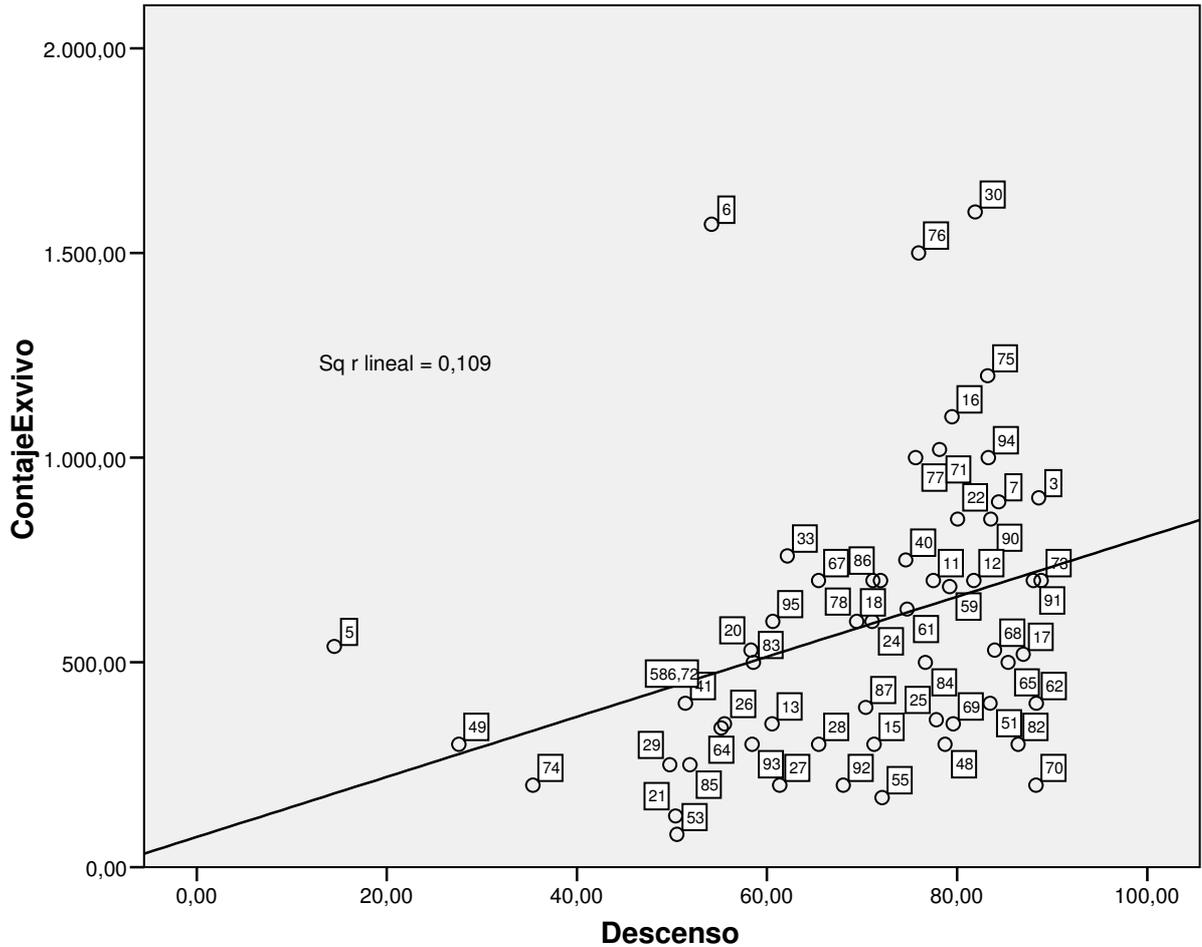
Correlación de Pearson	$r= 0,153$	$p= 0,219$
Correlación de Spearman	$\rho= 0,355$	$p= 0,003$



Gráfica 4.27 Correlación entre volumen total de las glándulas extirpadas, descenso de ioPTHi y Contaje ex vivo.



Grafica 4.28. Correlación entre el conteo ex vivo y el volumen glandular.



Grafica 4.29. Correlación entre el Contaje ex vivo y el descenso ioPTHi.

4.4.3. Aportación y limitaciones de la sonda.

4.4.3.1. Aportaciones de la sonda

En 7 casos (7, 11, 16, 20, 22, 23, 63, 96), la sonda permitió precisar la localización exacta de la paratiroides patológica, puesto que la exploración gammagráfica sólo identificaba la lateralidad de la glándula patológica, pero no la localización inferior o superior, o bien daba una localización errónea aunque en el mismo lado, por ejemplo inferior siendo superior.

En 3 casos (17, 24, 27), la sonda eliminó un falso positivo gammagráfico, ya que reconoció como patológica una sola glándula (superior izquierda), mientras que el informe gammagráfico consideraba también patológica la inferior derecha. El

descenso post-exéresis de la ioPTHi (ya comentado) y el análisis anatomopatológico confirmaron el resultado de la sonda.

En un caso (43) que la MIBI era negativa, permitió localizar la glándula.

En 3 casos (48, 83, 86) confirma MIBI, que era dudosa.

En el caso 92 detecta un segundo adenoma, que había resultado negativo en la gammagrafía.

En todos los casos, 20 pacientes, de glándulas paratiroides ectópicas (9, 14, 16, 30, 36, 37, 39, 42, 44, 49, 65, 66, 67, 70, 75, 82, 87, 89, 91, 95) facilitó la localización:

Caso 9: Fue operada sin diagnóstico de localización ni sonda en marzo del 2001, extirpándole las glándulas paratiroides superior derecha e inferior izquierda (que son informadas como normales en AP). Sigue con hiperparatiroidismo.

En 2002, se detecta en la gammagrafía con MIBI glándula submaxilar ectópica y, en 2003, se interviene quirúrgicamente, localizándola con la sonda y siendo extirpada. La ioPTHi desciende.

Caso 23. Ayudó a diferenciar paratiroides patológica de tejido linfograso, que morfológicamente se confundían, pero el tejido linfoide no captaba radiotrazador (ya comentado en la ioPTHi)

Caso 32: La glándula inferior izquierda fue detectada en la gammagrafía con MIBI y también con la sonda, pero, al ser de pequeño tamaño, los cirujanos biopsiaron la glándula superior izquierda, que resultó normal. La ioPTHi descendió.

Caso 44 (es una ectópica): Hiperparatiroidismo recidivante con paratiroidectomía subtotal, en el 2000 (extirpación superior derecha, AP: hiperplasia nodular). En gammagrafía con MIBI, paratiroides inferior derecha, que en la cirugía tiene elevado contaje con sonda y se extirpa. La ioPTHi baja.

Caso 96. Ayudó a localizar exactamente la paratiroides patológica que en la gammagrafía fue dado como inferior y era superior. Y además, ayudó a localizar la segunda paratiroides patológica, en localización superior izquierda, no informado en la gammagrafía, y que presentó contaje elevado con la sonda.

4.4.3.2. Fracazos de la sonda

Caso 5: Falso negativo sonda. La gammagrafía detecta dos glándulas patológicas, que son extirpadas y confirmadas por AP en la operación, pero el conteo con la sonda sólo reconoce como patológica la inferior izquierda (ya comentado en la ioPTHi).

Caso 21: Falso negativo sonda. En un paciente con bocio nodular coloidal, la gammagrafía detectó una glándula patológica de localización inferior derecha, confirmada anatomopatológicamente. Con la sonda se obtuvo en dicha localización un bajo conteo, registrándose, en cambio, el mayor conteo (600 c.p.m.) a nivel superior tiroideo.

Caso 8: Dudoso falso negativo de la sonda. Se detecta una localización superior derecha en la gammagrafía con MIBI, pero no se logra encontrar con la sonda en la cirugía. Es un paciente con una cirugía de tiroides previa, en la que únicamente le dejaron el lóbulo tiroideo derecho, en 1985. En esta IQ se extirpa un nódulo tiroideo con un conteo muy elevado y no se detecta con la sonda paratiroides patológica. Se realiza tiroidectomía subtotal derecha y no desciende la PTH. En la cirugía se detecta una zona de elevado conteo (1800-2000) en zona retroesternal/retroclavicular. El paciente continúa con HPT. Realizado estudio de SPECT en este paciente en año 2008, visualiza una paratiroides patológica ectópica en mediastino anterior, a la que posiblemente no se pudo acceder con este tipo de intervención (ya comentado).

Caso 31: Dudoso falso negativo sonda. La Gammagrafía localizó patología derecha. En la IQ se encontró un nódulo tiroideo derecho que captaba mucho con la sonda. Se extirpó el lóbulo derecho tiroideo, descendiendo más del 50% la ioPTHi, pero no encontrándose en AP glándula paratiroides intratiroidea (ya comentado). Se visualizó la paratiroides superior derecha, que era de tamaño normal y con bajo conteo, y no se extirpó. Se efectuó tiroidectomía total. La paciente en el seguimiento normaliza

valores de calcio y PTHi siendo dada de alta, por lo que se considera la posibilidad de paratiroides intratiroidea no detectada en el estudio anatomopatológico, aunque en un momento se consideró fracaso quirúrgico.

Caso 38: La gammagrafía con MIBI era negativa (probable paratiroides de lavado rápido) y los contajes con la sonda fueron bajos.

Caso 53: Falso negativo sonda. Hay un nódulo caliente tiroideo en gammagrafía, con captación de MIBI en el mismo lugar, en lóbulo derecho. En la cirugía se ve paratiroides detrás de nódulo tiroideo. El contaje de la paratiroides resultó bajo.

Caso 72: Falso negativo de la sonda. Se realiza una cirugía selectiva inferior izquierda en base al resultado gammagráfico sin detectar elevado contaje en esa zona. Se amplía la incisión y no se visualizan paratiroides patológicas en el lado derecho. Se hace una hemitiroidectomía izquierda y una determinación de ioPTHi a los 10 minutos, observándose una elevación en los valores respecto a los basales. Persiste HPTP.

Caso 74. Falsos negativos. Solo se detecta elevado contaje en la paratiroides de mayor tamaño encontrada en la localización dada por la gammagrafía. El resto de paratiroides extirpadas, que son informadas como hiperplásicas por anatomía patológica tienen bajo contaje.

Caso 80. Falso negativo. Se detecta elevado contaje en una de las dos glándulas detectadas como patológicas tanto en la gammagrafía y en el análisis anatomopatológico. La ioPTHi no descendió a los 10 minutos de la extirpación de ambas glándulas paratiroides. La paciente persiste con HPTP.

Caso 87. Esta paciente tiene un síndrome MEN 1. Un falso negativo de la sonda. Detecta dos glándulas patológicas con elevado contaje (superior derecha e inferior derecha). Otra de las glándulas extirpadas (superior izquierda) y considerada como patológica por la anatomía patológica tiene bajo contaje. La ioPTHi da un falso positivo, ya que desciende al extirpar la primera paratiroides.

4.4.3.3. Patología concomitante tiroidea

Caso 3. Bocio nodular coloide. Hemitiroidectomía izquierda, en la misma IQ, con el resultado: hiperplasia nodular + tiroiditis linfocítica focal. **Sin problemas con la sonda.**

Caso 7. Bocio multinodular. Hemitiroidectomía derecha, en la misma IQ. **La sonda ayudó a precisar la localización (ya comentado).**

Caso 8. No se localizó paratiroides. Tenía un nódulo tiroideo visible en la gammagrafía y con elevado conteo (ya comentado). **Falso positivo de la sonda.**

Caso 9. Nódulos tiroideos en TAC. Cirugía previa, en Marzo de 2001, sin diagnóstico de localización (paratiroidectomía subtotal y nodulectomía tiroidea. Persistió el HPT y se detectó paratiroides submaxilar izquierda. Nueva intervención quirúrgica. **Sin problemas con la sonda (ya comentado).**

Caso 11. Bocio nodular. **Sin problemas con la sonda**

Caso 14. Bocio nodular coloide. **Sonda de gran ayuda para localizar paratiroides retroclavicular (ya comentada).**

Caso 17. Bocio nodular coloide. **Sin problemas con la sonda**

Caso 18. Nódulo tiroideo. **Sin problemas con la sonda**

Caso 21. Tiroiditis de Hashimoto + bocio nodular coloide. Contaje muy elevado en lóbulo superior tiroideo (600 c.p.m.) y bajo conteo en paratiroides inferior derecha (patológica). **Fracaso de la sonda, ya comentado.**

Caso 22. Bocio nodular coloide (Nódulo en lóbulo derecho). Lobectomía total derecha, en la misma IQ. **La sonda ayudó a precisar la localización (ya comentado).**

Caso 24. Quiste tiroideo. **La sonda elimina un falso positivo gammagráfico.**

Caso 25. Bocio nodular (nódulo tiroideo inferior derecho). Adenoma paratiroideo inferior derecho. **Sin problemas con la sonda.**

Caso 31. Bocio multinodular (nodular coloide) endotorácico. Posible adenoma de paratiroides en la Gammagrafía con MIBI, en 2003. Nódulo frío en la misma localización, en la gammagrafía tiroidea, en 2004. En la IQ se encontró un nódulo tiroideo derecho que captaba mucho con la sonda. Se visualizó la paratiroides superior derecha, que era de tamaño normal y con bajo contaje, y no se extirpó. Se extirpó el lóbulo derecho tiroideo, descendiendo la PTH más del 50%, pero no encontrándose en AP glándula paratiroides intratiroidea (ya comentado). Escasa captación en el resto del tiroides y lecho quirúrgico postexéresis de lóbulo derecho. Se efectuó tiroidectomía total. A pesar de que las gammagrafías con MIBI en 2005 y 2006 son normales, la paciente continúa con hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario). **Falso negativo de la sonda**

Caso 35. Quiste tiroideo. **Sin problemas con la sonda.**

Caso 36. Hiperplasia nodular coloide (tiroidectomía derecha). **De gran ayuda la sonda, porque la paratiroides patológica estaba en situación paraesofágica profunda (ya comentada).**

Caso 39. BMN. **Ayuda a localizar el adenoma ectópico en situación retroclavicular.**

Caso 41. BMN tóxico, intervenido quirúrgicamente en 1993. **Sin problemas con la sonda**

Caso 44. Nódulos tiroideos en ecografía. **La sonda ayuda a la localización de la glándula ectópica. Es una reintervención.**

Caso 48. Tiroiditis. **La sonda ayuda a confirmar una gammagrafía dudosa.**

Caso 49. Nódulo tiroideo que motivó hemitiroidectomía dcha. La sonda ayudó a localizar paratiroides de localización mediastínica (ya comentada).

Caso 51. Nódulos tiroideos. Sin problemas con la sonda.

Caso 53. Nódulo tiroideo y detrás la glándula paratiroides patológica. Falso negativo de la sonda y falso positivo en nódulo tiroideo (ya comentado).

Caso 54. Bocio eutiroideo. Sin problemas con la sonda.

Caso 56. Nódulo tiroideo inferior derecho y glándula paratiroides sup. izqda. patológica). Sin problemas con la sonda

Caso 63. Tiroiditis de Hashimoto. La sonda ayuda a la localización exacta glandular.

Caso 64. Bocio MN con hemitiroidectomía izquierda. Sin problemas con la sonda.

Caso 66. Bocio MN con hemitiroidectomía derecha. Era una recidiva y fue de utilidad la sonda al ser una paratiroides ectópica, intratiroidea.

Caso 72. Nódulo tiroideo inferior izquierdo. No se localizó la paratiroides patológica. Falso positivo en nódulo tiroideo.

Caso 77. Nódulos tiroideos. Se realiza hemitiroidectomía izquierda. Sin problemas con la sonda.

Caso 78. Nódulo tiroideo (se realiza nodulectomía). Sin problemas con la sonda.

Caso 79. Nódulos tiroideos. Hemitiroidectomía derecha. Sin problemas con la sonda.

Caso 80. BMN. Por lo que se realiza hemitiroidectomía izquierda. Falso negativo de la sonda (ya comentado)

Caso 81. Carcinomas de paratiroides y papilar de tiroides. Sin problemas con la sonda.

Caso 82. Carcinoma de paratiroides y Bocio nodular coloide. Sin problemas con la sonda.

Caso 93. BMN. Sin problemas con la sonda.

4.4.4. Eficacia diagnóstica de la sonda.

Para evaluar la eficacia diagnóstica de la sonda intraoperatoria, hemos realizado una curva ROC con los datos numéricos del conteo in vivo y del background (índice in vivo/bkg). La sensibilidad y la especificidad de una prueba dependen del punto de corte elegido para diferenciar entre pacientes sanos y enfermos, y en el caso de la sonda, para diferenciar entre glándulas normales y patológicas. Para nosotros es más importante obtener una buena sensibilidad diagnóstica para poder localizar el máximo número de glándulas patológicas, aun con una pérdida tolerable de especificidad. De esta manera, hemos tomado como índice in vivo/bkg ideal para diferenciar entre ambos tipos de glándulas **1.13**, el cual nos ofrece una sensibilidad de 88,1% y una especificidad de 91,7% (Gráficas 4.30 y tablas 4.38, 4.39, 4.40 y 4.41)

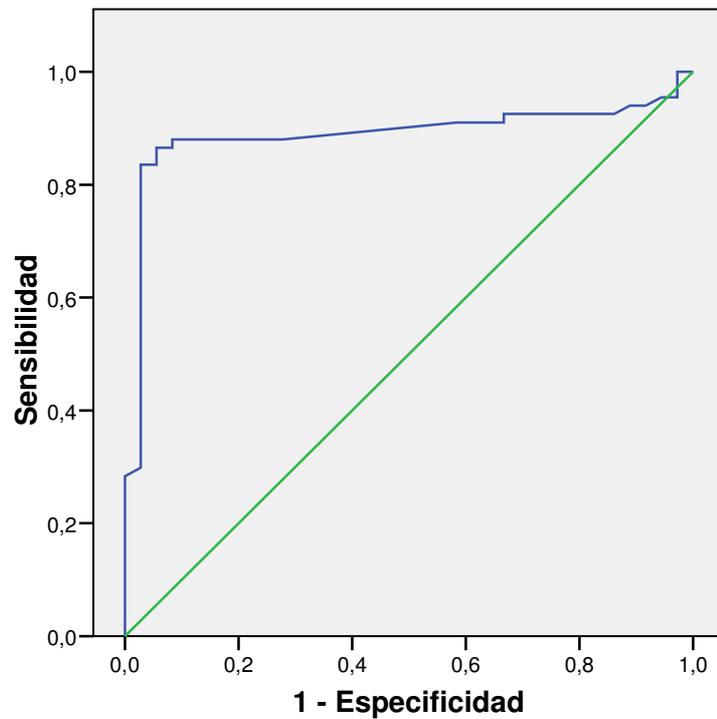
Tabla 4.38. Curva ROC. °Resumen del proceso de casos

Paratiroides	N válido (según lista)
Positivo(a)	67
Negativo	36
Perdido	10

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado real positivo.

a El estado real positivo es 2.

Curva COR



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfica 4.30. Curva ROC correspondiente al Índice de Contaje in vivo Paratiroides/ background

Tabla 4.39. Curva ROC. Área bajo la curva.

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,889	,036	,000	,817	,960

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Gráfica 4.40. Curva ROC. Variables resultado de contraste: Índice Invivo Paratiroides/Bkg

Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,6000	1,000	1,000	1,4400	,657	,028
,4800	1,000	,972	1,4650	,642	,028
,6950	,985	,972	1,4850	,627	,028
,8350	,955	,972	1,4950	,597	,028
,8500	,955	,944	1,5100	,567	,028
,8650	,940	,917	1,5300	,552	,028
,8800	,940	,889	1,5500	,537	,028
,8950	,925	,861	1,5800	,507	,028
,9050	,925	,833	1,6100	,463	,028
,9150	,925	,806	1,6300	,448	,028
,9300	,925	,750	1,6500	,433	,028
,9500	,925	,722	1,6650	,418	,028
,9700	,925	,667	1,6900	,403	,028
,9850	,910	,667	1,7300	,373	,028
,9950	,910	,583	1,7650	,358	,028
1,0100	,881	,278	1,7900	,343	,028
1,0250	,881	,250	1,8400	,328	,028
1,0600	,881	,194	1,8900	,313	,028
1,1050	,881	,167	1,9300	,299	,028
1,1250	,881	,139	1,9800	,284	,000
1,1350	,881	,083	2,0500	,209	,000
1,1450	,866	,083	2,1850	,194	,000
1,1600	,866	,056	2,2800	,179	,000
1,1850	,851	,056	2,2950	,164	,000
1,2050	,836	,056	2,3800	,149	,000
1,2500	,836	,028	2,4800	,134	,000
1,3000	,821	,028	2,5400	,104	,000
1,3200	,806	,028	2,6250	,090	,000
1,3350	,791	,028	2,6900	,075	,000
1,3500	,776	,028	2,9250	,060	,000
1,3700	,761	,028	3,2450	,045	,000
1,3850	,746	,028	4,2100	,030	,000
1,3950	,731	,028	5,1900	,015	,000
1,4150	,716	,028	6,3100	,000	,000

a El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

Tabla 4.41. Puntos de corte óptimos del índice Paratiroides/bkg.

Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad
1,1350	88,1	91,7
1,1450	86,6	91,7
1,1600	86,6	94,4
1,1850	85,1	94,4
1,2050	83,6	94,4
1,2500	83,6	97,2

Para poder evaluar la eficacia diagnóstica de la sonda en el total de nuestros casos, tuvimos en cuenta, no sólo los pacientes en los que estaba consignado numéricamente el conteo *in vivo* y el *background*, sino los pacientes en que estaba recogido el conteo *ex vivo* y el *lecho post-exéresis*, y aquellos casos en que poseíamos información fiable sobre la ayuda de la misma en la localización de las glándulas. Esta información será empleada en el apartado 4.5 del capítulo de resultados, para su evaluación conjunta con la determinación de ioPTHi y la gammagrafía.

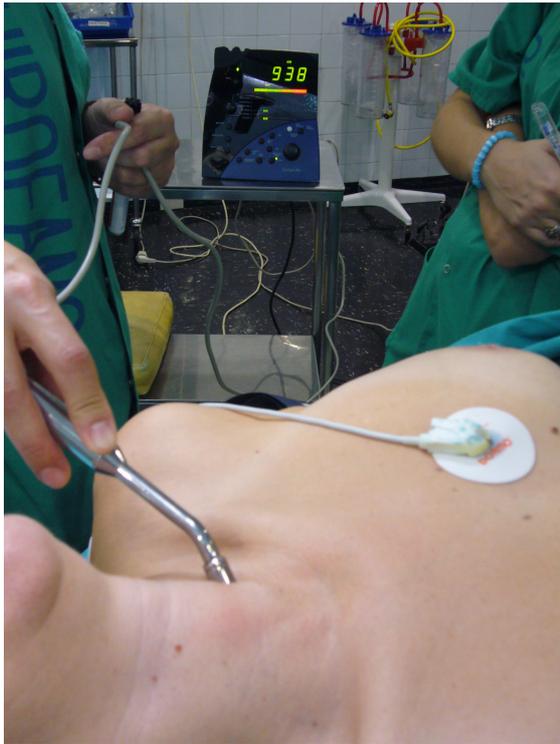


Fig. 4.31. Contaje (cps) con sonda gammadetectora en piel.



Fig. 4.32. Sonda gammadetectora en campo operatorio. Incisión selectiva.

4.5. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA, ioPTHi Y SONDA GAMMADETECTORA.

4.5.1. Comparación de los resultados globales de las tres técnicas.

Para facilitar la comparación, expresamos los resultados en forma de tabla. Hemos reflejado, en la cuarta, quinta y sexta columna de la tabla, los aciertos (+) o fallos (-) de la gammagrafía, la sonda, y la ioPTHi. En la segunda y tercera columna, consignamos aclaraciones, sobre estas dos últimas, que consideramos pertinentes y en la quinta, añadimos alguna información relevante, generalmente acerca de la patología concomitante tiroidea.

Tabla 4.42. Comparación de resultados de la sonda y la ioPTHi

Ca so	SONDA	ioPTHi	Gam	Son	PTH	Patología Tiroidea
3	S.C.	S.C.	+	+	+	Bocio (nod cal Inf I)
4	S.C.	Baja a los 15 min	+	+	(+)*	
5	1VP + 1FN	24 h (manip) (fallo)	+	+/-	+/-	
6	S.C.	S.C.	+	+	+	
7	Localización exacta	S.C.	-/+	+	+	BMN
8	FP (nódulo tiroideo)	No baja (VN)	-	-?	(+)*	Operada+BMN
9	Submaxilar	Confirma sonda; 45%	+	+	(+)*	Recidiva y Operada BMN
10	S.C.	S.C.	+	+	+	
11	Localización exacta	S.C.	+	+	+	BN
12	S.C.	S.C.	+	+	+	
13	S.C.	S.C.	+	+	+	
14	Retroclavicular	Tras completar paratiroidectomía	+	+	(+)*	BNC
15	S.C.	S.C.	+	+	+	
16	Localización exacta Paraesofágica	S.C.	-/+	+	+	
17	S.C.	Éxito	-	+	+	BMN
18	S.C.	S.C.	+	+	+	Nódulo Tiroideo
19	S.C.	30 min (fallo)	+	+	-	

20	Localización exacta	S.C.	+	+	+	
21	FN + FP	S.C.	+	-	+	BMN (NódcalSupD)
22	Localización exacta	S.C.	-/+	+	+	BN
23	Localización exacta	Confirma sonda (15 m)	+	+	(+)*	1º Tejido linfograso
24	Elimina FP gammag.	S.C.	-	+	+	Quiste tiroideo
25	S.C.	S.C.	+	+	+	BN + Ade fol D
26	S.C.	S.C.	+	+	+	
27	Elimina FP gammag.	Confirma sonda (éxito)	-	+	+	
28	S.C.	S.C.	+	+	+	
29	S.C.	S.C.	+	+	+	
30	Mediastino Superior	S.C.	+	+	+	
31	FN + FP ??	FP ??	+/-	-?	-?	BMN + Nód frío D
32	S.C.	S.C.	+	+	+	Era de peq tamaño
33	S.C.	S.C.	+	+	+	
34	S.C.	24 h (manip) (fallo)	+	+	-	
35	S.C.	Sólo baja 43%	+	+	(+)*	Quiste
36	Paraesofágica	S.C.	+	+	+	BN Dcho
37	Retrotraqueal	Baja a 24 h	+	+	(-)*	
38	Bajos contajes	No desciende	-	-	-	
39	Retroclavicular	S.C.	+	+	+	BMN
40	S.C.	S.C.	+	+	+	
41	S.C.	S.C.	+	+	+	Bocio operado
42	Paraesofágica	S.C.	+	+	+	
43	Aportación: MIBI -	Sólo 24 h (no válido)	-	+	n.v.	
44	Ectópica	Confirma sonda	+	+	+	Reinterv. Nód tiroid
45	S.C.	Baja a las 24 h	+	+	-	Hipotiroidis subclín
46	S.C.	S.C.	+	+	+	
47	S.C.	S.C.	+	+	+	
48	Confirma (MIBIduda)	S.C.	+/-	+	+	Tiroiditis
49	Intratímica	30 min (mediastínica)	+	+	(-)*	Bocio + Nod frío D
50	S.C.	S.C.	+	+	+	Hipotiroidis subclín
51	S.C.	S.C.	+	+	+	BN
52	S.C.	No tiene PTH	+	+		
53	FN + FP	S.C.	+	-	+	BN Dcho
54	S.C.	No tiene PTH	+	+		Bocio eutiroideo
55	S.C.	S.C.	+	+	+	
56	S.C.	No tiene PTH	-	+		BN Dcho
57	S.C.	No tiene PTH	+	+		
58	S.C.	No tiene PTH	+	+		
59	S.C.	S.C.	+	+	+	
60	S.C.	S.C.	+	+	+	
61	S.C.	S.C.	+	+	+	
62	S.C.	S.C.	+	+	+	Hipotiroidis subclín
63	Localización exacta	No medida tras extirpar verdadera	+/-	+	+/-	Hashimoto
64	S.C.	S.C.	+	+	+	BMN Izq
65	Retroesofágica	S.C.	+	+	+	

66	Aporta: Intratiroidea	S.C.	-	+	+	Recidiva. BMN
67	Paratraqueal	S.C.	+	+	+	
68	S.C.	S.C.	+	+	+	
69	S.C.	S.C.	+	+	+	Ca paratiroides
70	Mediastínica	S.C.	+	+	+	
71	S.C.	S.C.	+	+	+	
72	FP + No Se Encuentra	S.C.	-	-	(+)*	Nód tiroid Inf Izdo
73	S.C.	S.C.	+	+	+	
74	1VP + 3 FN	S.C.	-	+/-	+	
75	Mediastínica	S.C.	+	+	+	
76	S.C.	S.C.	+	+	+	
77	S.C.	S.C.	+	+	+	Nódulo
78	S.C.	S.C.	+	+	+	Nódulo
79	S.C.	Baja al quitar la patolo	+	+	+	Adeno folic Sup Izq
80	1VP + 1 FN	No desciende (VN). HPT persistente.	+	+/-	(+)*	BMN + Nódulo Izq
81	S.C.	S.C.	+	+	+	BNC. Ca paratiroid
82	Retroesternal	S.C.	+	+	+	Ca papilar
83	Confirma MIBI duda	S.C.	+/-	+	+	
84	S.C.	S.C.	+	+	+	
85	S.C.	S.C.	+	+	+	
86	Confirma MIBI	S.C.	+/-	+	+	Discrepancia ECO/MIBI
87	2 VP + 1 FN	FP	-	+/-	(-)*	
88	S.C.	S.C.	+	+	+	
89	Retroesofágica	S.C.	+	+	+	
90	S.C.	S.C.	+	+	+	
91	Retroesternal	S.C.	+	+	+	Recidiva
92	Detecta FN gammag.	FP	-	+	(-)*	
93	S.C.	S.C.	+	+	+	BMN
94	S.C.	S.C.	+	+	+	
95	Retroesofágica	S.C.	+	+	+	
96	Ayuda localización exacta y detecta una paratiroides más	Detecta adenoma doble	-	+	+/-	

En esta tabla, se señala:

(+) cuando la gammagrafía, la sonda, y la ioPTHi aciertan. Concretamente, en el caso de la PTHi, si desciende al extirpar el adenoma único, se considera (+) y si no desciende porque queda enfermedad residual, también se considera (+), ya que, en ambos casos, el diagnóstico de enfermedad multiglandular, persistente o no, es acertado.

(-) cuando falla la gammagrafía, la sonda, y la ioPTHi.

(+)* o (-)* pueden considerarse positivo o negativo, respectivamente, aunque se añade un comentario explicativo.

(+/-) indica que se acierta en una de las glándulas afectadas, pero no en todas. Por ejemplo, en el caso de la sonda, es que se registra conteo elevado en una glándula patológica, pero no en otra. En el caso de la PTHi, la falta de descenso permite localizar un segundo adenoma, pero el retardo del

descenso (3 horas, p.ej.), después de extirpar este último adenoma, obliga a concluir la intervención sin la certeza de haber resecado toda glándula patológica.

(-?) son casos en que no se encuentra la paratiroides patológica y que, aunque se considerarían fracaso de la intervención y, en ocasiones, fallo de la sonda y/o ioPTHi, son casos dudosos. Por tanto, han sido ya comentados en diversas ocasiones.

(n.v.), significa no valorable;

(S.C.): Sin comentarios.

El número de caso en rojo indica que se practicó una cirugía bilateral.

En la tabla siguiente (4.43) mostramos un resumen de los resultados antes expuestos, clasificando como aciertos: (+) y (+*); fallos (-) y (-*); y dudosos (+/-) y (-?):

Tabla 4.43. Porcentaje de aciertos y fallos de gammagrafía, sonda y ioPTH.

	Aciertos	Dudosos*	Fallos	no tiene/n.v	
Sonda	84 (89,4%)	6 (6,4%)	4 (4,2%)		94
ioPTHi	76 (86,4%)	4 (4,5%)	8 (9,1%)	6	94
Gammagraf	73 (77,7%)	8 (8,5%)	13 (13,8%)		94

*Incluye fallo/acierto relativo

4.4.1.1. Comparación de los resultados de la gammagrafía y la sonda

En la tabla (4.44), podemos observar cómo globalmente la sonda intraoperatoria mejora los resultados de la gammagrafía (89,4% frente a 77,7%):

Tabla 4.44. Concordancia de resultados de la gammagrafía y la sonda

			Gammagrafía			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
SONDA	NEGATIVO	Recuento	2	2	0	4
		% del total	2,1%	2,1%	,0%	4,3%
	POSITIVO	Recuento	8	69	7	84
		% del total	8,5%	73,4%	7,4%	89,4%
	DUDOSO	Recuento	3	2	1	6
		% del total	3,2%	2,1%	1,1%	6,4%
Total		Recuento	13	73	8	94
		% del total	13,8%	77,7%	8,5%	100,0%

A. Casos en que las dos técnicas (gammagrafía y sonda) aciertan en la localización: 69 pacientes

- B. Casos en que la gammagrafía detecta correctamente las glándulas patológicas y la sonda falla: 21 y 53.
- C. Casos en que la gammagrafía localiza correctamente las glándulas patológicas y la sonda es dudosa (sólo detecta una): 5 y 80.
- D. Casos en que gammagrafía falla en la localización y la sonda tiene éxito: 17, 24, 27, 43, 56, 66, 92, 96.
- E. Casos en que la gammagrafía falla en la localización y la sonda es dudosa: 8, 74, y 87.
- F. Casos en que la gammagrafía es dudosa y la sonda es positiva: 7, 16, 22, 48, 63, 83, 86.
- G. Caso en que ambas técnicas son dudosas: 31.
- H. Casos en que las dos técnicas fallan: 38 y 72.

Estos casos están comentados en el apartado de resultados (4.4.3) dedicado a la sonda intraoperatoria.

4.5.1.2. Comparación de los resultados de la gammagrafía y la ioPTHi

También la ioPTH mejora los resultados de la gammagrafía (86,4% frente a 78,4%), como podemos observar en la tabla (). Hemos de indicar, que el cómputo de los resultados se establece sobre un número menor de casos, ya que sólo 88 pacientes tenían determinación de ioPTHi valorable.

Tabla 4.45. Concordancia de resultados de la gammagrafía y la ioPTHi.

			Gammagrafía			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
PTH	NEGATIVO	Recuento	3	5	0	8
		% del total	3,4%	5,7%	,0%	9,1%
	POSITIVO	Recuento	7	63	6	76
		% del total	8,0%	71,6%	6,8%	86,4%
	DUDOSO	Recuento	1	1	2	4
		% del total	1,1%	1,1%	2,3%	4,5%
Total		Recuento	11	69	8	88
		% del total	12,5%	78,4%	9,1%	100,0%

- A. Casos en los que las dos técnicas tuvieron éxito: 63 pacientes.
- B. Casos en los que la gammagrafía localiza correctamente las paratiroides patológicas pero la ioPTHi falla: 19, 34, 37, 45, y 49.

- C. En el caso 5, la gammagrafía acierta en la localización y la ioPTH es difícil de evaluar.
- D. Casos en que la gammagrafía no acierta en la localización de las glándulas patológicas pero la ioPTHi tiene éxito: 8, 17, 24 (en este caso la gammagrafía indica doble adenoma pero resulta adenoma solitario y la ioPTH desciende tras la extirpación), 27, 66, 72 y 74.
- E. En el caso 96, la gammagrafía falla en la localización y la ioPTHi es difícil de evaluar.
- F. Casos en que la gammagrafía es dudosa y la ioPTHi tiene éxito:
- Casos 7, 16, 22: la gammagrafía falla en la localización superior/inferior. La sonda ayuda en la verdadera localización y la ioPTHi confirma la correcta exéresis, con el descenso de sus niveles séricos tras la extirpación.
 - Casos 48, 83, 86: las imágenes son informadas como localizaciones dudosas y son confirmadas como patológicas, con el descenso de la ioPTHi, tras la exéresis de las mismas.
- G. Casos en que la evaluación de la gammagrafía y la PTHi son dudosos: 31 y 63.
- H. Casos en que las dos técnicas fracasan: 38, 87 y 92.

Los casos no comentados aquí ya fueron tratados en el capítulo correspondiente a los resultados de la PTHi intraoperatoria.

5.5.1.3. Comparación de los resultados de la Sonda y la ioPTHi

Tabla 4.46. Concordancia de los resultados de la Sonda y la ioPTHi.

			PTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
SONDA	NEGATIVO	Recuento	1	3	0	4
		% del total	1,1%	3,4%	,0%	4,5%
	POSITIVO	Recuento	6	70	2	78
		% del total	6,8%	79,5%	2,3%	88,6%
	DUDOSO	Recuento	1	3	2	6
		% del total	1,1%	3,4%	2,3%	6,8%
Total		Recuento	8	76	4	88
		% del total	9,1%	86,4%	4,5%	100,0%

En 70 casos (80%) ambas técnicas tienen éxito. Pero, puede llegarse a un 96% cuando se añaden los casos en que una u otra de las dos técnicas acierta.

Aunque globalmente la sonda tiene mejores resultados que la ioPTHi (89,4% vs 86,4%), efectuaremos un análisis pormenorizado de los mismos:

- A. Buen resultado de las dos técnicas: 70 casos
- B. Casos en que la sonda no sirvió de ayuda pero sí la ioPTHi: 3 casos
 - En dos casos (21 y 53) se debió a patología tiroidea, con un falso positivo tiroideo en uno de los casos y un falso negativo en ambos casos. En cambio la ioPTHi desciende al extirpar la glándula patológica.
 - En otro caso (72), no se encuentra paratiroides patológica, por lo que sería un falso negativo de la sonda. La ioPTHi no desciende, al extirpar hemitiroides derecho.
- C. Casos en que la ioPTHi falló y la sonda sirve de ayuda: 6 casos
 - En 5 de los casos (19, 34, 37, 45, 49), la sonda detecta la glándula patológica, pero la ioPTHi no desciende tras su extirpación. En algún caso puede explicarse porque existió manipulación del campo durante el tiempo de espera para la medida de la ioPTHi post-extirpación del adenoma.
 - Otro caso (92), es un falso positivo de la ioPTHi, que desciende tras la extirpación de la primera glándula patológica, pero la sonda detecta una segunda glándula con elevada captación, que es considerada como un segundo adenoma.
- D. Casos dudosos de evaluar con la sonda y en los que la ioPTHi tiene éxito: 3 casos
 - Un caso (74) en que la sonda sólo detecta contaje elevado en una glándula y que al extirparla no desciende la ioPTHi. Ésta desciende tras paratiroidectomía subtotal.
 - Otro caso (80) en que la sonda sólo detecta una glándula patológica. A pesar de ello, se encuentra otra glándula aumentada de tamaño, que extirpan. La ioPTHi no desciende y la paciente continúa con HPT persistente.

- Otro caso (8) fue un falso positivo de la sonda por patología tiroidea. Pero tiene elevado contaje retroclavicular, no se accede a esta zona, y no se encuentra paratiroides patológica. La ioPTHi no desciende, por lo que persiste el HPT.
- E. Casos en que el resultado de la ioPTHi es difícil de evaluar, pero la sonda es de ayuda: 2 casos
- En un caso (63), se extirpa la paratiroides que indicaba la gammagrafía, aunque presentaba bajo contaje con la sonda. La ioPTHi no desciende y se extirpa otra paratiroides, en ese mismo lado, con elevado contaje. Después de esta extirpación no se realizan más determinaciones de ioPTHi.
 - En otro caso (96), se extirpa una paratiroides con elevado contaje, en el lado que indicaba la gammagrafía. Se realiza una medida de la ioPTHi, que no desciende. Se explora el otro lado, detectando con la sonda una paratiroides de elevado contaje, que se extirpa. Se realiza otra medida de ioPTHi, pero no desciende.
- F. En otro caso, la ioPTHi falló y la sonda la hemos clasificado como dudosa (87). En este caso, solo presentan contaje elevado dos de las tres glándulas patológicas. Y la ioPTHi desciende ya con la extirpación de la primera.
- G. Casos en que ambas técnicas son difíciles de valorar: 2 casos
- En un caso (5), la sonda detecta una glándula patológica, de las dos detectadas por la gammagrafía. La ioPTHi no desciende tras la extirpación de la primera glándula, por lo que se extirpa la segunda. Pero al extirpar ésta tampoco desciende.
 - En otro caso (31), existe un falso positivo de la sonda en un nódulo tiroideo, en la localización descrita como patológica en la gammagrafía (superior derecha). La glándula paratiroides en esa localización es normal. Tras hemitiroidectomía derecha, desciende la ioPTHi. Podría deberse a una glándula paratiroides intratiroidea, ya que la paciente presenta ahora normalización bioquímica y ha sido dada de alta.

4.5.1.4. Comparación de las tres técnicas

Tabla 4.47. Concordancia de los resultados de las tres técnicas.

				PTH		
				NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO
				Recuento	Recuento	Recuento
G A M	NEGATIVO	SONDA	NEGATIVO	1	1	0
			POSITIVO	1	4	1
			DUDOSO	1	2	0
A G R A	POSITIVO	SONDA	NEGATIVO	0	2	0
			POSITIVO	5	60	0
			DUDOSO	0	1	1
F I A	DUDOSO	SONDA	NEGATIVO	0	0	0
			POSITIVO	0	6	1
			DUDOSO	0	0	1

Las tres técnicas fueron positivas: 60 pacientes (68%)

Dos técnicas positivas: 18 pacientes (20%)

- Dos técnicas positivas y una dudosa: 7
- Dos técnicas positivas y una negativa: 11

Una técnica positiva: 7 pacientes (8%)

- Una técnica positiva y dos dudosas: 2
- Una técnica positiva, una dudosa y una negativa: 3
- Una técnica positiva y dos negativas: 2

Tres técnicas dudosas: 1 paciente

Dos técnicas dudosas y una negativa: 0

Una técnica dudosa y dos negativas: 1

Tres negativas: 1 paciente

Tabla 4.48. Concordancia entre las tres pruebas: gammagrafía, ioPTHi y sonda.

Concordancia	Resultado	Nº casos
	70%	+
-		1
Dudoso		1

Tabla 4.49. Concordancia por parejas entre gammagrafía, ioPTHi y sonda.

	+	-	Dudoso	Total
Gamma-Sonda	69	2	1	72 (81, 8%)
Gamma-ioPTHi	63	3	2	68 (77, 2%)
Sonda-ioPTHi	70	1	2	73 (82, 9%)

En el total de los pacientes, el 12,5% de los resultados gammagráficos fueron incorrectos. De ellos, en un 4,5% tanto la medida de ioPTHi como la sonda tuvieron un buen resultado. En un 2,3%, la sonda tiene un buen resultado, fallando la determinación de ioPTHi. Y en un 3,4% la sonda falla, siendo de ayuda la determinación de la ioPTHi. De esta manera, de las gammagrafías incorrectas, el 82% tienen un buen resultado con la sonda (54,4%) y/o ioPTHi (63,6%).

El 9,1% de las gammagrafías tuvieron un resultado dudoso. En el 6,8% de éstas, la sonda y la determinación de ioPTHi fueron de ayuda, y en el 1,1% de los casos la ioPTHi falla pero la sonda intraoperatoria tiene un buen resultado. Así pues, de las gammagrafías dudosas el 87,5% tienen un buen resultado con la sonda intraoperatoria (87,5%) y/o la ioPTHi (75%).

De forma conjunta, el 21,6% de los resultados gammagráficos fueron dudosos o incorrectos. De ellos en el 84% de los casos, la sonda (68,4%) y/o la ioPTHi (68,4%) ayudaron decisivamente al cirujano.

4.5.1.5. Análisis estadístico de las comparaciones entre métodos

Hemos utilizado el test de χ^2 en la comparación entre las parejas de técnicas. Para poder aplicar dicho test, hemos tenido que reclasificar los casos dudosos o difíciles de valorar introduciéndolos en el grupo de resultados fallidos o fracasos de la técnica, ya que la baja frecuencia de éstos no permitía la aplicación del test. En la tabla siguiente (4.50) exponemos los resultados obtenidos. En todos los casos se rechaza la hipótesis nula (H_0), asumiendo que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas en el grupo total de los pacientes.

Tabla 4.50. Comparación estadística entre parejas de métodos: gammagrafía, sonda, ioPTHi.

	χ^2	p
MIBI- Sonda	9, 15	0,0025
MIBI- ioPTHi	6, 62	0,01
Sonda- ioPTHi	6, 66	0,0098

4.5.2. Comparación de los resultados de la gammagrafía, ioPTHi y sonda gamma según el el tipo de cirugía realizada.

A continuación, analizamos los resultados de las tres técnicas dividiendo a los pacientes en dos grupos, según el tipo de cirugía realizado: unilateral o bilateral (Tablas 4.50 y 4.51). El grupo de pacientes que fue sometido a otro tipo de cirugía (los tres casos de localizaciones mediastínicas y un caso de localización submaxilar) no ha sido incluido en este análisis.

Tabla 4.50. Porcentaje de aciertos y fallos de la gammagrafía, sonda y ioPTH en la Cirugía limitada

	Aciertos	Dudosos*	Fallos	n.v.	
Sonda	65 (95,6%)		3 (4,4%)		68
ioPTHi	58 (92,1%)	1 (1,6%)	4 (6,3%)	5	63
Gamma	61 (89,7%)	4 (5,9%)	3 (4,4%)		68

*Incluye fallo/acierto relativo

Tabla 4.51. Porcentaje de aciertos y fallos de la gammagrafía, sonda y ioPTHi en la Cirugía bilateral

	Aciertos	Dudosos*	Fallos	n.v.	
Sonda	15 (68,2%)	6 (27,3%)	1 (4,5%)		22
ioPTHi	15 (71,4%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	1	21
Gamma	8 (36, 4%)	4 (18,2%)	10 (45,5%)		22

*Incluye fallo/acierto relativo

4.5.2.1. Comparación entre la gammagrafía y las dos técnicas intraoperatorias.

Evaluando la aportación de la sonda intraoperatoria o la ioPTHi a la gammagrafía, observamos que en el caso de realizar una cirugía limitada el porcentaje de aciertos de la gammagrafía es de un 90%, ascendiendo este

porcentaje a un 98, 5 % si asociamos la sonda y un 98, 4% si asociamos la ioPTHi (Tablas 4.52 y 4.54). En los casos en que se realizó cirugía bilateral la gammagrafía únicamente predijo correctamente la localización glandular en el 37% de los pacientes, alcanzando éxito en la intervención en un 77,3% si asociamos la sonda y en un 76,2% si asociamos ioPTHi (Tablas 4.53 y 4.55).

Tabla 4.52. Concordancia entre gamma. y sonda en cirugía limitada.

			SONDA		Total
			NEGATIVO	POSITIVO	
G A M	NEGATIVO	Recuento	1	2	3
		% del total	1,5%	2,9%	4,4%
M A	POSITIVO	Recuento	2	59	61
		% del total	2,9%	86,8%	89,7%
G R A	DUDOSO	Recuento	0	4	4
		% del total	,0%	5,9%	5,9%
Total		Recuento	3	65	68
		% del total	4,4%	95,6%	100,0%

Tabla 4.53. Concordancia entre gammagrafía y sonda en cirugía bilateral.

			SONDA			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M	NEGATIVO	Recuento	1	6	3	10
		% del total	4,5%	27,3%	13,6%	45,5%
M A	POSITIVO	Recuento	0	6	2	8
		% del total	,0%	27,3%	9,1%	36,4%
G R A	DUDOSO	Recuento	0	3	1	4
		% del total	,0%	13,6%	4,5%	18,2%
Total		Recuento	1	15	6	22
		% del total	4,5%	68,2%	27,3%	100,0%

Tabla 4.54. Concordancia entre gammagrafía y ioPTHi en cirugía limitada.

			ioPTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M	NEGATIVO	Recuento	0	2	0	2
		% del total	,0%	3,1%	,0%	3,1%
M A	POSITIVO	Recuento	4	54	0	58
		% del total	6,3%	84,4%	,0%	90,6%
G R A	DUDOSO	Recuento	0	3	1	4
		% del total	,0%	4,7%	1,6%	6,3%
Total		Recuento	4	59	1	64
		% del total	6,3%	92,2%	1,6%	100,0%

Tabla 4.55. Concordancia entre gammagrafía y ioPTHi en cirugía bilateral.

			ioPTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M M	NEGATIVO	Recuento	3	5	1	9
		% del total	14,3%	23,8%	4,8%	42,9%
A G R A	POSITIVO	Recuento	0	7	1	8
		% del total	,0%	33,3%	4,8%	38,1%
A	DUDOSO	Recuento	0	3	1	4
		% del total	,0%	14,3%	4,8%	19,0%
Total	Recuento		3	15	3	21
	% del total		14,3%	71,4%	14,3%	100,0%

4.5.2.2. Comparación entre la sonda intraoperatoria y la ioPTHi

Si valoramos la sonda intraoperatoria y la ioPTHi sin tener en cuenta el resultado gammagráfico (Tablas 4.56 y 4.57), podemos ver que en el caso de la cirugía limitada la sonda es ligeramente superior a la ioPTHi, elevándose el éxito al 92% en el caso de la ioPTHi y del 95% en el de la sonda gammadetectora. Estos valores descienden en los casos que sufrieron cirugía bilateral a un 71% la PTHi y un 68% la sonda. (Es razonable debido a que en la cirugía bilateral se incluyen todos los casos de enfermedad multiglandular y los casos en que no se encontró paratiroides patológica). Se necesitarán las dos técnicas combinadas para conseguir un 80% de éxitos.

Tabla 4.56. Concordancia entre sonda intraoperatoria y PTHi en cirugía limitada.

			ioPTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
SONDA	NEGATIVO	Recuento	0	3	0	3
		% del total	,0%	4,8%	,0%	4,8%
	POSITIVO	Recuento	4	55	1	60
		% del total	6,3%	87,3%	1,6%	95,2%
Total	Recuento		4	58	1	63
	% del total		6,3%	92,1%	1,6%	100,0%

Tabla 4.57. Concordancia entre sonda intraoperatoria e ioPTHi en cirugía bilateral.

			ioPTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
SONDA	NEGATIVO	Recuento	1	0	0	1
		% del total	4,8%	,0%	,0%	4,8%
	POSITIVO	Recuento	1	12	1	14
		% del total	4,8%	57,1%	4,8%	66,7%
	DUDOSO	Recuento	1	3	2	6
		% del total	4,8%	14,3%	9,5%	28,6%
Total	Recuento		3	15	3	21
	% del total		14,3%	71,4%	14,3%	100,0%

4.5.3. Comparación de los resultados de la gammagrafía, ioPTHi y sonda gamma según la presencia o no de patología tiroidea:

En este apartado, analizamos el resultado de las tres técnicas en dos grupos de pacientes, clasificados dependiendo de la presencia o no de patología tiroidea.

En la siguiente tabla (4.58), exponemos por casos los resultados de las tres técnicas de imagen, expresados en la segunda, tercera y cuarta columnas. En la quinta columna, señalamos el tipo de patología tiroidea que padecía el paciente, y en la última, el tipo de cirugía tiroidea a la que se sometió al paciente en la misma intervención quirúrgica.

Tabla 4.58. Resultados de la gammagrafía, sonda y ioPTHi por casos, en los pacientes con patología tiroidea.

Ca so	Gamma	Son	ioPTH	Patología Tiroidea	IQ
3	+	+	+	Bocio (nod cal Inf I)	Hemitiroidect I
7	-/+	+	+	BMN	Hemitiroidect D
8	-	-?	(+)*	Operada BMN (1989)	Tiroidect subt D
9	+	+	(+)*	Recidiva y Operada BMN	
11	+	+	+	Bocio N	Hemitiroidect D
14	+	+	(+)*	Bocio N C	Nodulect I
17	-	+	(+)	BMN	Tiroid Sub D+I
18	+	+	+	Nódulo Tiroideo	
21	+	-	(+)	BMN (Nód cal SupD)	Hemitiroidect D
22	-/+	+	+	Bocio N	Tiroidect Sub D
24	-	+	+	Quiste tiroideo	
25	+	+	+	Bocio N + Ade fol der	Hemitiroidect D
31	+/-	-?	-?	BMN + nod frío der	Tiroidect total
35	+	+	(+)*	Quiste	
36	+	+	+	Bocio N derecho	Hemitiroid D
39	+	+	+	BMN	
41	+	+	+	Bocio operado en 93	
44	+	+	+	Reintervención. Nod tiroideos	
48	+/-	+	+	Tiroiditis	
49	+	+	-	Bocio + Nod frío der	Tiroidect parcial
51	+	+	+	Bocio N	Nodulectomia
53	+	-	+	Bocio N der	Hemitiroidect D

54	+	+		Bocio eutiro	
56	-	+		Bocio N der	
63	+/-	+	+/-.	Hashimoto	
64	+	+	+	BMN izq	Hemitiroidect I
66	+/-	+	+	Recidiva. BMN	Hemitiroidect D
72	-	-	(+)*	Nod tiroid inf izq	Hemitiroidect I
77	+	+	+	Nódulos	Hemitiroidect I
78	+	+	+	Nódulos	Nodulectomia
79	+	+	+	Adenom folic sup izq	Hemitiroidect D
80	+	+/-	(+)*	BMN + nódulo izq	Hemitiroidect I
81	+	+	+	BNC. Ca paratiroides	
82	+	+	+	Ca papilar	Tiroidect total
93	+	+	+	BMN	

A continuación presentamos de forma resumida los resultados de las tres pruebas peroperatorias en función de la presencia o no de patología tiroidea (Tablas 4.59 y 4.60):

Tabla 4.59. Porcentaje de aciertos y fallos de la gammagrafía, sonda y ioPTHi en casos con patología Tiroidea

	Aciertos	Dudosos*	Fallos	n.v.	
Sonda	29(82,8%)	3 (8,6%)	3 (8,6%)		35
ioPTHi	30 (90,9%)	2 (6,1%)	1 (3%)	2	33
Gamma	24 (68,6%)	5 (14,3%)	6 (17,1%)		

*Incluye fallo/acierto relativo

Tabla 4.60. Porcentaje de aciertos y fallos de gammagrafía, sonda y ioPTHi en ausencia de patología tiroidea.

	Aciertos	Dudosos*	Fallos	n.v.	
Sonda	55 (93,2%)	3 (5,1%)	1 (1,7%)		59
ioPTHi	46 (83,6%)	2 (3,6%)	7 (12,8%)	4	55
Gamma	49 (83,1%)	3 (5,1%)	7 (11,9%)		59

*Incluye fallo/acierto relativo

4.5.3.1. Comparación entre la gammagrafía y las técnicas intraoperatorias

En los casos sin patología tiroidea, la gammagrafía localiza de forma satisfactoria la glándula patológica en el 83 % de los pacientes, ascendiendo a un 95% el porcentaje cuando empleamos además la sonda intraoperatoria. En el caso de asociar la PTHi este porcentaje llega a un 93% (Tablas 4.61 y 4.63).

En los casos con patología tiroidea asociada, la gammagrafía localiza de forma correcta la glándula patológica en el 69 % de los pacientes, alcanzando un 91,4% en el caso de asociar la sonda intraoperatoria y un 94% si asociamos la determinación de PTHi (Tablas 4.62 y 4.64).

Tabla 4.61. Concordancia gammagrafía y sonda en pacientes sin patología tiroidea.

			SONDAC			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M M	NEGATIVO	Recuento	1	4	2	7
		% del total	1,7%	6,8%	3,4%	11,9%
A G R A	POSITIVO	Recuento	0	48	1	49
		% del total	,0%	81,4%	1,7%	83,1%
Total	DUDOSO	Recuento	0	3	0	3
		% del total	,0%	5,1%	,0%	5,1%
		Recuento	1	55	3	59
		% del total	1,7%	93,2%	5,1%	100,0%

Tabla 4.62. Concordancia gamma. y sonda en pacientes con patología tiroidea.

			SONDA			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M M	NEGATIVO	Recuento	1	4	1	6
		% del total	2,9%	11,4%	2,9%	17,1%
A G R A	POSITIVO	Recuento	2	21	1	24
		% del total	5,7%	60,0%	2,9%	68,6%
Total	DUDOSO	Recuento	0	4	1	5
		% del total	,0%	11,4%	2,9%	14,3%
		Recuento	3	29	3	35
		% del total	8,6%	82,9%	8,6%	100,0%

Tabla 4.63. Concordancia gamma. y PTH en pacientes sin patología tiroidea.

			ioPTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M M	NEGATIVO	Recuento	3	2	1	6
		% del total	5,5%	3,6%	1,8%	10,9%
A G R A	POSITIVO	Recuento	4	41	1	46
		% del total	7,3%	74,5%	1,8%	83,6%
Total	DUDOSO	Recuento	0	3	0	3
		% del total	,0%	5,5%	,0%	5,5%
		Recuento	7	46	2	55
		% del total	12,7%	83,6%	3,6%	100,0%

Tabla 4.64. Concordancia gamma. y ioPTHi en pacientes con patología tiroidea.

			hipito			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
G A M M	NEGATIVO	Recuento	0	5	0	5
		% del total	,0%	15,2%	,0%	15,2%
A G R A	POSITIVO	Recuento	1	22	0	23
		% del total	3,0%	66,7%	,0%	69,7%
A	DUDOSO	Recuento	0	3	2	5
		% del total	,0%	9,1%	6,1%	15,2%
Total		Recuento	1	30	2	33
		% del total	3,0%	90,9%	6,1%	100,0%

4.5.3.2. Comparación entre la sonda intraoperatoria y la ioPTHi

Evaluando la ioPTHi y la sonda intraoperatoria, sin tener en cuenta el resultado gammagráfico, observamos que cuando no existe patología tiroidea, utilizando sólo la sonda se puede llegar a un 93% de éxitos, mientras que con la ioPTHi únicamente a un 84% (Tabla 4.65).

En los casos de patología tiroidea disminuye el número de éxitos de la sonda a un 82,8%. En cambio el empleo de determinación de PTHi en estos pacientes puede ser beneficioso, con un éxito de un 91% (Tabla 4.66).

Tabla 4.65. Concordancia sonda intraoperatoria y ioPTH en pacientes sin patología tiroidea

			iPTHio			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
SONDA	NEGATIVO	Recuento	1	0	0	1
		% del total	1,8%	,0%	,0%	1,8%
	POSITIVO	Recuento	5	45	1	51
		% del total	9,1%	81,8%	1,8%	92,7%
DUDOSO	Recuento	1	1	1	3	
	% del total	1,8%	1,8%	1,8%	5,5%	
Total		Recuento	7	46	2	55
		% del total	12,7%	83,6%	3,6%	100,0%

Tabla 4.66. Concordancia sonda y ioPTHi en pacientes con patología tiroidea.

			ioPTHi			Total
			NEGATIVO	POSITIVO	DUDOSO	
SONDA	NEGATIVO	Recuento	0	3	0	3
		% del total	,0%	9,1%	,0%	9,1%
	POSITIVO	Recuento	1	25	1	27
		% del total	3,0%	75,8%	3,0%	81,8%
	DUDOSO	Recuento	0	2	1	3
		% del total	,0%	6,1%	3,0%	9,1%
Total	Recuento	1	30	2	33	
	% del total	3,0%	90,9%	6,1%	100,0%	

4. 6. SEGUIMIENTO

Como ya señalamos en el capítulo correspondiente a metodología, se recogieron niveles de calcio plasmático total e iónico, obtenidos por método convencional en el Laboratorio Central del Hospital Universitario de Salamanca, en distintos momentos de la evolución de la enfermedad: Previo a la intervención quirúrgica, en el momento del alta, y aproximadamente a los 6 meses de la intervención quirúrgica. En los pacientes operados un año antes o más de la recogida de resultados, también se tomaron valores al año de la intervención, y en un tiempo variable, dependiendo del momento de la intervención quirúrgica y del seguimiento particular de cada paciente (de 2 a 6 años de seguimiento). De igual manera se recogieron los niveles séricos de PTHi, obtenidos en el laboratorio de Medicina Nuclear.

Tabla 4.67. Valores de calcio total a lo largo del tiempo (mg/dl)

	Ca inicial	Ca al alta	Ca < 6m	Ca 1 año	Ca >1ño
Media	11,49	8,389	9,657	9,848	9,669
Mediana	11,15	8,200	9,600	9,800	9,700
Desviación típica	1,081	,8160	,7880	,4925	,6553
Mínimo	10	7,0	8,1	8,3	7,7
Máximo	17	11,3	13,6	11,7	11,9
Percentiles					
25	10,88	9,200	7,800	9,300	9,600
50	11,15	9,600	8,200	9,700	9,800
75	12,00	9,900	8,900	10,100	10,100

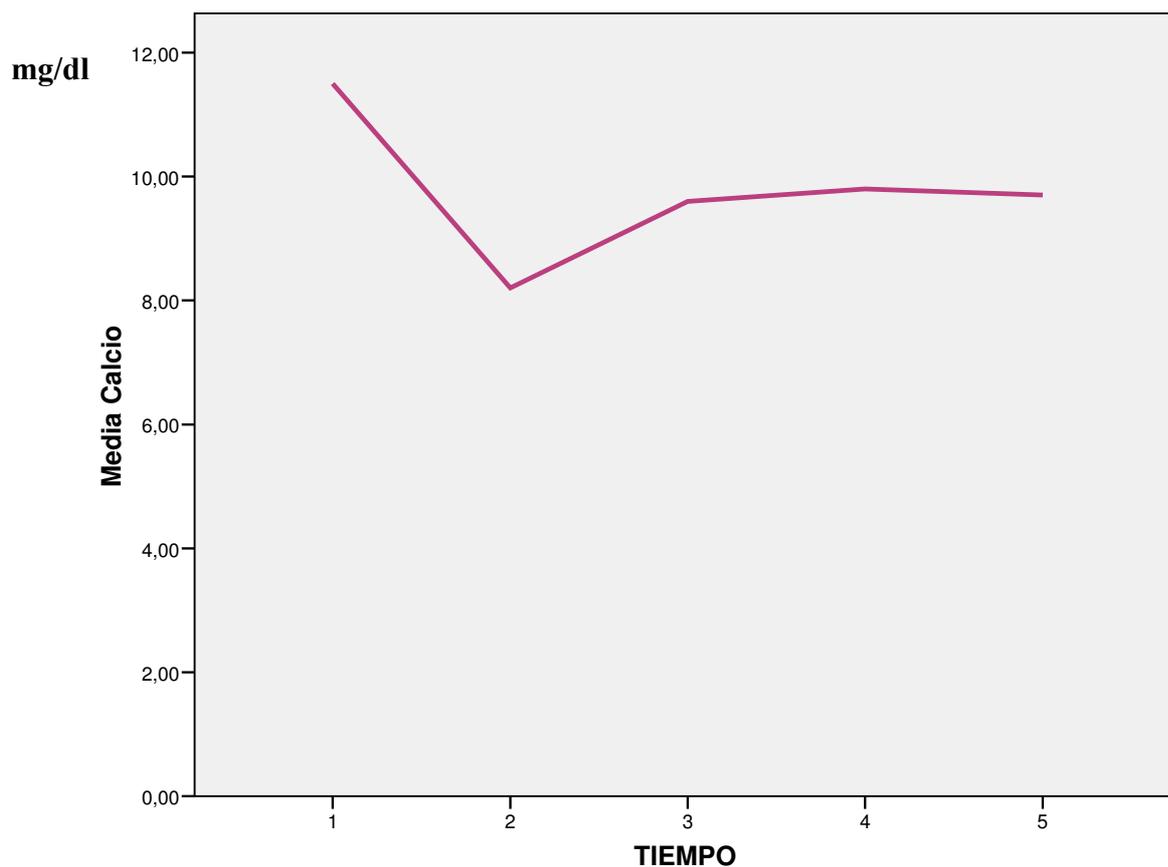
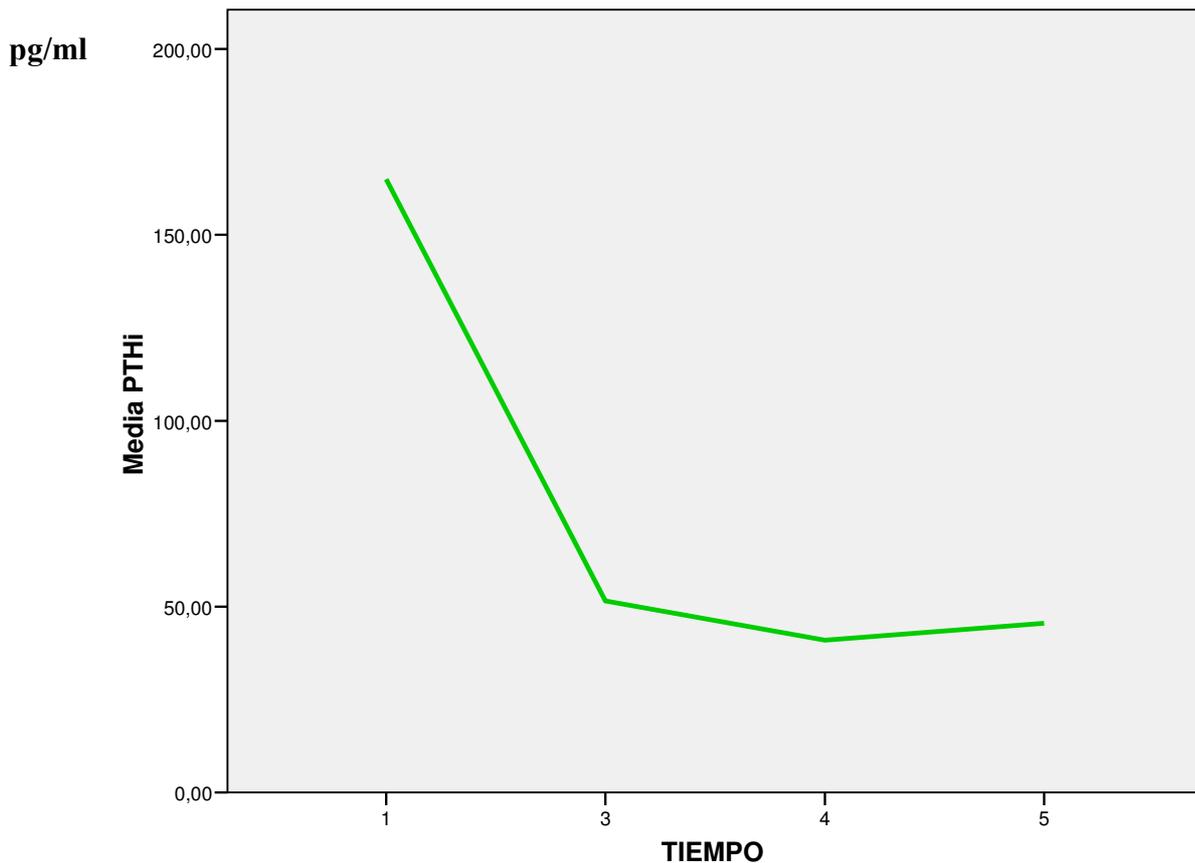


Gráfico 4.33. Representación de los valores de calcio a lo largo del tiempo (Tiempo 1: prequirúrgico; 2: al alta; 3: a los 6 meses; 4: al año; 5: > 1 año).

Tabla 4.68. Valores de PTHi sérica a lo largo del tiempo (pg/ml).

	PTHi pre	PTHi <6m	PTHi 1 año	PTHi > 1ño
Media	398,58	66,32	51,15	61,25
Mediana	165,00	51,50	41,00	45,50
Desviación típica	1355,236	57,826	51,391	60,119
Mínimo	26	12	9	12
Máximo	12683	421	376	328
Percentiles				
25	114,00	36,00	30,50	32,25
50	165,00	51,50	41,00	45,50
75	274,50	78,00	55,00	68,00



Gráfica 4.34. Representación de los valores de PTHi sérica a lo largo del tiempo (Tiempo 1: prequirúrgico; 3: a los 6 meses; 4: al año; 5: > 1 año).

4.6.1. Seguimiento a corto plazo

La evaluación del seguimiento la realizamos, en primer lugar, mediante parámetros analíticos (calcio y PTH), en los 6 primeros meses, para establecer o no el diagnóstico de persistencia. Y tomamos nuevamente los valores de laboratorio, a los 12 meses, para evaluar si hay signos de recidiva.

4.6.1.1. Casos en los que se realizó cirugía selectiva:

A. Persistencia de la enfermedad

- **Caso (67):** Calificamos la evolución como persistencia, teniendo en cuenta los valores plasmáticos obtenidos a los cuatro meses de la intervención, con una

concentración de PTHi de 187 pg/ml y valores de calcio total de 10,8 mg/dl y calcio iónico de 1,18 mg/dl.

La intervención, realizada en abril del 2007, fue considerada exitosa. Se detectó una paratiroides patológica, en situación inferior derecha, por gammagrafía, y se localizó mediante sonda radioguiada en una situación ectópica, cervical profunda, posterotraqueal. La ioPTHi descendió un 65%, a los 10 minutos postextirpación. Se realizó una gammagrafía de control, cuatro meses después de la intervención, habiendo desaparecido el foco patológico que se describía en la gammagrafía previa.

Tras este periodo de tiempo, no hay más seguimiento del paciente, ni clínico ni analítico.

B. Seguimiento dentro de los límites normales

En 38 **casos**: 6, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 26, 28, 29, 35, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 65, 68, 69, 71, 77, 78, 81, 84.

C. Casos con valores normales de calcio pero PTHi elevada, mantenida tras la cirugía:

- **Caso (43):** realizándose la intervención quirúrgica en julio de 2005, se encontraron en el seguimiento valores de calcio total normales (9,6 mg/dl, y 9,9 mg/dl, a los 6 y 12 meses respectivamente), pero valores de PTHi elevados (69 pg/ml y 112 pg/ml, a los 6 y 12 meses respectivamente). Podría parecer una recidiva de la enfermedad, pero se revisaron valores analíticos del paciente en años consecutivos, hasta 2008, y se encontraron valores estables de calcio y descendentes de PTHi, con un valor, en 2008, de 9,3 mg/dl de calcio total y 77 pg/ml de PTHi. Además, en el seguimiento, se le solicitaron pruebas de imagen (gammagrafía y RM), que fueron normales. Por lo tanto, en nuestra opinión, la enfermedad está controlada.

- **Casos (83 y 93):** Se realizó intervención quirúrgica selectiva, sin incidencias. Con descenso adecuado de la PTHi intraoperatoria. Los pacientes mantiene valores de PTHi sérica elevados (85 pg/ml y 164 pg/ml, respectivamente) y calcio normal (9,5 mg/dl y 9,9 mg/dl, respectivamente) en los 6 meses posteriores a la intervención.

D. No seguimiento

En 2 casos (30, 61) no existe seguimiento tras el alta, ya que los pacientes no acudieron a la revisión.

4.6.1.2. Casos en los que se realizó cirugía unilateral:

A. Dudosa persistencia de la enfermedad

- **Caso (72):** En esta paciente, la intervención se consideró, desde el inicio, como fracaso quirúrgico. La gammagrafía indicaba una localización ectópica, infratiroidea izquierda. En la intervención se realizó un rastreo con la sonda gammadetectora, sin encontrar ninguna zona con un contaje significativo. Se extirpó un espécimen sospechoso, con bajo contaje, en restos tímicos, sin descenso de la PTHi intraoperatoria. Por lo que se decide la extirpación de hemitiroides ipsilateral, tras valorar la posibilidad de paratiroides intratiroidea, sin objetivarse descenso de la ioPTHi a los 10 minutos. Se decide finalizar la intervención.

En el seguimiento, a los 6 meses, la paciente presenta un calcio de 10,8 mg/dl y PTHi de 53 pg/ml. Aunque la PTHi está en límites normales, esta paciente presentaba una PTHi previa a la cirugía en el límite superior de la normalidad (63 pg/ml), por lo tanto la PTHi ha descendido poco tras la intervención.

B. Seguimiento dentro de los límites normales:

En 18 **casos**: 3, 4, 14, 25, 32, 33, 34, 36, 37, 52, 53, 63, 64, 73, 76, 85, 90, 95.

C. Casos con elevación mantenida de PTHi y calcio dentro de los límites normales:

Tres casos presentan valores de calcio normales y PTHi ligeramente elevada (24, 39, 88).

- **Caso (24):** la gammagrafía se informó como hipertrofia de glándulas derechas, y por eso se hace cirugía unilateral. Con la radioguía, se obtienen unos valores elevados de captación en la localización de la glándula paratiroides inferior derecha, donde se visualiza el adenoma paratiroideo, se extirpa y desciende la ioPTHi en un 70%, a los 10 minutos. La PTHi previa a la intervención quirúrgica era de 152. En el seguimiento, se observan valores de calcio dentro de la normalidad (9,2 mg/dl y 9,5 mg/dl, a los 6 y 12 meses, respectivamente) y PTHi de 96 pg/ml, a los 6 meses, y 93 pg/ml, a los 12 meses. El valor de calcio total a los 4 años de la intervención se mantiene dentro de la normalidad (9,3 mg/dl).
- **Caso (39):** intervenida en mayo de 2005, la paciente presenta un hiperparatiroidismo de larga evolución, con una PTHi elevadísima, de 2427 pg/ml. En el seguimiento, presenta, a los 6 y 12 meses, un calcio normal de 9,7 mg/dl, en ambas determinaciones, y una PTHi de 108 pg/ml y 61 pg/ml, respectivamente. Pero en 2007 vuelve a elevarse la PTHi (112 pg/ml), manteniéndose la elevación en la última determinación, en julio de 2008 (120 pg/ml). Se solicitan pruebas de imagen para intentar localizar otra paratiroides patológica (gammagrafía y TAC cervical) con resultado negativo.

- **Caso (88):** La intervención fue selectiva, sin presentarse incidencias en la cirugía. Con un adecuado descenso de la ioPTHi (89%). Persiste la PTHi sérica elevada (107 pg/dl) y calcio dentro de límites normales durante los 6 meses posteriores a la cirugía.

D. No seguimiento:

En 2 **casos** (21, 94) no disponemos de seguimiento tras el alta del paciente, ya que no acudieron a la revisión.

4.6.1.3. Casos en los que se realizó cirugía bilateral:

A. Persistencia de la enfermedad

En 2 casos: 8 y 80.

- **Caso (8):** en la gammagrafía de paratiroides, realizada de forma prequirúrgica, se visualiza una zona de lavado lento en la fase tardía, que corresponde a la localización de un nódulo caliente en la gammagrafía tiroidea. Por tanto, no se puede asegurar que exista patología paratiroidea. En la intervención quirúrgica, no se localiza paratiroides patológica y se extirpa un nódulo tiroideo en la situación descrita por las pruebas de localización prequirúrgicas, con un contaje elevado de la sonda gammadetectora. Además, se extirpa el resto del lóbulo tiroideo derecho (residual, ya que el paciente había sido operado de una tiroidectomía subtotal algunos años antes) y la ioPTHi no desciende. En el seguimiento, el paciente sigue manteniendo cifras muy elevadas de calcio y PTHi. Recientemente, se le realiza un SPECT de paratiroides, localizándose un adenoma ectópico, a nivel retroclavicular, que no se objetivaba en los estudios previos realizados. Revisando la historia del paciente, en el informe de la cirugía se refleja que existe un incremento del contaje de la sonda en zona retroclavicular. Actualmente, está pendiente de re-evaluación por el servicio de cirugía.

- **Caso (80):** En otro paciente con patología multinodular tiroidea, en la gammagrafía previa, se observa persistencia de actividad en ambas paratiroides inferiores. La ecografía muestra dos nódulos sospechosos, a nivel de ambos lóbulos, aunque dudosos, y el TAC visualiza dos nódulos inferiores derechos, también descritos como dudosos. En la intervención, se extirpan ambas paratiroides inferiores, sin obtenerse un contaje elevado en ninguno de los dos especímenes, y sin descenso de PTHi rápida intraoperatoria. Sin embargo, la anatomía patológica los informa como hiperplasia. La sonda no localiza zonas de elevado contaje. Se realiza hemitiroidectomía izquierda, por patología tiroidea. En el seguimiento, se mantienen cifras elevadas, tanto de calcio como de PTHi (12,6 mg/dl y 209 pg/dl, respectivamente), calificándose este caso como persistencia de enfermedad.

B. Seguimiento dentro de límites normales

En 16 **casos**: 5, 7, 11, 17, 22, 27, 31, 38, 46, 56, 66, 79, 82, 86, 87, 89.

- **Caso (31),** la paciente tiene un bocio multinodular, con una gammagrafía tiroidea, en la que se visualiza un nódulo frío tiroideo derecho, y una gammagrafía paratiroidea preoperatoria, que señala una paratiroides patológica derecha. En la cirugía, en el lóbulo tiroideo derecho se encuentra una zona de elevado contaje con la sonda, que se piensa puede corresponder a una glándula paratiroides intratiroidea. Se realiza extirpación del lóbulo derecho tiroideo y desciende la ioPTHi, a los 10 minutos, en un 75%. Sin embargo, en anatomía patológica no se encuentra paratiroides intratiroidea. Se decide extirpación del lóbulo izquierdo, que es también multinodular, y, tras exploración bilateral y rastreo exhaustivo con la sonda, no se encuentra paratiroides aumentada de tamaño. En el seguimiento del paciente, se objetiva, a los 6 meses, una cifra de calcio total ligeramente elevada, de 10,8 mg/dl, y una PTHi de 140 pg/ml, calificándose de persistencia de la enfermedad. Pero al año de seguimiento, el calcio se ha normalizado, con valores de 9,6 mg/dl, y la PTHi ha disminuido a 70 pg/dl. Se realizan TAC cervical y gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc-MIBI, siendo ambas

normales. La paciente es dada de alta. Por tanto, en este caso concluimos que se trataba de una paratiroides patológica intratiroidea.

C. Casos con calcio dentro de la normalidad y PTHi elevada de forma mantenida, tras la cirugía:

- **Caso (74):** Se realizó de inicio una cirugía cervical bilateral, por la sospecha, mediante pruebas de imagen preoperatorias, de hiperplasia glandular. En la gammagrafía únicamente se demostró paratiroides patológica en localización inferior derecha, con captación aumentada con la sonda en esta localización, mientras que la ecografía también señalaba patología en las glándulas inferior izquierda y superior derecha. En la cirugía la sonda constata un conteo elevado en situación inferior derecha, y ligeramente mayor en cuadrante superior derecho. Se realiza paratiroidectomía subtotal con un descenso de ioPTHi del 74%, a los 10 minutos de la extirpación de las glándulas inferiores y superior derecha.

A los 6 meses de la intervención, los valores de calcio total y PTHi son de 9,3 mg/dl y 82 pg/ml respectivamente. Y a los 12 meses, de 9,5 mg/dl y 81 pg/ml. Aunque estos valores se encuentran ligeramente elevados, el descenso desde los valores iniciales de PTHi (739 pg/ml) ha sido muy significativo, por lo que consideramos la cirugía como exitosa.

- **Casos (91, 92, y 96):** En estos tres casos existen valores de PTHi sérica persistentemente elevados en los 6 meses posteriores a la cirugía, pero con valores de calcio dentro de la normalidad. El primer caso es una paciente con una recidiva del HPTP, con una paratiroides retroesternal localizada con la ayuda de la sonda intraoperatoria, y que tuvo un descenso adecuado de la ioPTHi. Los otros dos casos son pacientes con adenomas dobles, en el primero el descenso de la ioPTHi se produjo tras la exéresis de la primera glándula patológica (falso positivo), extirpando posteriormente el segundo adenoma, y en el segundo caso no se produjo un descenso significativo hasta pasadas tres horas de la intervención.

4.6.1.4. Casos en los que se realizó otro tipo de intervención:

Submaxilar

- **Caso (9):** el paciente había sido ya intervenido dos años antes de una paratiroidectomía subtotal, con persistencia de la enfermedad. En una gammagrafía realizada posteriormente, se localiza una paratiroides ectópica en localización submaxilar. En el seguimiento, los valores analíticos se encuentran dentro de la normalidad.

Esternotomía:

En los tres **casos** (49, 70, 75) no tenemos seguimiento analítico, al no ser de nuestro mismo centro. Pero en dos de ellos (70, 75), realizamos consulta telefónica. Encontrándose las pacientes asintomáticas.

4.6.1.5. Resumen

Tabla. 4.69. Evolución de la enfermedad durante el primer año después de la intervención, clasificada según el tipo de cirugía.

EVOLUCIÓN	Nº DE PACIENTES SEGÚN TIPO DE CIRUGIA				
	SELECTIVA	UNILATERAL	BILATERAL	OTRAS	TOTAL
Buena	38	17 + 1*	14 + 2*	3	75
Persistencia	1	1 (dudosa)	2	-	4
Recidiva	-	-	-	-	-
Elevación de PTHi persistente con eucalcemia	1+2*	2 + 1*	1 + 3*	-	10
No seguimiento	2	2	0	1	5
TOTAL	44	24	22	4	94

(*) Pacientes con seguimiento de 6 meses.

4.6.2. Seguimiento a largo plazo

Algunos de los pacientes (46) que fueron operados más de un año antes de la fecha en que cerramos el presente estudio, tienen un seguimiento más amplio. En estos pacientes evaluamos el seguimiento a largo plazo, de la misma manera, con parámetros analíticos.

Tabla 4.70. Estado (recidiva o no) de los pacientes con seguimiento mayor a un año.

Nº años seguimiento	Nº pacientes		
	SIN RECIDIVA	POSIBLE RECIDIVA*	TOTAL
6	6		6
5	9	1	10
4	9	1	10
3	12		12
2	8		8
TOTAL	44	2	46

(*) Calcio normal y PTHi elevada.

A. Sin recidiva:

- 6 años (3, 5, 52, 54, 55, 56)
- 5 años (6, 10, 12, 13, 14, 18, 20, 22, 81)
- 4 años (4, 19, 23, 24, 25, 32, 36, 58, 59)
- 3 años (11, 26, 27, 33, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 82)
- 2 años (9, 15, 16, 28, 46, 57, 69, 79)

A continuación comentaremos los casos sin recidiva que merecen mención especial por los valores de calcio o PTHi encontrados durante el seguimiento.

- **Caso (5):** comienzan a elevarse los valores de calcio total e iónico, a partir del año de seguimiento, normalizándose en algunas analíticas, volviéndose a elevar en sucesivas y llegando a un valor máximo de calcio total de 11 mg/dl. Los valores de PTHi obtenidos en las últimas determinaciones, están dentro

de la normalidad (PTH_i= 65 pg/ml en el 6 año de seguimiento). También se realiza gammagrafía de paratiroides en este último año sin localizarse ningún foco patológico. En la intervención quirúrgica de esta paciente se extirparon dos adenomas (adenoma doble).

- **Caso (24):** Tiene valores de calcio normales durante todo el seguimiento. Presenta discretas elevaciones de PTH_i (90pg/ml), registradas desde un año después de la intervención quirúrgica, que se mantienen estables.
- **Caso (39):** Presenta hipocalcemia tras la cirugía, manteniendo calcios normales durante todo el seguimiento. La PTH se mantiene elevada desde la intervención y durante los 4 años de seguimiento (120 pg/ml a los 4 años), con un marcado descenso, si lo comparamos con los valores de PTH previos a la cirugía.
- **Caso (43):** Ya fue comentado anteriormente. Observándose valores normales de calcio total, durante los tres años de seguimiento, y valores ligeramente elevados de PTH_i, aunque descendentes (77 pg/ml a los 3 años de la intervención).

B. Posible recidiva:

- 4 años de seguimiento (35).

- 5 años de seguimiento (7).

- **Caso (35):** A los dos años y medio de la intervención quirúrgica, comienza con valores elevados de PTH_i, manteniendo valores normales de calcio hasta el momento (el periodo total de seguimiento de este paciente es de 38 meses).

- **Caso (7):** Mantiene cifras normales de calcio, durante todo el periodo de seguimiento. Pero en este último año, comienza con elevación de PTHi, en dos determinaciones consecutivas de PTHi.

Estos dos casos requieren más seguimiento, ya que únicamente se encuentra elevación de PTHi después de un periodo de tiempo tras la intervención, pero mantienen cifras de calcio dentro de la normalidad.

4.6.3. Análisis de los casos con PTHi persistentemente elevada post-exéresis con normocalcemia.

En 17 casos persiste elevada la PTHi, después de la intervención quirúrgica:

A. Elevación durante los 6 primeros meses:

- En 7 casos, se encuentra elevada en la determinación a los 6 meses, pero ya se ha normalizado en la determinación al año de seguimiento. En estos casos, hay:
 - 2 pacientes con 1 año de seguimiento (51, 73),
 - 2 con 3 años de seguimiento (26, 45),
 - 1 con 4 años (23),
 - 2 con 5 años (13, 14).
- En 6 casos, el seguimiento es únicamente de 6 meses. Por lo que sería necesario un seguimiento más amplio para obtener resultados concluyentes sobre la evolución de los mismos (83, 91, 92, 93, 96).

B. Elevación tras un periodo más largo de seguimiento:

- En otros 3 casos, persisten valores elevados pero estables de PTHi, durante 1 año de seguimiento en un caso (74), 3 años en otro (43), y 4 años en el otro (24).
- En 1 caso, el paciente mantiene valores elevados durante 3 años de seguimiento, con valores disminuidos o normales de calcio. Este caso, se piensa que la causa puede ser el síndrome de hueso hambriento (39).

5. DISCUSIÓN

5.1. CASUISTICA

Al ser el HPTP más frecuente en mujeres y que la mayoría de los estudios revisados únicamente incluyen HPT primarios (19, 27, 30, 44, 76, 115, 122) o, si incluyen secundarios, lo hacen en mucha menor proporción (50, 126, 129), las series revisadas presentan mayor porcentaje de mujeres, entre 68 y 81% de los casos (50, 92, 100, 129, 144, 169). En nuestros datos, obtuvimos un porcentaje de mujeres ligeramente más elevado que en la bibliografía revisada (84%). La edad media de nuestros pacientes (57 años) es similar a la que reflejan otros estudios (29, 47, 50, 100, 129, 144), que se sitúa entre 55,8 y 61 años, con un rango de edades entre 20 y 79 años.

La manifestación clínica más frecuente en la mayoría de las series es litiasis renal (47, 129, 144, 161), seguida de síndrome óseo (osteoporosis y dolor óseo) (47, 144). La frecuencia de la primera se sitúa en las series revisadas entre un 43,7-44,4% (49, 128), y podemos considerarla compatible con la observada por nosotros. Cada vez es más frecuente el diagnóstico de HPTp en pacientes asintomáticos, al diagnosticar una hipercalcemia en una analítica de rutina. En cambio, en la mayoría de los estudios (47, 49, 128, 144), el número de casos asintomáticos y diagnosticados por *screening* bioquímico (8,5%-14%) es menor que el recogido en nuestro estudio (17%). Lo contrario ocurre con el síndrome hipercalcémico, descrito con gran frecuencia (92), mientras que en nuestra experiencia se presentó en un pequeño número de pacientes (2 casos). También es frecuente la manifestación de síntomas inespecíficos, tales como síndromes constitucionales y síndrome

neuropsiquiátrico (depresión, problemas de sueño y memoria...). Una pancreatitis originada por una hipercalcemia es un suceso raro, pero ocurrió en uno de nuestros pacientes (52).

Por lo que se refiere a la incidencia de glándulas ectópicas, en la literatura suele estar entre el 6%-16% (47, 127, 131, 155) y nosotros obtuvimos un 21 %.

Los adenomas paratiroides ectópicos están localizados, a menudo, en el mediastino. Aproximadamente, el 80% son glándulas inferiores ectópicas, localizadas en mediastino anterior, y el 20% son glándulas ectópicas superiores, localizadas en mediastino posterior (32). Yoon et al. (185) estudian con *pinhole* adenomas localizados a nivel infratiroideo, y apoyan que la mayoría de dichos adenomas se encuentran localizados a nivel intratímico.

La localización normal de la glándula paratiroides superior normal es detrás del polo superior tiroideo o cerca de la unión cricotiroidea. Pero los adenomas o hiperplasias en glándulas superiores pueden estar más frecuentemente localizados en situaciones ectópicas. En un estudio, el 26,1% de la patología paratiroidea en paratiroides superiores estaba en localizaciones ectópicas (31).

Tenemos un caso, documentado con el resultado de anatomía patológica, de adenoma intratiroideo y otro caso que clasificamos como fallo operatorio, al no encontrarse paratiroides patológica, pero tras hemitiroidectomía la paciente presenta curación del HPTp, y, por tanto, podría tratarse también de adenoma intratiroideo. A este respecto, en un artículo publicado por Prasad et al. (132) se presenta un caso con un foco de incremento de actividad en la imagen con MIBI, que podía tratarse de adenoma paratiroideo, carcinoma, o adenoma tiroideo funcionante, y una zona fría en la gammagrafía de tiroides con ¹²³I. Con estas dos exploraciones y los estudios de laboratorio, los autores concluyen que el diagnóstico más probable es el de adenoma intratiroideo. Aunque la incidencia de éste se suele cifrar entre 1,4% y 3,2%, se ha descrito hasta en un 4% (45). En el examen anatomopatológico, se puede confundir con carcinoma medular o folicular de tiroides, con lo que es muy importante la correlación con la analítica (Rossi ED et al. citados por Gimlette y Taylor.-61-).

En cuanto a la localización de las glándulas paratiroides ectópicas, se han publicado las siguientes cifras (158): 28% eran paraesofágicas, 26% mediastínicas

(no intratímicas), 24% intratímicas, 11% intratiroideas, 9% en la vaina carotídea y 2% en una posición cervical alta.

En nuestra casuística, tenemos un caso submaxilar, tres paraesofágicos, tres retroesofágicos, uno paratraqueal, uno retrotraqueal, una localización profunda sin especificar, uno intratiroideo, tres casos mediastínicos, uno en la encrucijada cervicotorácica, dos retroclaviculares, dos retroesternales.

Tabla 5.1. Localización de las glándulas paratiroides (Tomada de Judson et al. 82).

Glándula paratiroides superior	Glándula paratiroides Inferior
Adyacente a polo tiroideo superior	Espacio retroesternal
En el surco traqueoesofágico	Grasa tímica
Retroesofágica	Mediastino
Vaina carotídea	Intratiroidea
Intratiroidea	

Respecto al porcentaje de pacientes que habían sufrido paratiroidectomía sin éxito o cirugía tiroidea previa, nuestra casuística difiere de otras publicadas, ya que para nosotros es sólo del 6 %, frente al 20 % de otras series (144).

Cuatro de nuestros casos son **reintervenciones**, por adenomas ectópicos:

- Uno por localización ectópica, a nivel submaxilar, que no se había detectado en intervención previa (caso 9).
- Otro de los casos, fue debido a localización ectópica cervical profunda (caso 44). La reintervención fue selectiva.
- El tercero, por localización ectópica intratiroidea (caso 66). La reintervención fue bilateral.
- El último, por localización ectópica retroesternal (caso 91). La reintervención fue bilateral.
- En el primer caso, se realizó una primera intervención quirúrgica, sin localización preoperatoria, y se practicó una paratiroidectomía subtotal. En la gammagrafía con MIBI realizada posteriormente, se localizó una paratiroides ectópica submaxilar izquierda, que se extirpa en una segunda intervención, con radiografía y determinación de ioPTHi.
- En el segundo caso, se apoya la primera cirugía en la localización inferior derecha del TAC, pero se realiza paratiroidectomía subtotal. La gammagrafía

realizada posteriormente continúa mostrando una paratiroides patológica en localización inferior derecha, y se interviene nuevamente al paciente, esta vez con radioguía y medidas de ioPTHi, localizándose una paratiroides ectópica.

- En el tercer caso, en la primera intervención se realiza una paratiroidectomía subtotal, sin pruebas de localización preoperatorias. En la gammagrafía realizada postoperatoriamente se visualiza un foco patológico de captación inferior derecho. En la segunda intervención, que se realiza con radioguía y determinación de ioPTHi, se encuentra una paratiroides intratiroidea.

- En el último caso, la gammagrafía indica un foco patológico a nivel infratiroideo derecho. Se extirpa la paratiroides inferior derecha y se realiza una exploración cervical de ese lado. Tras la intervención, siguen elevados el calcio y la PTHi, y sigue visualizándose el mismo foco en la gammagrafía. Se realiza una segunda intervención, con radioguía y determinación de ioPTHi, localizándose un adenoma ectópico retroesternal derecho (posiblemente 5ª glándula).

Para pacientes con HPTp recurrente o persistente, las pruebas de localización preoperatoria y una intervención quirúrgica limitada pueden resultar en un 95% de éxito, con mínimas complicaciones. Las sensibilidades de las pruebas de imagen para la detección de enfermedad glandular en casos de recurrencia o persistencia fueron de 77% de la gammagrafía con 99mTc-MIBI, 77% de la RMN, 77% de la cateterización venosa selectiva para determinación de PTHi, 68% de la gammagrafía Talio-tecnecio, 57% de la ecografía y 42% del TAC (158).

En nuestro estudio, incluimos 38 pacientes (40%) con patología tiroidea concomitante. En otros estudios ésta se cifra entre un 19-26% (47, 155).

En distintas series, los pacientes presentan adenoma solitario entre 69-95%, enfermedad multiglandular entre 5-30% y carcinoma en un 0,5-1% (28, 30, 47, 76, 100, 111, 167). En nuestra serie, encontramos un 86% de adenoma solitario, 7% de enfermedad multiglandular y 4% de carcinoma.

5.1.1. Tipo de cirugía:

1. Fueron programados para realizar una cirugía **selectiva**, **52** casos, cinco de los cuales, se amplían a cirugía unilateral y tres a bilateral.

Se programa cirugía selectiva en los casos en que se localiza inequívocamente paratiroides patológica única en una prueba de imagen, generalmente gammagrafía con 99mTcMIBI, o bien mediante dos pruebas de imagen concordantes en la localización:

- Mediante una prueba de imagen (en prácticamente todos los casos gammagrafía con MIBI):

6, 12, 13, 15, 16, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 40, 41, 42, 43 (con CT), 44, 45, 47, 50, 51, 52, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 67, 68, 69, 71, 72, 77, 78, 81, 93, 96.

- Mediante dos pruebas de imagen:

10 (CT y gamma), 11 (CT y gamma), 18 (CT y gamma), 28 (RM y gamma), 30 (gamma y RM), 48 (CT y gamma), 55 (CT y gamma), 63 (gamma y Eco), 65 (gamma y RM), 83 (RM y gamma), 84 (gamma y Eco).

- Mediante tres pruebas de imagen:

19 (Eco, CT y gamma), 73 (CT, Eco y gamma), 74 (Eco, CT y gamma)

De los 5 casos que se amplían a unilateral:

- Dos casos, son debidos a decisión intraoperatoria de realizar hemitiroidectomía de ese lado. Uno de ellos por sospecha de cáncer de paratiroides (caso 73) y otro, al no encontrar la paratiroides patológica en ese lado (como indicaban las pruebas de imagen), se pensó que podría ser intratiroidea (caso 72).

- En un tercer caso, al no encontrar glándula sospechosa ni con elevado contaje en la localización inferior que demostraban las pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía), se explora la localización superior ipsilateral, donde se encuentra una paratiroides patológica y con contaje elevado (caso 63).

- En otro caso, se encuentra una paratiroides, en la localización esperada (inferior derecha), de aspecto normal y bajo contaje, por tanto se amplía, para seguir buscando otra glándula ipsilateral, y se encuentra, en posición inferior derecha, otra glándula de aspecto adenomatoso y elevado contaje (caso 52).

- En el último caso, la paratiroides inferior izquierda parece de pequeño tamaño y se biopsia la superior (aunque había disminuído la PTH) (caso 32).

De las 3 que se amplían a bilateral:

- En un caso, se extirpa la paratiroides patológica superior izquierda, en la localización esperada. La anatomía patológica informa de hiperplasia, por lo que se decide ampliación a una cirugía bilateral, para explorar las cuatro glándulas, y se realiza una hemitiroidectomía derecha, por patología nodular tiroidea (caso 11).

- En otro caso, la gammagrafía localizaba la glándula patológica en situación inferior derecha. Al no encontrar en esa localización la glándula patológica, se amplía la incisión y se encuentra la glándula en situación superior izquierda (caso 56)

- .En el tercer caso, se amplía tras la extirpación del primer adenoma, de localización superior derecho, por no descender la ioPTH, que, en cambio, desciende tras la extirpación del segundo en el lado contralateral, superior izquierdo (caso 96).

2. En **21** casos, se programó cirugía **unilateral**, ampliándola en 2 casos a cirugía bilateral:

- En un caso por decisión de realizar tiroidectomía subtotal (caso 17).
- En otro caso, por localización ectópica retroesofágica (caso 89).

3. En **17** casos, se programa cirugía cervical **bilateral**.

4. En tres casos de localizaciones **ectópicas** mediastínicas se practicó esternotomía media (casos 49, 70, 75).

5. En un último caso de localización **ectópica**, se practicó intervención a nivel de glándula submaxilar izquierda (caso 9), por localización de la paratiroides a este nivel

Así que, finalmente, aparte de estas cuatro últimas intervenciones de glándulas ectópicas, se realizaron 44 intervenciones selectivas, 24 unilaterales, 22 bilaterales (Tabla 5.2.).

Tabla 5.2. Tipo de intervención programada y realizada.

Intervención programada	Intervención realizada		
	Selectiva	Unilateral	Bilateral
Selectiva (52)	44	5	3
Unilateral (21)	-	17	2
Bilateral (17)	-	-	17
TOTAL	44	22	22

Hemos encontrado cifras similares en otros estudios, como el de Schachter et. Al. (155), en el que de 82 pacientes 52 sufrieron cirugía mínimamente invasiva, con una incisión de 2-2,5 cm, incluyendo 4 pacientes reoperados. Tres de ellos se transformaron a bilaterales, al ser glándulas de pequeño tamaño y no ser concluyentes en la anatomía patológica. Los autores, realizan exploración cervical bilateral en 30 casos: 21 pacientes por cirugía tiroidea concomitante, 4 pacientes con doble adenoma, y 5 pacientes con persistencia de hiperparatiroidismo tras cirugía cervical previa.

En otro artículo (38) realizan exploración cervical bilateral en el 25% de los pacientes. Las razones son: en un paciente la necesidad de realizar tiroidectomía, 3 casos por la no localización de la paratiroides en la gammagrafía con sestamibi, en un paciente por enfermedad multiglandular en ambos lados, en dos pacientes por la falta de descenso de la ioPTHi mayor a un 50% al realizar cirugía unilateral, y en otro paciente por la realización del procedimiento antes de disponer de ioPTHi.

5.1.2. Discusión de nuestros resultados analíticos previos

Nuestros niveles de calcio plasmático total, fueron de 11,5 mg/dl \pm 1,08, situándose los valores medios de las distintas series entre 11,1 y 11,4 mg/dl (29, 36, 50, 161). Así mismo, los niveles de PTHi sérica, obtenidos mediante IRMA, presentan una mediana de 165 pg/ml, siendo la media de 398,58 \pm 1355,24 pg/ml. En las series revisadas, la media es 136 \pm 169,3 pg/ml (28, 50). En un artículo (128), encontramos una media de 390 \pm 54 pg/ml, estando los valores entre 62 y

2500 pg/ml, pero su casuística incluye pacientes con HPT primario y secundario, y se señala que los HPT secundario tienen valores de PTHi más elevados.

Algunos autores encuentran asociación estadísticamente significativa entre volumen de las lesiones, PTHi sérica ($r= 0,39$; $p= 0,029$) y niveles de calcio ($r= 0,44$; $p= 0,012$) (104). Nosotros encontramos correlación lineal, estadísticamente significativa, entre volumen glandular y PTHi sérica prequirúrgica, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,656 ($p= 0,00$) y una Rho de Spearman de 0,469 ($p=0,00$).

5.2. PRUEBAS DE IMAGEN

Diversos estudios evidencian la utilidad de la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides patológicas en la reducción del tiempo operatorio y en la minimización de los fracasos de la cirugía, facilitando la paratiroidectomía, especialmente en pacientes con glándulas paratiroides ectópicas o enfermedad multiglandular (34, 39, 69, 74, 98, 134, 170).

Particularmente en la cirugía mínimamente invasiva de los pacientes con HPTP, la paratiroidectomía radioguiada y la videoasistida requieren una localización preoperatoria exacta del adenoma paratiroideo, con el objetivo de reducir el tiempo operatorio y la duración de la estancia hospitalaria, mejorar el resultado estético y disminuir las complicaciones postoperatorias (98, 139).

Las técnicas no invasivas para el estudio de pacientes con HPTP son gammagrafía con MIBI, ecografía, RMN y TAC. La sensibilidad y valor predictivo positivo de cada técnica están en un rango entre 50 y 95%, dependiendo de los estudios revisados (27, 73, 97, 129, 130), y una combinación de 2 ó más procedimientos podrían mejorar significativamente los resultados; éstos resultados varían considerablemente si se trata de un adenoma solitario o una enfermedad multiglandular, llegando incluso a sensibilidades para la MIBI tan bajas como 23% y VPP de 63% cuando se evalúan únicamente casos de enfermedad multiglandular (9).

5.2.1. Gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi

5.2.1.1. Gammagrafía de doble fase

Respecto a la gammagrafía de paratiroides, varios autores (38, 100, 110) siguen el mismo protocolo que nosotros, realizando una gammagrafía de doble fase, tras la administración de 740 MBq (20mCi) de ^{99m}Tc -MIBI, con obtención de imágenes a los 15 minutos y a las 2 horas, aproximadamente.

Existe un acuerdo unánime en que las glándulas más frecuentemente afectadas son las inferiores, pero, mientras para Lapeña (92), la glándula más afectada era la izquierda, nosotros, al igual que otros autores (47, 129), encontramos una mayor incidencia de afectación en la derecha.

5.2.1.2. SPECT

Algunos autores (108) aseguran una mejor sensibilidad y precisión añadiendo a las imágenes planares el SPECT, que aportaría al cirujano una herramienta útil para localizar una glándula profunda en el cuello o ectópica en el mediastino (139). Además, el uso de SPECT preoperatorio para localizar adenomas paratiroides en pacientes con BMN serviría para seleccionar a los que son adecuados para la cirugía mínimamente invasiva radioguiada. Esta técnica también ofrecería importante información sobre los nódulos tiroideos sugerentes de malignidad (95).

Nosotros hemos incorporado recientemente a nuestro protocolo la realización sistemática de SPECT, por lo que únicamente 11 pacientes incluidos en este estudio poseen imágenes tomográficas complementando el estudio de doble fase. Al igual que otros autores (60), realizamos el SPECT en fase precoz, habiéndose demostrado un valor adicional al proporcionado por la gammagrafía planar, como ayuda a una mejor localización de las glándulas patológicas, confirmando un diagnóstico dudoso o incluso cambiando el diagnóstico de localización (60). En nuestro caso, detecta glándulas patológicas que la imagen planar no había detectado (falsos negativos de la imagen planar), confirma focos dudosos de la imagen planar y ayuda a una mejor localización de adenoma ectópico.

El problema de la enfermedad multiglandular es difícil de solventar por cualquier método de imagen. En concreto, se ha descrito que el SPECT no puede excluir enfermedad multiglandular, por lo que otras herramientas intraoperatorias podrían ser de ayuda para incrementar el éxito quirúrgico. Además, un SPECT negativo está asociado con mayor riesgo de fallo operatorio (184)

5.2.1.3. Gammagrafía de sustracción

Otra posibilidad, también muy difundida, es la gammagrafía de sustracción $^{99m}\text{TcMIBI}$ - pertecnetato, incluso con modificaciones, como la que proponen Rubello et al. (149), introduciendo el uso del perclorato potásico.

Usando la gammagrafía de sustracción, podrían evitarse falsos positivos (139). Algún estudio (73) compara las técnicas de doble fase y de sustracción $^{99m}\text{TcMIBI}$ - ^{123}I , obteniendo sensibilidades de 79% y 94%, y una tasa de falsos positivos de 10 y 3%, respectivamente. Los autores (73) solventan las dificultades de artefactos de movimiento e inmovilización prolongada, utilizando una adquisición simultánea de los dos isótopos, mediante doble ventana, no superponible, en vez de imágenes sucesivas.

En estas series, las técnicas de sustracción fueron más rápidas y sensibles que las de doble fase, siendo muchos los que apoyan esta opinión (85, 117), decantándose por el uso de la técnica de doble trazador, excepto en las siguientes circunstancias: pacientes en los que el tiroides es probable que no se vea, por la cirugía previa, reciente administración de contraste yodado, tiroiditis o administración concomitante de tiroxina.

5.2.1.4. Sensibilidad de la gammagrafía

En las distintas series revisadas, la sensibilidad de la gammagrafía con sestamibi varía de 67,3% a 97% (2, 27, 28, 38, 43, 47, 69, 97, 129) y el VPP en un intervalo de 87,1% a 97,4% (69, 97).

Hay estudios que demuestran que, usando técnica de doble trazador o SPECT de doble fase (25, 144, 147, 157) para visualizar adenomas paratiroides, la sensibilidad de la gammagrafía con sestamibi es igual o mayor al 90%.

En un trabajo (145) la gammagrafía de doble trazador ^{99m}Tc -pertechnetato/ ^{99m}Tc MIBI y SPECT precoz, los autores muestran la existencia de un adenoma solitario en 87% de los casos, 2 ó más glándulas patológicas en 7,4%, y resultado negativo en 5,6%. La sensibilidad global de la prueba fue de 94,6%. De los 47 pacientes en los que se había diagnosticado adenoma solitario, se operaron 22.

En nuestra serie, en el que había una gran proporción de adenomas y escasas hiperplasias, obtuvimos una sensibilidad de 85,3 %, y un VPP de 87,9%. Como puede observarse, nuestros resultados se sitúan en la zona alta de las series reflejadas en la literatura.

Aunque la gammagrafía es una técnica sensible, no detecta adenomas o hiperplasias en todos los casos con HPTP documentado que son explorados. Esto puede explicarse por la resolución espacial limitada de la técnica, pudiendo algunas glándulas ser demasiado pequeñas para ser detectadas. Así pues, diversos autores han demostrado como elemento crítico para la detectabilidad de un adenoma su volumen (14, 67, 104, 173). Pero este factor no tiene un valor absoluto para predecir la utilidad de realizar preoperatoriamente la gammagrafía, ya que hay pequeños adenomas que pueden ser detectados y grandes que pueden no serlo. Además, como se ha dicho, el resultado depende de la capacidad de la glándula patológica de acumular trazador (159).

Hay otros autores (38) que, además del pequeño tamaño, exponen diversas posibles causas de fallo en la detección de un adenoma con gammagrafía con MIBI de doble fase: Débil captación de MIBI por el adenoma, interferencia con estructuras que le rodean (estructuras mediastínicas, y enfermedad tiroidea multinodular). En este tipo de pacientes la sonda gammadetectora ofrece la ventaja de poder retirar estructuras que interfieren, y poder realizar medidas ex vivo. Aunque no apoyan el uso rutinario de sonda en pacientes con MIBI negativa, opinan que puede ser de ayuda en casos muy seleccionados de pacientes con un sestamibi equívoco y no localizador y que sufran reintervenciones. En esos pacientes, incluso sería razonable suprimir la función tiroidea pre-operatoriamente con tiroxina como preconizan Norman y Denham (113).

Hay autores que relacionan los valores de PTHi prequirúrgicos y la sensibilidad de la gammagrafía. En un artículo (159) definen VP como el hallazgo quirúrgico de un adenoma en el lado indicado por el *scan*; FN si no se detectó el adenoma encontrado en la cirugía; FP si un adenoma fue identificado en el lado

equivocado del cuello o si se describió un adenoma y no se encontró. De 83 casos, hubo 56 VP, 21 FN, y 6 FP. La media de PTHi en VP fue de 367 pg/ml. Y en FP y FN fue de 148 pg/ml. La diferencia resultó estadísticamente significativa (159). Pero hay autores que no han encontrado estos resultados (60).

En nuestro estudio, encontramos diferencias estadísticamente significativas (Mann-Whitney, $p= 0,01$) entre el volumen glandular de los verdaderos positivos y los falsos negativos gammagráficos. Así pues, las glándulas con mayor volumen glandular son detectadas mejor por la gammagrafía. Aún así, encontramos glándulas entre los VP de menor volumen que algunos FN, lo que demuestra, como se ha descrito, que existen otros factores implicados en la detección de la patología glandular, además del tamaño del adenoma.

En nuestros pacientes, analizamos las deficiencias de la gammagrafía en cuanto a localización y detección de las glándulas patológicas, e intentamos buscar posibles explicaciones y soluciones:

- En varios casos, la gammagrafía no diferencia entre superior e inferior. Para esa diferenciación pueden ser de ayuda el SPECT o la sonda intraoperatoria.

- En caso de una paratiroides intratiroidea, la gammagrafía localiza bien el lado, pero en la imagen planar no se diferencia si es o no intratiroidea. Puede localizarse con el SPECT.

- De los FP, en 3 casos la gammagrafía da correctamente la situación de una glándula, pero localiza otra que en la cirugía no se encuentra. En uno de los casos, pensamos que puede deberse a la existencia de Bocio multinodular. En otro, a la existencia de un quiste tiroideo en esa localización. En el último caso, no tenemos constancia de que exista patología nodular tiroidea, al no tener ecografía ni datos intraoperatorios al respecto; únicamente está documentado un hipotiroidismo subclínico, pero dada la alta prevalencia de patología tiroidea en nuestra población, causa de falsos positivos en los casos anteriores, pensamos que también en éste la causa puede ser un nódulo tiroideo. Además persiste el área de actividad patológica en dos gammagrafías posteriores a la intervención quirúrgica y, en cambio, el seguimiento analítico de la paciente es satisfactorio, sin signos de persistencia de la enfermedad.

- En los casos de falsos negativos, todos los atribuimos en parte al pequeño tamaño, ya que como podemos comprobar en el capítulo de resultados, el volumen de la glándula es un factor que determina la detección del adenoma/

hiperplasia por la gammagrafía, aunque haya otros factores implicados. Así, hay dos adenomas solitarios que pasaron desapercibidos en el estudio con MIBI. En dos casos de adenoma doble se detecta únicamente uno de los adenomas (el de mayor tamaño) y, de igual manera, en dos casos de hiperplasia sólo se detectan una glándula patológica, en uno de los casos, y dos glándulas, en el otro.

- Existe un caso con un falso positivo y un falso negativo. Se atribuye a patología multinodular tiroidea concomitante (con un nódulo tiroideo captante en el lado derecho). El falso negativo podría también explicarse, en parte, por el pequeño tamaño (aunque en este caso alcanza el cm^3).

Hay otros autores que han encontrado limitaciones similares, no sólo con el uso de la gammagrafía planar sino con el uso combinado de SPECT, como es el caso de Gayed et al. (60). En este estudio de 32 pacientes intervenidos, previa localización preoperatorio por gammagrafía, 3 tenían 2 glándulas afectadas, cuando la gammagrafía había mostrado únicamente una. E incluso añadiendo fusión SPECT/CT, se falló en la localización superior o inferior en 8 de los pacientes. Sin embargo, en estos casos, la glándula se localizaba siempre en el lado señalado. Una de las explicaciones posibles es el patrón de crecimiento de los adenomas superiores, que tienden a hacerlo caudalmente, detrás de la glándula tiroides simulando una glándula inferior.

Para resolver el primero de los problemas –la no detección–, es muy útil el empleo de determinación intraoperatoria de PTHi, para identificar tejido paratiroideo patológico residual, después de la extirpación del adenoma localizado mediante gammagrafía.

En el segundo caso, la utilización de la sonda gammadetectora es muy recomendable para la localización inferior/ superior de las glándulas.

5.2.2. Ecografía

La sensibilidad de los estudios de imagen, como ecografía y gammagrafía, se ve influida por la presencia de nódulos tiroideos, peso del adenoma y localización ectópica (43). Particularmente, los errores en la caracterización con ecografía parecen deberse a la localización intratiroidea, ectópica o a la enfermedad tiroidea

concomitante (39, 43), y los de la gammagrafía, a glándulas de pequeño tamaño (43) o de baja actividad metabólica, presencia de áreas quísticas o necróticas o coexistencia de nódulos tiroideos que ocultan nódulos paratiroides. Los falsos positivos incluyen nódulos tiroideos, adenopatías... (39, 139).

Chapius et al. (27) recomiendan la ecografía como única prueba de localización preoperatoria, para la exploración cervical unilateral. La sensibilidad de la ecografía en las distintas series revisadas varía de 60,2% a 100% (2, 27, 54, 69, 129), dependiendo de la proporción de hiperplasias existentes. Y un VPP que en algunos casos llega hasta el 100% (69). Hay que destacar que las cifras de sensibilidad obtenidas mediante ecografía varían mucho de unas series a otras, según el equipo utilizado, la experiencia del operador, el tipo de transductor y el establecimiento de criterios más o menos estrictos de valoración (48).

En nuestra experiencia, esta técnica sólo se utilizó en 30 pacientes, con una sensibilidad de 51,4% y VPP de 78,3%. Evaluándola por casos, podemos decir que la ecografía aporta poco a los resultados obtenidos mediante gammagrafía.

Sin embargo, son muchos los autores que consideran de elección la ecografía y gammagrafía, combinadas, como pruebas de imagen preoperatoria, debido, no sólo a la información sobre la localización de las paratiroides patológicas que proporcionan ambos procedimientos, cuando coinciden, y a la detección de enfermedad multiglandular, sino también a la información acerca de la patología tiroidea concomitante (2, 12, 25, 99, 128, 139, 144).

Algunos defienden la ecografía, en primer lugar, seguida de la gammagrafía (47, 164), ya que consideran a aquélla como una prueba sencilla, poco agresiva y poco costosa, capaz de identificar, además, trastornos coexistentes del tiroides, como se ha dicho anteriormente. Su defecto es la baja sensibilidad (40-60% en casos de hiperplasia), que además es muy dependiente de la pericia del radiólogo. El diámetro de detección actual con esta técnica está en los 5 mm, aproximadamente. La gammagrafía se usaría en caso de que la ecografía fuera negativa o equívoca, resultando especialmente útil en la detección de glándulas paratiroides ectópicas (47, 164). Su sensibilidad también disminuye en la detección de hiperplasias.

Otros recomiendan la gammagrafía como primera opción (100, 92), no faltando los que aconsejan, en segundo lugar, la ecografía (39, 69, 85). En un artículo recientemente publicado (151), se consideraba, como primera opción para la

cirugía mínimamente invasiva, la gammagrafía; se sostenía que si ésta era negativa, la ecografía ofrecía mejor relación costo-efectividad que el SPECT o la exploración cervical bilateral, pero no hemos encontrado otros autores que hayan estudiado esta relación.

Para O'Doherty y Kettle (117), la técnica preoperatoria de elección es una gammagrafía cervical de sustracción con sestamibi – pertecnectato, usando un colimador *pinhole*, combinada con una imagen mediastínica con colimador de agujeros paralelos. Además, sugieren que, combinando la imagen de sustracción con una ecografía de alta resolución, aumentaría la sensibilidad y se proporcionaría mejor información al cirujano.

En un estudio (59), la concordancia de la ecografía y la gammagrafía con MIBI fue de un 57% (322 de 569 pacientes). En nuestra serie, es de un 55,5 %.

En otro estudio (139), la ecografía confirma el resultado de la gammagrafía en el 74,5% de los casos. Los autores destacan su utilidad para diferenciar patología tiroidea de la paratiroidea.

5.2.3. TAC y RMN

En cuanto al TAC y la RMN, se reservan para casos en los que la ecografía y la gammagrafía no concuerdan o en los que no se detecta adenoma (87), especialmente en reintervenciones (enfermedad recurrente o persistente), para localizar glándulas de localización atípica (47, 68, 130).

Respecto al TAC, la sensibilidad reflejada en la literatura se halla comprendida entre 65% y 88,1% (97, 130). En nuestra experiencia, se utilizó en 24 pacientes de HPTP, con una sensibilidad del 57,1 %. Tan sólo en 1 paciente fue más resolutivo que la gammagrafía, siendo ésta negativa, y en otro caso aporta una glándula hiperplásica más al resultado dado por la gammagrafía. En dos casos, la TAC confirma el resultado de la gammagrafía, ante ecografía normal.

Los autores que han evaluado la eficacia de la combinación de TAC y gammagrafía, han encontrado una sensibilidad entre el 93% y el 100% (97, 134). En nuestro trabajo, la sensibilidad aumentó tan sólo del 85,3 % al 87,2 %. Ello estaría en consonancia con la opinión de Lumachi et al. (97), que sostienen que la combinación TAC y gammagrafía es de limitada utilidad cuando la gammagrafía inicial es positiva.

Por último, en cuanto a la RMN, nuestra experiencia es muy limitada, sólo se empleó en 9 pacientes, con una sensibilidad de 87,5%, próxima a la referida por Pino et al. (130), de 88,9% .

En un estudio (39), se demuestra que la unión de ecografía y gammagrafía con RMN no incrementa la sensibilidad y, en cambio, añade más gasto. Pero es de reseñar que, en nuestro estudio, la RMN detectó un FN de la gammagrafía, correspondiente a un adenoma. Además, en un caso confirmó el resultado de la gammagrafía, siendo la ecografía negativa. Con ello, la sensibilidad de las pruebas de imagen en el diagnóstico de localización del HPTP, en nuestra experiencia, alcanzó el 88,2 %.

5.3. PTHi INTRAOPERATORIA

La medida de ioPTHi ha hecho posible una intervención quirúrgica menos invasiva en el tratamiento del hiperparatiroidismo. En un trabajo (169) se comparan las herramientas perioperatorias en la cirugía mínimamente invasiva: la gammagrafía con sestamibi, la cirugía radioguiada y la PTHi intraoperatoria, dando la mayor sensibilidad, VPP y precisión a esta última.

La determinación de ioPTHi es útil para asegurar la completa exéresis de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante (24, 38, 42) y, de este modo, evitar la persistencia de la enfermedad por una cirugía incompleta, indicando:

- la necesidad de exploración cervical bilateral en pacientes que están siendo sometidos a una cirugía mínimamente invasiva unilateral,
- la necesidad de resección adicional de tejido paratiroideo hiperplásico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario y MEN 1
- la curación en pacientes con segunda paratiroidectomía.

Además, sugiere la potencial necesidad de autotransplante y criopreservación en pacientes con valores de PTHi rápida por debajo del límite inferior de la detección, particularmente en pacientes que sufren reintervención y en escisiones paratiroideas casi totales (38).

Algunos autores (59) apoyan la hipótesis de que cuando la gammagrafía con MIBI y la ecografía concuerdan en una localización para un adenoma paratiroideo, el empleo de la ioPTHi tiene únicamente un beneficio marginal. Sin embargo, cuando sólo uno de los dos estudios identifica enfermedad o hay conflicto en la localización de la glándula patológica, la medida de PTHi resulta esencial durante la paratiroidectomía mínimamente invasiva.

5.3.1. Protocolo

La mayoría de los autores toman muestras sanguíneas al iniciar la anestesia y a los 10 minutos de extirpar el adenoma (42, 50, 70, 115, 126, 167). Algunos completan estas determinaciones con una muestra a los 5 minutos (42, 115, 126, 167), a los 15 minutos (70, 126, 179) e incluso a las 24 horas (42), al igual que se ha hecho en algunos casos de nuestro estudio. Otros también la miden a los 30 y a los 60 minutos (122).

Por lo general, se defiende que la PTHi debe descender más del 50% a los 10 minutos de la exéresis del adenoma, llegando incluso a ser indetectable a las 24 horas (38, 42, 50, 70, 167). Unos pocos defienden mayores descensos, como 60% (179), 70% (129) y hasta 75% (122).

Algunos autores (38) opinan que en pacientes con MEN 1 es razonable aplicar el objetivo expresado por Clary et al. (33), de un descenso de aproximadamente el 80% del nivel de PTHi rápida, en pacientes con HPT secundario e hiperplasia paratiroidea.

Si la PTHi permanece elevada o comienza de nuevo a elevarse, después de un importante descenso de los niveles respecto a la determinación basal, debe considerarse la posibilidad de que exista una enfermedad multiglandular o una glándula ectópica (19, 126, 167). Además, el hecho puede poner en evidencia la resección incompleta, en caso de gammagrafía con MIBI falsamente negativa o de una sola paratiroides patológica, pero con una localización incorrecta por pruebas de imagen, y evitar una exploración innecesaria, en pacientes con un foco adicional falsamente positivo (19).

Si la intervención se trata de una cirugía mínimamente invasiva, en caso de enfermedad multiglandular se amplía a una exploración cervical bilateral (30), para buscar las paratiroides patológicas adicionales. Así, la determinación de ioPTHi parece eliminar la causa más frecuente de fracaso de la cirugía y, de este modo, mejorar el éxito quirúrgico, con menor índice de recurrencia, al tiempo que disminuye la morbilidad, el coste y el tiempo operatorio (79, 167). En efecto, una de sus

ventajas es su rápida determinación, ya que se puede obtener en un plazo máximo de 15-20 minutos, con el paciente todavía en quirófano (129).

En un estudio de 1994, Irvin et al (78) establecen criterios para determinar cuándo se ha realizado la extirpación completa del tejido paratiroideo hiperfuncionante: un descenso de PTHi de más de 50% a los 10 minutos respecto a cualquiera de los dos niveles basales (nivel basal 1: tomado antes de la incisión en la piel o inducción de anestesia; nivel basal 2: preexcisión después de la identificación pero antes de la extirpación de la glándula patológica).

En cambio, para Bergson et al. (9) es necesario un descenso de PTHi mayor del 50% respecto al nivel basal 1 (tomado antes de realizar la incisión en la piel o la inducción a la anestesia), y por debajo del límite superior de la normalidad de los niveles de PTHi ($< 65\text{pg/ml}$). Con ello, en el 88% de los casos se distingue un adenoma solitario de una enfermedad multiglandular (los cálculos se basaron en número de pacientes con enfermedad multiglandular, no en número de glándulas). Si los autores hubieran seguido el criterio de Irvin (78), sólo se hubiera detectado un 59% de las enfermedades multiglandulares.

Estos mismos autores sugieren que, para evitar los casos en que la PTHi desciende más de un 50% y no se ha realizado una exéresis completa del tejido paratiroideo patológico, podría establecerse un criterio más estricto para detectar enfermedad multiglandular. Sin embargo, de esta manera será más probable que un número mayor de pacientes con adenoma solitario verdadero sean sometidos a una exploración bilateral innecesaria.

Además, Bergson et al. (9) proponen un algoritmo: Cuando el MIBI preoperatorio muestra un foco inequívoco o un foco único con la posibilidad de uno segundo, el acceso debe ser mínimamente invasivo. En estos casos, es más probable que se encuentre un adenoma solitario. La intervención se convierte en bilateral si la ioPTHi no desciende más de un 50% desde el nivel basal 1 y por debajo del nivel superior de la normalidad de PTHi. Los pacientes que muestran enfermedad multiglandular deberían ser sometidos a una intervención bilateral convencional. Los autores calculan que, siguiendo este algoritmo, sólo un 2,9% de las exploraciones habría fallado y se minimizaría el número de exploraciones bilaterales innecesarias.

Por tanto, aunque en la mayoría de las series se toma como único criterio para determinar la completa extirpación de tejido paratiroideo el descenso del 50%

de PTHi, hay otros que apoyan el descenso por debajo del valor de 65 pg/ml. En un trabajo de Carneiro et al. (18), se expone que con el uso de otros criterios, como el antes descrito, y no únicamente el descenso del 50%, se reducirían los resultados falsos positivos de 3 casos a 1, pero los falsos negativos aumentarían de un 3% a una cifra entre un 6 y un 24%, dando lugar a cirugía cervical bilateral innecesaria.

Evaluando el criterio del descenso de ioPTHi a límites normales, Carneiro-Pla et al. (20) demuestran que, aunque la existencia de eucalcemia con valores de PTHi elevados tras la cirugía era mayor en los pacientes con ioPTHi por encima del rango de normalidad que en los pacientes con PTHi dentro de los límites normales; la incidencia de recurrencia de HPTP no se incrementó.

En nuestra experiencia, sólo tuvimos en cuenta un descenso mayor del 50%. Analizando nuestros resultados, si hubiéramos adoptado el criterio de alcanzar un valor menor de 65 pg/ml, se hubiera incrementado de manera muy significativa el número de falsos negativos. Incluso en dos casos aceptamos como resección completa un descenso de un 43 y un 45%, respectivamente, desde el valor basal, con buenos resultados.

5.3.2. Limitaciones

Entre los inconvenientes de la determinación de ioPTHi, se señala su elevado coste económico (100, 129). Además, algunos opinan que, aplicándose fundamentalmente a pacientes con adenomas, todavía no está libre de errores y consume tiempo, ya que requiere esperar unos 15 minutos para el resultado y, si el nivel de PTH no desciende, sigue la disección, debiendo esperar otros 15 minutos para obtener el resultado de la PTH.

Es importante tener en cuenta que la determinación de PTHi no dirige la cirugía, sino que únicamente confirma con una precisión razonable, una vez extirpado el adenoma, si éste es o no es el responsable de la hiperfunción paratiroidea (169). Mc Greal reconoce que sus casos de hiperparatiroidismo persistente tal vez se hubieran evitado con la utilización conjunta de la sonda y la PTHi (100).

5.3.3. Discusión de nuestros resultados

En nuestros resultados, obtuvimos una correlación lineal estadísticamente significativa ($p= 0,00$), con un coeficiente de Pearson de $r= 0,902$, y un coeficiente Rho de Spearman de $\rho= 0,680$ ($p= 0,00$), entre la PTHi previa, determinada por IRMA, y la PTHi intraoperatoria basal.

Al igual que la mayoría de los autores, hemos considerado la exéresis total del tejido hiperfuncionante con un descenso de la PTHi del 50% a los 10 minutos de su extirpación. La media del descenso de PTH a los 10 minutos fue de un 66,8% +/- 18,8, hallándose en el 75% de los casos un descenso superior a 57,5%.

Una observación interesante en nuestros resultados es que, comparando la ioPTHi basal con el volumen de las glándulas extirpadas, obtuvimos una correlación de Pearson significativa ($r= 0,665$; $p= 0,00$). Así mismo, observamos una correlación significativa de Spearman ($\rho= 0,316$; $p= 0,004$). Siendo las células principales las mayores responsables de la secreción de PTH, al aumentar el volumen del adenoma aumentaría el contingente de estas células y, consiguientemente, la cuantía de su producto de secreción, la PTH.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al valor de ioPTHi basal entre los distintos grupos de patología paratiroidea (adenoma, adenoma doble, hiperplasia, o carcinoma), pero consideramos que estos resultados pueden deberse al escaso número de pacientes en los grupos de patología multiglandular y carcinoma, comparado con los casos de adenoma solitario.

En nuestro estudio, encontramos 5 pacientes (casos 8, 72, 74, 80, 96) en los que la ioPTHi evidenció que la exéresis de la glándula patológica no se había producido, o bien que quedaba alguna glándula hiperfuncionante sin extirpar. En tres de estos casos persiste el HPTP.

En otros 4 casos (casos 23, 14, 66, 79), la ioPTHi no descendió en la determinación a los 10 minutos, debido a la extirpación de tejido que no correspondía a la paratiroides patológica, sino a tejido linfograso, tiroideo o tejido paratiroideo normal.

En el polo opuesto, con el descenso significativo de la PTH se evitó, en 2 casos (casos 17, 27), la extirpación de una segunda glándula que la gammagrafía

había dado como positiva. En uno de estos casos, la glándula también había sido considerada positiva (falsamente) por ecografía y TAC.

Hemos considerado **falsos positivos** los casos en que se produjo un descenso del 50% del nivel de PTHi respecto al valor basal durante la cirugía, en un paciente con hiperparatiroidismo postoperatorio (persistencia) o en el que se han identificado glándulas hiperplásicas adicionales. Y **falsos negativos**, aquéllos en los que los valores de ioPTHi no muestran un descenso adecuado, después de una paratiroidectomía satisfactoria.

De esta manera, hubo tres falsos positivos de la ioPTHi, al descender más de un 50%, a los 10 minutos de la exéresis. En dos casos, existía enfermedad multiglandular persistente, detectada por la sonda. En otro caso, descendió tras tiroidectomía, por tanto, aunque podría ser un falso positivo, podría tratarse, como ya hemos dicho antes, de un adenoma intratiroideo, ya que la paciente se encuentra en remisión del HPTP.

En otros casos, la ioPTHi no desciende a los 10 minutos de la exéresis y lo hace a los 30 minutos o las 24 horas. Ambas situaciones las hemos considerado como fracaso de la determinación de PTH intraoperatoria, cuyo objetivo es un descenso rápido. Así pues, tenemos 7 falsos negativos. Aunque en dos de estos casos, la ausencia de descenso tras la extirpación de la primera glándula detectó la presencia de una segunda glándula patológica. Por lo que los consideramos fallo relativo de la ioPTHi.

En alguno de estos casos, hemos encontrado la explicación siguiente: Cuando comenzó a emplearse en nuestro hospital la determinación intraoperatoria de PTHi, una vez extirpada la paratiroides patológica se continuaba explorando la región cervical, mientras se esperaba el intervalo de tiempo previsto para la segunda extracción de sangre, a efectos de valorar el descenso de PTH circulante. Pero, después de un cierto número de casos, se observó que, en ese intervalo de tiempo en que no dejaba de manipularse la zona, los niveles de PTHi no experimentaban el esperado descenso e incluso podían elevarse. Analizando los resultados, mediante el test de Wilcoxon, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PTHi basal y la determinada tras la manipulación ($Z = -0,35$ $p = 0,972$); luego, si se efectuaban manipulaciones en el lecho operatorio, los valores de PTHi obtenidos no tenían fiabilidad para evaluar el descenso de la misma (57)

Otros autores han demostrado que la manipulación de las glándulas paratiroides, por palpación durante la exploración, puede causar una elevación de la PTHi, que puede llevar a una interpretación errónea de esta elevación transitoria de los niveles de ioPTHi (182).

En nuestros pacientes, hay casos en que tarda en bajar la ioPTHi, por ejemplo los casos 5, 34, 37, 49...; esto puede ser porque en algún paciente, tras la extirpación de la paratiroides patológica, pudo haberse producido un pico de PTHi, como, de hecho, se ha comprobado analíticamente en uno de los pacientes (caso 5). Por tanto, en estos casos, pudo tardar más en bajar la PTHi, dando lugar a un resultado falso negativo.

En una revisión de resultados falsos negativos y positivos, que realizan Yang et al. (182), encuentran unas cifras de falsos positivos de entre 3% y 24%, y de falsos negativos entre 2% y 10%. Los resultados falsos positivos se suelen encontrar en presencia de hiperplasias, lo cual abre un debate acerca de si todas las glándulas aumentadas de tamaño son hiperfuncionantes. En un deseo de disminuir las cifras de falsos positivos, algunos autores recomiendan un descenso de ioPTH de un 70% (31). En el caso de los falsos negativos, se han postulado varias teorías; una de ellas, es la variabilidad de la vida media de PTHi. Otra, es la elevación, ya comentada, del valor de PTHi durante la movilización de las paratiroides (182).

5.3.4. Indicaciones de la determinación de PTH intraoperatoria

Muchos autores utilizan la determinación de PTHi intraoperatoria únicamente para el HPT primario (39, 76, 115), ya que el 85% de los casos es causado por un adenoma solitario, pudiendo así realizarse una cirugía mínimamente invasiva, donde el cirujano no puede efectuar la exploración visual del campo quirúrgico tan ampliamente como en la técnica convencional y donde está comprobada la utilidad de dicha determinación para confirmar la exéresis completa de la glándula patológica. Algunos otros, encuentran también útil la PTHi rápida en el HPT secundario, causado por hiperplasia glandular, al servir de ayuda para establecer la extensión de la resección de la hiperplasia (42, 167).

Tampoco faltan quienes consideran innecesaria la utilización de la PTHi intraoperatoria. Estos autores piensan que, en pacientes con HPTP y dos estudios de localización preoperatoria (como la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI y la ecografía cervical) que muestran una misma y única localización de enfermedad paratiroidea, la determinación de ioPTHi no incrementa significativamente el éxito de una paratiroidectomía mínimamente invasiva. Los mismos autores apoyan el valioso, e incluso imprescindible, papel de la determinación de la ioPTHi en la paratiroidectomía mínimamente invasiva, cuando sólo uno de los dos estudios identifica enfermedad, o los estudios no son concordantes (59).

5.3.4.1. Enfermedad multiglandular

Uno de los mayores problemas para realizar una cirugía mínimamente invasiva es la predicción de enfermedad multiglandular. Hay quien defiende que, por esta causa, se debe realizar cirugía bilateral en todos los pacientes (72), ya que, realizando ecografía, gammagrafía de sustracción ^{201}Tl - ^{99m}Tc y RMN, ninguna técnica fue capaz de identificar más del 53% de las glándulas aumentadas de tamaño, y, de 16 pacientes, sólo en 4 se predijo enfermedad multiglandular. En otro artículo (84), en el que se realizaron gammagrafía con MIBI en 123 pacientes y ecografía en 119, y cirugía bilateral en todos ellos, en 108 de los pacientes se encontró adenoma solitario y en 15 enfermedad multiglandular. De estos últimos, en ninguno de los pacientes se detectaron preoperatoriamente todas las glándulas aumentadas de tamaño, lo que podría conducir a un fallo quirúrgico, en caso de realizar cirugía mínimamente invasiva.

Siperstein et al. (163), publican recientemente una gran serie de pacientes en la que realizan cirugía selectiva, guiada por gammagrafía y ecografía, extirpando la glándula visualizada por las técnicas de imagen. Posteriormente, realizan una cirugía cervical bilateral en todos los pacientes para evaluar la presencia de enfermedad multiglandular no sospechada, encontrando ésta en un 22%. Añadiendo la determinación de ioPTHi, este porcentaje desciende hasta un 16%.

En un estudio (179), la ioPTHi predice enfermedad multiglandular en todos los pacientes (no existen falsos positivos), con una cifra de falsos negativos del 4%.

Gauger et al. (58) estudiaron 20 pacientes con dobles adenomas, identificados en exploración cervical bilateral, en la cual se midió la ioPTHi, aunque no se utilizó

para guiar la extirpación. Los autores encontraron que, en el 55% de los casos, la medida de PTHi intraoperatoria, si se hubiera utilizado para indicar extirpación de todas las glándulas patológicas, habría fallado en la detección de un segundo adenoma.

En nuestro estudio, tenemos dos casos de hiperplasia. En uno de ellos, la ioPTHi descendió tras la extirpación de la primera glándula patológica, por lo que se consideraría un falso positivo de la PTHi. Y en el segundo, no descendió hasta que se completó la paratiroidectomía subtotal.

En los 5 casos de adenoma doble, en un caso detectó la exéresis completa del tejido paratiroideo hiperfuncionante, y en otro caso, la persistencia del mismo (este paciente presenta persistencia de la enfermedad). Un tercer caso, resultó un falso positivo, al descender la ioPTHi tras la extirpación de la primera glándula patológica. En otro, la ioPTHi reveló la presencia de un segundo adenoma, no detectado por la gammagrafía, pero no descendió tras la exéresis del mismo, por lo que se podría considerar un fallo parcial de la ioPTHi. En el último caso, la determinación no fue valorable, ya que se produjo manipulación durante el tiempo de espera para la toma de PTHi.

5.3.5. Éxito de la ioPTHi

En algunos trabajos (28, 183) los niveles de ioPTHi predijeron correctamente el éxito de la intervención en un 98,2%-99,5% de los casos (VPP).

En otro trabajo (167), de los pacientes con enfermedad multiglandular, la determinación de ioPTHi tiene éxito en todos los casos y, en los pacientes con adenoma solitario, en el 98% de los casos, descendiendo la PTHi, en un caso, a los 20 minutos, en lugar de a los 10 minutos. Por lo que, según los autores, la ioPTHi fue satisfactoria en 62 de 63 pacientes.

Sin embargo, otros autores no encuentran tan buenos resultados (58). En este estudio retrospectivo se evalúa el papel de la PTHi en la detección de adenomas dobles, encontrando un porcentaje de falsos positivos del 55%.

Nosotros hemos obtenido un porcentaje de aciertos en el global de los pacientes de 86, 4%, aunque al evaluar los resultados de la ioPTHi en los pacientes en que se efectuó una cirugía limitada los aciertos llegaron a un 92%.

5.4. SONDA GAMMADETECTORA

La técnica de detección con sonda intraoperatoria se basa en el principio de que el tejido paratiroideo hipercelular tiene un contaje *in vivo* mayor que el tejido de alrededor, incluyendo tiroides y ganglios linfáticos (119). Además, con el contaje *ex vivo* se puede predecir el tipo de tejido extirpado. Algunos autores demuestran en sus series que un contaje por encima del 20% del *background*, es altamente específico de tejido paratiroideo patológico (100, 110, 119).

Inicialmente, el uso de la sonda gammadetectora para la localización intraoperatoria con MIBI no se impuso, debido a la escasa exactitud y poca manejabilidad de las sondas, a la irradiación, aunque a pequeñas dosis, del paciente y del personal, y a la mayor exactitud y confianza en la medida de ioPTHi. Sin embargo, las sondas actuales, más pequeñas y exactas, ayudan verdaderamente a la localización de glándulas paratiroides anormales, con la consiguiente reducción del costo, por acortamiento del tiempo quirúrgico. Incluso, para algunos autores, hacen innecesarias pruebas costosas de determinación de ioPTHi, y análisis anatomopatológicos (28, 44, 100, 110, 140, 173, 174, 177).

A este respecto, el método de sección por congelación puede distinguir tejido paratiroideo de grasa, tiroides y nódulos linfáticos con una precisión excelente, pero los cirujanos, ocasionalmente, no proporcionan suficiente tejido al patólogo o las secciones de tejido no son cortadas apropiadamente, de lo que resultan falsos positivos o negativos. Lo que es más, el estudio microscópico por congelación, a menudo, no puede determinar si una paratiroides aislada es tejido adenomatoso o hiperplásico, cuando el método únicamente proporciona una vista de una sola

porción de la glándula, e incluso tiene dificultad en diferenciar nódulos tiroideos de tejido paratiroideo. Pero hay autores que la consideran crucial para el diagnóstico de carcinoma paratiroideo (139).

5.4.1. Utilidad de la sonda

La sonda disminuye de manera significativa el trauma quirúrgico y la morbilidad y aumenta la precisión en la localización de las glándulas patológicas (24, 122, 139). Se considera de gran utilidad en la localización de glándulas paratiroideas ectópicas, por ejemplo mediastínicas (24, 100, 139, 144, 177), en localizaciones profundas en el cuello, como el espacio para-retroesofágico y para-retrotraqueal (139, 144), en localización intratiroidea (10), y en antecedentes de cirugía cervical, por enfermedad tiroidea o paratiroidea. Algunos también la consideran útil en pacientes con adenoma paratiroideo solitario y glándula tiroidea normal, al permitir una cirugía mínimamente invasiva, con acortamiento del tiempo quirúrgico (24, 25, 100, 110).

Hay quién únicamente apoya la cirugía radioguiada en casos de HPT persistentes o recurrentes (170). En pacientes con previa intervención tiroidea o paratiroidea, permite minimizar la extensión de la reoperación y disminuir las complicaciones (139).

En nuestra serie, la sonda permitió en 7 pacientes (11%) hallar la localización exacta de la paratiroides patológica, cuando la gammagrafía únicamente había podido precisar el lado. Eliminó 3 falsos positivos de la gammagrafía, que había dado dos localizaciones patológicas, siendo solamente patológica una. Confirmó 3 casos en que la MIBI era dudosa. Además, detectó cuatro falsos negativos gammagráficos: un caso, en el que la gammagrafía era negativa y el adenoma había sido detectado por TAC; otro caso, en el que la gammagrafía detectó solo una de las glándulas del adenoma doble; un caso de hiperplasia, en el que detectó un falso negativo gammagráfico, aunque ambas –gammagrafía y sonda- fallan en la detección de la tercera glándula; y, por último, detectó otro falso negativo gammagráfico y precisó la localización exacta de la paratiroides patológica, que la gammagrafía había dado como inferior, siendo realmente superior.

En 20 casos, facilitó la localización de glándulas ectópicas y ayudó en 4 reintervenciones, localizando en una de ellas una glándula ectópica submaxilar.

Finalmente, en dos casos, ayudó a diferenciar tejido paratiroideo patológico de linfograso y permitió encontrar una glándula patológica que era de pequeño tamaño y no tenía aspecto adenomatoso.

Son pocos los que defienden la utilización de la sonda en HPT secundarios, haciendo la cirugía más sencilla, especialmente cuando las glándulas patológicas son ectópicas, o cuando pocas glándulas están marcadamente aumentadas y el resto están atrofiadas (169). En un estudio, la detección de tejido paratiroideo anormal mediante sonda gammadetectora es similar en HPT primario y en HPT secundario, y en ambos muestra una mayor eficacia que la ecografía y la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI preoperatorias (170).

5.4.2. Tiempos de inyección y dosis

Se han señalado distintos tiempos de inyección del ^{99m}Tc -MIBI, antes de la cirugía. Según O'Doherty (118), el sestamibi alcanza la captación máxima a los pocos minutos de la inyección, en adenomas paratiroideos. El lavado es en éstos, generalmente, más lento que en el tejido tiroideo normal, excepto en el caso de adenomas con rápido *washout*.

Algunos, como Norman y Cheda, realizan la gammagrafía con MIBI el mismo día de la intervención, de manera que hacen una única inyección y, a las tres horas de la misma, se lleva a cabo la intervención quirúrgica (112). Esto conlleva menor coste, con una sola dosis para la imagen y la cirugía, pero en algún caso no permite planificar adecuadamente la intervención, ya que la mayoría de los autores considera que en casos de patología tiroidea no debe realizarse una cirugía mínimamente invasiva sino exploración cervical bilateral (24, 122, 146). Por eso, en zonas de bocio endémico debe utilizarse un protocolo de diferentes días.

Rubello et al (137, 139, 144, 146) proponen un protocolo en 2 días, realizando el primer día una gammagrafía de sustracción ^{99m}Tc pertecnato - ^{99m}Tc sestamibi, y el segundo, la cirugía radioguiada, con el empleo de una dosis tan baja como 37 MBq, inyectada 10 ó 30 minutos antes de una paratiroidectomía mínimamente

invasiva. Así, la exposición a radiación es mínima y pueden evitarse los falsos negativos por adenomas paratiroides con un lavado rápido (139, 144). Este tipo de adenomas comprende, aproximadamente, un 20-30% de los pacientes con HPTP (148) llegando la proporción de glándulas con lavado rápido al 40%, en alguna serie (155).

Ugur et al. (173, 174) miden la *ratio* paratiroides/ tiroides de captación máxima de MIBI, mediante una gammagrafía dinámica preoperatoria. El intervalo entre la inyección de MIBI y la *ratio* máxima es definido como el tiempo óptimo para la cirugía. En el día de la intervención, el paciente recibe la misma dosis de 99mTc-MIBI, practicándose la cirugía en el tiempo de *ratio* máxima, determinado por la gammagrafía.

De esta manera, el intervalo de inyección del trazador previo a la cirugía es variable, desde 10 minutos hasta 5 horas, en algunos casos. En general, el tiempo más empleado es entre 1,5 a 3,5 horas, como, por ejemplo, utilizan Murphy y Norman (110), mientras que McGreal (100) utiliza un tiempo fijo de 3 horas.

También las dosis administradas son variables, desde 37 MBq a 925 MBq (24, 38, 53, 85, 169). Nosotros, en un principio, utilizamos 740 MBq (20 mCi), inyectados 3 horas antes de la intervención. Pero en el último año, hemos variado nuestro protocolo e inyectamos aproximadamente 10 mCi, desde media hora hasta una hora y media, antes de la cirugía. Por eso, es más adecuado trabajar con índices, en vez de valores absolutos de contaje, tanto *ex vivo* como *in vivo*, ya que, tanto la dosis como el periodo desde la inyección hasta la intervención quirúrgica, pueden variar, dependiendo de los autores e, incluso, dentro de las mismas series.

5.4.3. Limitaciones

La sonda se considera de poca ayuda en caso de pacientes con nódulos tiroideos con avidéz por el MIBI (15, 139), excepto en caso de adenomas ectópicos y profundos (139), y de ninguna ayuda en pacientes sin hallazgos en la gammagrafía (146). Sin embargo, hay algún estudio en el que se obtiene éxito en la detección con sonda de paratiroides no localizadas en estudio previo con gammagrafía con sestamibi (38). Sus autores no excluyen la posibilidad de que modificaciones en el

protocolo de obtención de imágenes con MIBI, como la realización de proyecciones oblicuas, podrían haber conferido mayor sensibilidad y exactitud preoperatoria. Así mismo, sugieren otros factores que podrían haber influido en la no detección gammagráfica de la paratiroides patológica, como la escasa avidéz de la paratiroides por la MIBI, el pequeño tamaño de los adenomas, y la interferencia del *background* (como estructuras mediastínicas o bocio multinodular). En estos pacientes, la ventaja de la utilización de la sonda intraoperatoria incluye la capacidad de evitar estructuras (como el tiroides) que interfieran y la posibilidad de realizar contajes *ex vivo* (38). Pero, a pesar de estos resultados, los autores no defienden el empleo de la cirugía radioguiada en ausencia de una gammagrafía con MIBI de buena calidad y, para ellos, es poco probable que en estos casos la sonda sea de ayuda. Sin embargo, sí apoyan el uso de la sonda gammadetectora, aun en estas circunstancias, en caso de reintervenciones (38). En tales pacientes, sería razonable suprimir la función tiroidea (si hay tejido tiroideo) preoperatoriamente con tiroxina, como proponen Norman y Denham (113).

De hecho, en alguno de nuestros pacientes, la sonda detectó glándulas patológicas que en la gammagrafía con MIBI habían sido negativas (casos 43, 92, 96).

En cambio, en 8 casos de nuestra experiencia, la sonda falló (casos 5, 21, 38, 53, 72, 74, 80, y 87). Dos de ellos, eran adenomas dobles en los que se detectó únicamente una de las dos glándulas patológicas. Otros dos casos eran hiperplasias, y sólo se detectó una glándula patológica, en un caso, y dos, en otro. En un caso, la glándula no se detectó por gammagrafía ni con la sonda. En dos casos, la sonda detectó un falso positivo en un nódulo tiroideo, mientras que no detectaba la paratiroides patológica. En un caso, la sonda no detectó ninguna zona de elevado contaje y persiste el HPTP.

Se registraron dos casos dudosos. En uno de ellos se detectó elevado contaje en tiroides, pudiendo tratarse de un falso positivo tiroideo, pero también se detecta un elevado contaje retroclavicular, al que no se pudo acceder en la intervención, resultando un HPT persistente (caso 8). En otro caso, también se detecta un elevado contaje en tiroides, y, tras la extirpación del mismo, desciende la PTHi y la paciente presenta normalización de los parámetros bioquímicos (caso 31).

5.4.4. Uso de la sonda en presencia de patología concomitante tiroidea

Es bien conocido que los nódulos tiroideos pueden dar resultados falsos positivos, tanto en la gammagrafía preoperatoria como en la cirugía radioguiada, porque la captación de sestamibi y su retención puede mimetizar la de los adenomas paratiroides. Por eso, se piensa que la gammagrafía con doble trazador es de gran importancia antes de una cirugía de paratiroides, no sólo para localizar las glándulas paratiroides aumentadas, sino para diagnosticar nódulos tiroideos ávidos por la MIBI, sobre todo los no palpables. Esta información es importante para planificar el tipo de cirugía. En general, se utiliza la exploración cervical bilateral para cualquier HPT primario con nódulos concomitantes, en ambos lóbulos tiroideos; la exploración cervical unilateral, para el caso de un adenoma paratiroideo solitario, con nódulos tiroideos concomitantes en el lóbulo ipsilateral del tiroides. La cirugía mínimamente invasiva radioguiada se reserva para el caso de un adenoma solitario, positivo en la gammagrafía con sestamibi, con una glándula tiroidea normal; y se practicaría cirugía endoscópica en el caso infrecuente de un adenoma paratiroideo solitario, negativo en la sestamibi (pero positivo en ecografía), con una glándula tiroidea normal (140).

En nuestra serie, contamos con 38 pacientes con patología tiroidea asociada. Hemos encontrado dificultad para comparar nuestros resultados en estos casos con los de otras series, ya que los autores que utilizan sonda excluyen pacientes con patología tiroidea, excepto en el caso de localizaciones ectópicas (25, 139, 140).

De estos pacientes, 29 tenían patología nodular tiroidea; uno, carcinoma de tiroides; 2, lesiones quísticas; 2, tiroiditis; y 1, bocio difuso. No hemos tenido en cuenta, en el análisis de los resultados, a los 3 pacientes con hipotiroidismo subclínico, al presentar únicamente alteración tiroidea bioquímica y no estructural.

En 29 casos, se utilizó la sonda, sin que la patología nodular tiroidea concomitante supusiera un obstáculo para la localización de la paratiroides patológica. De estos, en 4 casos, la sonda ayudó a precisar la localización. En un caso, elimina un falso positivo gammagráfico. En otro caso, confirma el resultado de una gammagrafía, dudosa. Y en otros 7 casos, la sonda fue de gran ayuda para la

localización de glándulas de localización atípica o ectópica: submaxilar, retroclavicular (dos casos), paraesofágica profunda, mediastínica, cervical profunda e intratiroidea.

En cambio, en el caso 8, un nódulo, visible en la gammagrafía y con elevado contaje en la sonda, no correspondía a paratiroides patológica. Ésta no se pudo localizar.

En el caso 21, con tiroiditis de Hashimoto y bocio nodular coloide, la sonda registraba un contaje muy elevado en polo superior tiroideo y un bajo contaje en la paratiroides inferior derecha (patológica).

En cuanto al caso 53, la sonda no pudo detectar la glándula paratiroides patológica, que se ocultaba tras un nódulo tiroideo.

En el caso 31, con bocio multinodular endotorácico, habiéndose detectado un nódulo tiroideo derecho que captaba mucho con la sonda, se extirpó el lóbulo derecho tiroideo, descendiendo la PTHi más del 50%, pero no encontrándose en AP glándula paratiroides intratiroidea (ya comentado). Las gammagrafías en el seguimiento con MIBI son repetidamente normales, y los valores de calcio y PTHi se han normalizado, por lo que, en nuestra opinión, podría haber sido una paratiroides intratiroidea.

En el caso 72, en la intervención se visualiza un nódulo tiroideo izquierdo, con captación elevada con la sonda, que se extirpa. Pero no se encuentra paratiroides patológica.

En el caso 80, es un paciente con BMN y con adenoma doble, en el que la sonda sólo detecta una paratiroides patológica.

5.4.5. Medida del Background

En la literatura, se encuentran diferentes observaciones respecto al área de referencia donde medir el *background*: tiroides (169, 173, 174), vértice pulmonar contralateral al brazo de la inyección (139), hombro derecho (169), lecho postexéresis (100, 110, 169, 173, 174).

Algunos autores (169), utilizan tanto el contaje *in vivo*, para localizar el tumor y extirparlo (tomando en este caso el *background* en el hombro derecho y en el istmo

tiroideo, y utilizando el de mayor valor), como el *ex vivo*, para confirmar la extirpación, utilizando en este caso el procedimiento de Murphy y Norman para calcular el porcentaje respecto del *background*: $\text{contaje } ex \text{ vivo} \times 100 / \text{contaje } bkg$, (medido sobre el lecho postextirpación).

Ugur et al. (173, 174) comparan las cuentas *in vivo* de la lesión paratiroidea (determinadas con la sonda) con el *background* tiroideo del lado contralateral (*in vivo/ bkg*) y las cuentas paratiroideas *ex vivo* con el *background* postextirpación del tejido normal adyacente (*ex vivo/ bkg*).

Friedman et al. (53), realizan la medida de *background* en piel a nivel cervical, en la zona lateral de la incisión. Según sus hallazgos, las glándulas paratiroideas normales tienen un contaje significativamente menor que las patológicas. Para ellos, el porcentaje sobre *background* está en 40%. Y aunque el contaje era estadísticamente mayor en los adenomas que en las hiperplasias, los resultados se solapan en algunos casos. Al expresar los valores como porcentaje sobre el *background*, en vez de como valores absolutos, se minimiza la variabilidad de las dosis administradas. Oponiéndose a Murphy y Norman (110), opinan que no se puede aplicar la regla del 20% para diferenciar glándulas hiperplásicas de adenomas. Además, concluyen que la sonda no sustituye a la ioPTHi, pero podría sustituir al diagnóstico microscópico de sección por congelación.

Respecto a la medida *ex vivo*, como ya se ha señalado, se suele tomar como *background* el lecho *post exéresis*. De la extirpación del adenoma resulta un descenso de la radiactividad, en ese cuadrante y en el resto de los cuadrantes, igualándose el contaje de todos los cuadrantes (112). Haciendo un índice entre éste y el *background*, según Rubello et al., un valor $> 1,5$ sugiere la presencia de adenoma y un índice de aproximadamente 1, la extirpación completa (140).

En nuestro trabajo, se ha medido sistemáticamente el *background* en el istmo tiroideo, antes de la extirpación del adenoma, y se han recogido tanto el contaje *in vivo* como *ex vivo* del adenoma. Respecto a la medida del lecho postextirpación, sólo estaba consignada en la ficha de algunos pacientes, por lo que algunos de los resultados podrían estar alterados por el pequeño tamaño de la muestra.

5.4.6. Contaje *in vivo* y *ex vivo*

Una vez situado el paciente en el quirófano, se puede realizar un rastreo con la sonda gammadetectora sobre el cuello, para detectar el punto de máxima emisión, donde se realiza una incisión de pocos centímetros (100, 122, 139). Después, el rastreo intraoperatorio con la sonda completa la información suministrada por la gammagrafía con MIBI, para ayudar a distinguir entre un adenoma solitario y una enfermedad multiglandular (38, 100, 112). A continuación, se procede a la extirpación de la glándula paratiroides patológica.

La confirmación de la exéresis se realiza con la medida *ex vivo* de la radiactividad del espécimen (139), que la mayoría de autores sitúa en más del 20% del *background*, la llamada “regla del 20%” (100, 110, 177...). El contaje *ex vivo* también se usa para diferenciar el tejido paratiroideo de otros, como grasa, ganglios linfáticos, timo... (92, 91).

En una serie de Rubello et al. (139), se encuentra un índice *ex vivo* > 40% en todos los casos de adenoma y en, al menos, una de las glándulas paratiroides patológicas, en caso de enfermedad multiglandular. Los autores señalan algunas posibles explicaciones de esta discrepancia (139):

1. Los contajes *in vivo* y *ex vivo* se obtuvieron entre 30 y 40 minutos desde la inyección de MIBI, en la experiencia de Rubello et al. (139), y después de 3-3,5 h, en la experiencia de Norman (112) y Mc Greal (100). La cinética de la MIBI es muy diferente en estas dos situaciones, ya que el adenoma de paratiroides alcanzan la máxima captación de MIBI unos minutos después de la inyección, y diversos adenomas se caracterizan por un rápido aclaramiento.

2. La diferente definición de *background*, que en el protocolo de Rubello et al. era la actividad en región infraclavicular contralateral al brazo de la inyección y en el de Norman y Mc Greal, el lecho operatorio después de la extirpación.

3. Las diversas sondas usadas en la cirugía radioguiada: Puede observarse una diferencia en las características (particularmente en la sensibilidad) de la sonda usada por Norman y Mc Greal y la de Rubello. Según éste, parece que la regla del 20% de Norman y Mc Greal depende estrictamente del protocolo que usan y probablemente no puede aplicarse a diferentes protocolos.

Bonjer et al. (15) encontraron una baja sensibilidad (61,5%) de la gammagrafía preoperatoria, usando una técnica de doble fase con MIBI, y consecuentemente propusieron usar la sonda gammadetectora, como técnica de diagnóstico intraoperatorio, durante una exploración cervical bilateral. En contraste, en la experiencia de Rubello, la imagen preoperatoria, basada en ecografía de alta resolución y gammagrafía de doble trazador (más SPECT, en algunos casos) mostró elevada exactitud en la identificación de HPTP por adenoma solitario. Por ello, estos autores proponen el empleo de la sonda gammadetectora en pacientes con elevada probabilidad de adenoma solitario, con el objetivo de realizar una exploración cervical unilateral (139).

Desde el punto de vista dosimétrico, aunque el protocolo de Rubello et al. (139) consiste en la inyección de una dosis 10 veces menor que la de Bonjer, las *ratios* calculadas intraoperatoriamente son similares: Paratiroides/ *Bkg* de 1,6 a 4,8 (media 2,6), en la serie de Rubello, y de 1,2 a 5,1 (media 2), en la de Bonjer.

En otro artículo de Rubello, la media de Paratiroides/ Tiroides fue de 1,5 (rango 1,1 - 4,8) y la media de Paratiroides/ *Bkg* fue de 2,7 (rango 1,3 - 6,8). Ésta sería la medida de mayor ayuda para la evaluación del éxito de la cirugía, junto a la del lecho paratiroideo vacío/ *Bkg* (140).

Murphy y Norman (110) obtienen que ganglios linfáticos, paratiroides normales, y grasa nunca contienen más de 2,2% sobre el *background*, lo que quiere decir que, después de la administración de MIBI, estas estructuras también se convierten en radiactivas, pudiendo dar lugar a falsos positivos. Al mismo tiempo, tiroides y glándulas hiperplásicas contienen 5,5% y 7,5%, respectivamente, y nunca más del 16%. En contraste, los adenomas contienen 59% +/- 9% sobre la radiactividad del *background*, con un rango de 18 a 136%.

McGreal et al. (100) consideran un conteo del tejido extirpado del 20% por encima de la radiactividad del *background*, en un paciente con una gammagrafía con MIBI positiva, como una fuerte evidencia de adenoma solitario. Para grasa, ganglios linfáticos, o tejido paratiroideo normal, los porcentajes son < 2,5% y, para glándulas hiperplásicas, < 16%.

La mayoría de los autores toman el 20% sobre la actividad del *background* como medida de la actividad del adenoma *ex vivo*, pero alguno (137) lo aplica tanto a ésta como a la medida de la radiactividad *in vivo*, con el fin de localizar y extirpar el tumor.

En nuestros resultados, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el índice *in vivo/Bkg* de las glándulas patológicas y no patológicas (Mann-Whitney, $p < 0,00$). El índice *in vivo/Bkg* medio de las glándulas patológicas es de 1,8 +/- 0,8, con un valor mínimo de 0,56 y un máximo de 5,31. El 75 % de los pacientes presentó un contaje superior al 38% sobre el *background*.

En cuanto al índice *ex vivo/ lecho postextirpación* presenta una media de 1,16 +/- 0,65.

5.4.7. Adenoma vs. hiperplasia

Las glándulas hiperplásicas, según Murphy y Norman (110), no proporcionan una gammagrafía con MIBI positiva, al no tener un tamaño lo suficientemente grande y suficientes mitocondrias, y por ello son, en su experiencia, candidatas a la exploración cervical bilateral.

Para algunos autores (173, 174), el índice *in vivo* paratiroides/*Bkg* obtenido en el adenoma es significativamente superior al obtenido en la hiperplasia ($z=-3,093$ $p=0,002$) y otras lesiones ($z=-3.958$; $p=0,0001$). Pero otros autores (28) defienden el uso de la sonda tanto en adenomas como en hiperplasias, ya que, en su experiencia, el contaje *in vivo* no presenta diferencias entre ambas lesiones, obteniéndose la misma sensibilidad en su localización intraoperatoria. Después de la resección, la media del contaje *ex vivo* fue más alta en adenoma solitario que en hiperplasia, pero en todas las glándulas hiperplásicas el contaje *ex vivo* era mayor del 20%. Así que la regla del 20% para contaje *ex vivo* no solo se aplicaría a glándulas adenomatosas, sino también a las hiperplásicas. Para Mc Greal et al. (100), también hay diferencia estadísticamente significativa en el índice *ex vivo/BKG* entre los adenomas solitarios y otro tipo de tejidos ($p < 0.001$).

En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas en el índice de contaje *in vivo* respecto al *background*, entre adenoma y adenoma doble ($p= 0,013$) y entre adenoma e hiperplasia ($p= 0,002$). No encontramos diferencias entre carcinoma e hiperplasia o adenoma doble, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra.

En cuanto al índice de contaje *ex vivo* no encontramos diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el escaso número de casos en que disponemos de esta medida.

5.4.8. Eficacia diagnóstica de la sonda

La tasa de éxitos en la detección intraoperatoria del adenoma es de 95% para Rubello (144) y de 97% para McGreal (100). Otros autores (15, 28, 29) no son tan optimistas, situando dicha tasa entre un 88% y un 90,5%, dependiendo de que se trate de una primera o segunda intervención y de la proporción relativa de adenomas e hiperplasias de la serie.

En nuestra experiencia, la sensibilidad de la sonda gammadetectora es de un 88,1% y la especificidad de 91,7%, encontrándose buena correlación entre la localización de la glándula anómala mediante gammagrafía y sonda gammadetectora. Hemos hecho la comparación teniendo en cuenta el índice *in vivo/Bkg* (considerando como *background* el contaje sobre la glándula tiroides, antes de la extirpación del adenoma). De 64 pacientes, en los que estaban recogidas las medidas, en 48 coincidieron exactamente las localizaciones gammagráfica y por sonda. En otros 7, hubo coincidencia en el lado y la sonda encontró la localización exacta en uno u otro polo.

En un estudio (100), no se encontraba correlación entre el nivel sérico de PTHi y el contaje radiactivo del adenoma extirpado, hecho que, para los autores, refleja la heterogeneidad del tamaño de la glándula, la captación del isótopo y los niveles séricos de hormona (100). Otros estudios (53) relacionan la radiactividad *ex vivo* con el tamaño glandular, pero aun así la biopsia de los especímenes, con la consiguiente reducción de tamaño de la glándula, no alteraba necesariamente la esperada elevada radiactividad del espécimen para ser considerada como patológica.

Nosotros, en cambio, hemos encontrado correlación de Spearman entre el volumen de las glándulas extirpadas y el contaje *in vivo* ($\rho=0,339$; $p= 005$) y entre dicho volumen y el contaje *ex vivo* ($\rho= 0,355$; $p= 0,003$).

Además, existe correlación de Spearman entre el conteo *in vivo* y el descenso de PTHi ($\rho= 0,328$; $p= 0,013$), y tanto correlación de Pearson ($r= 0,331$; $p= 0,012$) como de Spearman ($\rho= 0,411$; $p= 0,001$) entre el conteo *ex vivo* y el descenso de PTHi. Ello es razonable, ya que cuanto más volumen tenga el adenoma estará formado por mayor número de células y tendrá mayor número de células oxífilas, en las que se acumula el sestamibi, dando lugar a un mayor conteo. A su vez, habrá más células principales responsables de la mayor parte de la secreción de PTH y, si la supresión de éstas se ha llevado a cabo eficazmente, el nivel plasmático de su producto de secreción descenderá consiguientemente.

5.5. SEGUIMIENTO

La meta de la cirugía del HPTP es conseguir de nuevo la normocalcemia después de la intervención. Aunque un descenso suficiente en los niveles intraoperatorios de PTHi se ha asociado con excelentes resultados a corto plazo (al menos 6 meses después de la cirugía), se han cuestionado los resultados a largo plazo (179). Así pues, para valorar el éxito de la cirugía se deben controlar los niveles de calcio y PTHi tras la paratiroidectomía. Se suele definir (79) **persistencia** de la enfermedad o fallo operatorio como elevación de calcio y PTHi en los 6 meses después de la cirugía. Y **recurrencia o recidiva** de la enfermedad, como elevación de calcio y PTHi después de 6 meses de eucalcemia.

5.5.1. Seguimiento a Corto plazo.

Hemos considerado corto plazo el seguimiento de los pacientes un año después de la cirugía. Tomamos valores de calcio y PTHi al alta, a los 6 meses y al año, tras la cirugía.

Razones de fallo operatorio en el HPTP incluyen: inexperiencia del cirujano, tumor en localización ectópica (53%), resección incompleta de glándulas paratiroides patológicas múltiples (37%), adenoma en una posición normal no vista en cirugía previa (7%), y crecimiento de un tumor previamente resecado (3%). Otras causas son diagnóstico incorrecto, glándulas supernumerarias, paratiromatosis al

extirpar la glándula en el primer procedimiento (21, 158, 178). Entre ellas, las más frecuentes son enfermedad multiglandular, fundamentalmente en casos de recidiva o recurrencia, y, en casos de persistencia de enfermedad, la presencia de glándulas ectópicas no detectadas en la primera intervención (38, 66).

Mc Greal et al (100) presentan dos casos de persistencia, en una serie de 75 pacientes, uno de los casos por un segundo adenoma y otro de los casos por hiperplasia. En otro artículo (9), presentan un 2% de persistencia/ recurrencia.

Según Yen et. al (183), la cirugía fue curativa en el 95% de los pacientes, definiéndose como curación la normocalcemia a los 6 meses de la cirugía.

Para Mc Greal et al. (100), la paratiroidectomía radioguiada (sin ioPTHi) fue satisfactoria en el 97% de los pacientes. Hubo dos casos de persistencia de enfermedad, una por hiperplasia y otra por segundo adenoma. Estos pacientes sufrieron una reintervención con la completa extirpación de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante residual. Todos los pacientes se encuentran libres de hipercalcemia, con una media de seguimiento de 11 meses (rango de 1-26 meses).

En nuestro estudio, tenemos seguimiento de 6 meses en 89 pacientes, y de 1 año en 80 pacientes. Encontramos 4 casos de persistencia del hiperparatiroidismo y, puesto que hemos definido persistencia como elevación del calcio en los 6 meses siguientes a la cirugía, consideramos que la cirugía tuvo éxito en el 96% de los casos.

5.5.1.1. Pacientes con elevación de PTHi y normocalcemia, tras una cirugía satisfactoria:

Aunque un nivel de PTHi sérica elevada, tras una paratiroidectomía, puede predecir persistencia de la enfermedad paratiroidea, hay casos descritos en la literatura con valores de PTHi elevados, en pacientes normocalcémicos, con un seguimiento a largo plazo sin evidencia de persistencia o recidiva de la enfermedad. Este hecho podría producirse en un porcentaje desde un 8 hasta un 40% de los pacientes (41, 107, 165, 176, 183). Solórzano et al. (165), estudiaron un grupo de 505 pacientes, en los que se realizó con éxito paratiroidectomía guiada con determinación de ioPTHi. Con un seguimiento de 6 meses, el 33,3% de dichos pacientes tuvieron valores de PTHi elevados después de la cirugía. De estos

pacientes, sólo el 4,8% desarrolló enfermedad recurrente. La recurrencia más temprana se desarrolló 2 años después de la intervención.

Hoy en día la significación clínica de este hallazgo y su etiología permanecen inciertos. Hay distintas teorías, como hipocalcemia debido a déficit de vitamina D (41, 182), o remineralización ósea (107). Existen estudios que apoyan que la administración oral de suplementos de vitamina D después de la paratiroidectomía, en HPTP, reduce la incidencia de elevación de PTHi postoperatoria en pacientes eucalcémicos, ya que este fenómeno se debe en parte a una deficiencia absoluta o relativa de vitamina D. En uno de estos estudios (13), dividen a los pacientes aleatoriamente, tras la intervención quirúrgica, aportando a los pacientes del primer grupo calcio y Vitamina D, y al segundo grupo únicamente calcio. La incidencia de elevación normocalcémica de PTHi fue mayor en el segundo grupo, durante todo el año de seguimiento, a partir del primer mes.

Dhillon KS et al. (41) estudiaron 49 pacientes, sin disfunción renal ni osteomalacia, que sufrieron paratiroidectomía. En el 43% de los casos se detectaron valores de PTHi elevados con normocalcemia. En estos pacientes, los niveles de PTHi se normalizaron a los 3 meses, excepto en algunos en que permanecieron elevados durante más de 4 años, sin relacionarse con el desarrollo de recurrencia de enfermedad. En este estudio, sugieren que la elevación de PTHi está relacionada con un estado reversible de resistencia de los riñones a la alfa-1 hidroxilación de la 25OH-vitamina D mediada por PTH.

Otros factores que se han asociado con valores elevados de PTHi en el seguimiento son: edad avanzada, valores de PTHi preoperatorios más elevados, mayor descenso en ioPTHi, mayor nivel postoperatorio inicial de PTHi e insuficiencia renal leve postoperatoria (41, 165, 176), raza negra y síntomas musculoesqueléticos (107).

Dos de nuestros pacientes con elevación de PTHi, se diagnosticaron de síndrome de hueso hambriento. Este síndrome se caracteriza por hipocalcemia con distintos grados de hipofosfatemia, después de la paratiroidectomía, y esto ocurre como resultado de una elevada retención de calcio por los huesos, previamente desmineralizados por los efectos del exceso de PTH. Entre las variables que se han asociado con este síndrome, se encuentran el mayor volumen del adenoma resecado, la fosfatasa alcalina, la edad, y la urea en sangre (16).

Algunos autores proponen que la determinación de la PTH después de la cirugía puede inducir a error, es costosa y no está indicada en pacientes normocalcémicos (183).

En nuestro estudio, de 89 pacientes en los que se ha hecho seguimiento analítico, en 4 existe persistencia de la enfermedad. En 17 pacientes, existe elevación persistente de PTHi con eucalcemia, durante los 6 meses siguientes a la cirugía. En 6 de estos pacientes, únicamente hay seguimiento de 6 meses. En otros 7 pacientes, la PTHi al año se normaliza, mientras que en 4 casos todavía persiste elevación de PTHi al año de seguimiento. En los restantes pacientes, los valores de calcio y PTHi se encuentran dentro de la normalidad tras la cirugía. Dado que en principio se considera éxito quirúrgico la normocalcemia, consideramos que a un año de seguimiento el éxito quirúrgico es de un 95%.

5.5.2. Seguimiento a largo plazo.

A 46 de nuestros pacientes se les realizó un seguimiento de más de un año y ninguno de ellos tiene signos de recidiva. Únicamente dos pacientes comienzan a elevar los valores de PTHi, con normocalcemia, por lo que necesitan un seguimiento más amplio, para evaluar si existe recidiva de la enfermedad.

En una serie de 254 pacientes (28), la curación se produjo en el 98% de los casos, existiendo 4 casos de persistencia de la enfermedad y un caso de recurrencia, a los 36 meses de la intervención, debido a un segundo adenoma. En este artículo encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de calcio 1 año y 5 años después de la cirugía ($p > 0,001$), mientras que, en contraste, los niveles de PTHi sérica no cambiaron con el tiempo ($p = 0,35$).

Rose et al. (136), analizan 49 pacientes intervenidos por enfermedad multiglandular. Se evalúa el seguimiento a largo plazo en el 73% de los casos (36 pacientes), con una duración del seguimiento de entre 6 y 180 meses (mediana de 44). El 8% de estos pacientes tuvieron evidencia de recurrencia o persistencia de la enfermedad y 5 pacientes (14%) valores de PTHi elevados, con niveles de calcio normales.

En otro estudio (179) de 98 pacientes, en el 22% hubo seguimiento, de entre 2 y 48 meses (mediana de 24 meses), y ninguno desarrolló HPTP recurrente. De los restantes 80 pacientes, en el 78% hubo un seguimiento de 5 años, y todos, excepto uno, tuvieron calcio sérico normal o disminuido (9,24 mg/dl +/- 0,4 mg/dl). La hipercalcemia de uno de los pacientes se atribuyó a fracaso renal con HPT secundario. En cuanto a la elevación de la PTHi sérica con calcio normal, el 16% de los pacientes (16 de 97) tuvo niveles de PTHi elevados, un año tras la cirugía, mientras que el 11% de los pacientes (9 de 80) tuvieron niveles de PTHi elevados a los 5 años. 12 de los 16 pacientes tuvieron seguimiento a 5 años, y en 9 de estos pacientes, el incremento de PTHi se resolvió con el tiempo. Solo 3 de los 12 pacientes con concentraciones elevadas de PTHi un año después de la cirugía, todavía tenía niveles de PTHi elevados tras 5 años de seguimiento.

En nuestro estudio 4 pacientes mantienen PTHi sérica elevada, con valores de calcio normal a más de un año de la cirugía, con seguimientos de 12, 36, 41 y 51 meses, respectivamente. En uno de ellos, se piensa que la causa pueda ser la remineralización ósea tras un síndrome de hueso hambriento severo, que se ha documentado puede continuar durante más de 4 años, con el consiguiente incremento de los niveles de PTHi postoperatoria, que puede persistir incluso más de 15 años (162).

5.6. COMPARACIÓN DE LAS TRES TÉCNICAS

No son muchos los autores que comparan la eficacia de estas tres técnicas (gammagrafía, sonda gammadetectora y ioPTHi). Una de las posibles causas podría ser la falta de disponibilidad de las tres técnicas en un mismo complejo hospitalario, que, en primer lugar, requiere la existencia de un servicio de medicina nuclear.

Entre los que comparan la utilidad de estas técnicas, existe quién asegura que la sonda gammadetectora es la menos esencial para el éxito de la cirugía, siendo importante su uso en pacientes seleccionados, particularmente en reoperaciones (38).

No cabe duda de la necesidad de realizar al menos una prueba de imagen preoperatoria que ayude a localizar correctamente la/s glándula/s patológica/s y clasificar a los pacientes (enfermedad uni o multiglandular) para una correcta planificación quirúrgica. En nuestra opinión, la gammagrafía es una técnica muy útil para cumplir estos objetivos, habiendo demostrado en nuestra casuística buena sensibilidad (85,3 %), y VPP (87,9%), en la detección de patología glandular. Pero aún así, existen casos falsos positivos, como en la patología tiroidea y negativos como es el caso de la enfermedad multiglandular, en que podría ser beneficioso asociar una técnica o varias que incrementen su exactitud diagnóstica.

En el global de nuestros pacientes, tanto la ioPTHi como la sonda mejoran los resultados de la gammagrafía.

Comparando los resultados de la gammagrafía y la sonda, observamos que en 19 pacientes es beneficiosa la combinación de ambas técnicas en casos en que una de las dos sea de ayuda, y la otra falle o su aportación sea relativa o dudosa.

En los casos en que ambas fallan, la ioPTHi puede jugar un papel importante en la cirugía. Esto ocurrió en tres pacientes. En uno de ellos (caso 8), la gammagrafía falló en la localización y la sonda da un falso positivo en ese lugar, la ioPTHi detectó enfermedad residual tras la exéresis de este tejido que fué tiroideo y no paratiroideo. En otro de los casos (caso 74), que se trató de una enfermedad multiglandular (hiperplasia), fallaron tanto la sonda como la gammagrafía y la ioPTHi tuvo éxito en la detección de tejido residual y después en la detección de la exéresis completa. Por último, en el caso 72, en que ambas técnicas fallaron, la ioPTHi detectó enfermedad residual.

Comparando los resultados de la gammagrafía y la ioPTHi, también observamos que la combinación de ambas fue beneficiosa en 19 de los pacientes. En tres casos en los que la gammagrafía y la ioPTHi fallaron o fueron dudosas, la sonda intraoperatoria ayudó a la cirugía. Es el caso de un paciente (caso 63) en que la gammagrafía acertó en el lado tiroideo en el que estaba localizada la glándula, pero falló en la situación superior/ inferior, y la sonda localizó exactamente la glándula afecta. La ioPTHi no descendió tras la extirpación de la paratiroides normal, pero no se efectuaron más determinaciones tras extirpar la glándula patológica. En otro caso, la gammagrafía mostró una única localización, siendo en verdad un adenoma doble, y la ioPTHi descendió tras la extirpación de la primera glándula, dando lugar a un falso positivo. La sonda ayudó a la localización del segundo adenoma. En este caso (caso 92), se había sospechado enfermedad multiglandular por las pruebas de imagen (ecografía y MIBI), ya que no hubo concordancia entre la localización de ambas. En el último caso (caso 96), la gammagrafía evidenció una única localización, pero la ioPTHi no descendió, por lo que se continúa la búsqueda de tejido paratiroideo hiperfuncionante residual. La sonda detectó un segundo adenoma, que se extirpó. La ioPTHi continúa sin descender, pero no se visualizaron más glándulas de aspecto adenomatoso ni con elevado contaje con la sonda. Al cabo de tres horas de la cirugía la ioPTHi descendió.

En resumen (Tabla 5.3), en el global de los pacientes observamos cómo la combinación de la sonda intraoperatoria e ioPTHi es beneficiosa, aumentando el número de aciertos de la cirugía.

En el análisis por subgrupos, la sonda sigue siendo ligeramente superior a la ioPTHi en el subgrupo de cirugía limitada, donde mejoran notablemente los resultados de ambos procedimientos, llegando conjuntamente a casi un 100% de

éxitos. En los casos sin patología tiroidea, también es notablemente mejor el resultado de la sonda (93%), sin embargo en los pacientes con patología tiroidea se invierten los resultados y resulta superior la ioPTHi (91%). Finalmente, en la cirugía bilateral empeoran los resultados de ambas técnicas, fundamentalmente por el incremento de los casos con resultados dudosos o fallos relativos, especialmente de la sonda.

Tabla 5.3. Comparación de los resultados de la sonda y la ioPTHi.

		+ Ambas	+ Sólo sonda	+ Sólo PTHi	+ Sonda y/o PTHi
Cirugía	Limitada	87,3 %	7,9 %	4,8 %	99,7 %
	Bilateral	57,1 %	9,5 %	14,3 %	80,8 %
Patología tiroidea	No	81,8 %	10,9 %	1,8 %	94,7 %
	Sí	76 %	6,1 %	15,2 %	97,3 %
Global		79,6 %	9,1	6,8 %	95,9 %

A la hora de valorar las ventajas e inconvenientes de las técnicas, es importante tener en cuenta no sólo los parámetros cuantitativos que estiman la eficacia (sensibilidad, valor predictivo, etc.), sino una serie de consideraciones que favorecen o limitan su uso.

Respecto a la sonda:

1. Ya hemos señalado que su utilización depende de que la unidad de cirugía de paratiroides cuente con la colaboración de un Servicio de Medicina Nuclear o, al menos, de una instalación radiactiva autorizada de 2ª categoría.
2. En cuanto a la carga radiológica que implica su empleo, los datos más significativos los recogemos en las tablas (5.4) y (3.5). Comparando la dosis efectiva con las recibidas en algunas exploraciones frecuentes, podemos observar cómo, dependiendo de la actividad administrada, resulta algo superior a la correspondiente a una gammagrafía tiroidea (en el caso más favorable) y a la gammagrafía ósea (en el más desfavorable).

Tabla 5.4. Dosis efectiva en algunas exploraciones frecuentes.

	Por MBq	Por exploración
Gammagrafía ósea	0'008 mSv	5'9 mSv (20 mCi)
Gammagrafía tiroidea	0'013 mSv	2'4 mSv (5 mCi)
TAC cabeza y cuello		2'3 mSv
Exploración con MIBI	0'009 mSv	3'3 a 6'6 mSv (10 a 20 mCi)

3. La utilización de la sonda gammadetectora requiere un adiestramiento por parte del cirujano, ya que dada la imprescindible colimación de la sonda y la proximidad de órganos vecinos (corazón, grandes vasos...) con un fondo muy elevado, es fundamental el correcto posicionamiento de la misma, para obtener un contaje preciso.
4. Simplicidad y bajo coste del equipamiento, teniendo en cuenta que la sonda se emplearía no sólo en este tipo de cirugía, sino en otros procedimientos de cirugía radioguiada, como la localización del ganglio centinela.

En cuanto a la ioPTHi:

1. Su coste es mucho mayor que el de la sonda.
2. El equipamiento es más complejo.
3. Mayor disponibilidad de la técnica, aunque se requiere un número considerable de pacientes para que el equipo portátil de análisis sea cedido por el distribuidor a un precio razonable.

Resumiendo, cuando las técnicas de imagen detectan un adenoma solitario, y concuerdan en esta localización, se podría plantear un abordaje limitado, con empleo de la ioPTHi y la sonda, con un éxito de casi el 100%. La primera, ayudaría a detectar enfermedad multiglandular no sospechada, como en uno de nuestros pacientes. La sonda goza de diversos beneficios, ya comentados anteriormente, como localización de glándulas ectópicas, eliminación de falsos positivos gammagráficos, detección de falsos negativos y casos dudosos gammagráficos, diferenciación de tejido paratiroideo patológico de otros tejidos, y localización con exactitud de focos difíciles de precisar en la gammagrafía.

Cuando debido al diagnóstico clínico de la paciente (MEN...) o por las técnicas de imagen se sospecha la existencia de enfermedad multiglandular, debe realizarse exploración cervical bilateral. En estos casos, no sólo las técnicas de imagen preoperatorias tienen menos sensibilidad y, en ocasiones, no detectan todas las glándulas implicadas, sino que también la sonda intraoperatoria y la ioPTHi, presentan más fallos. Aún así, en la exploración cervical bilateral, ambas técnicas son de ayuda, ya que la sonda facilita la localización de glándulas ectópicas y la ioPTHi puede detectar hiperfunción de una glándula patológica no detectada preoperatoriamente. Y esto se demuestra en nuestros cuatro casos de reintervención, en los que, bien por localizaciones ectópicas o por glándulas supernumerarias, se fracasó en la intervención previa.

Es importante no olvidar que los dos procedimientos intraoperatorios tienen fines diferentes. En efecto, la sonda gammadetectora es una técnica localizadora, particularmente útil en la detección de glándulas ectópicas. En cambio, la finalidad de la ioPTHi es la detección de tejido hiperfuncionante paratiroideo residual. Por tanto, su combinación puede aportar grandes ventajas. Si fuera necesario prescindir de una de ellas, deben valorarse las ventajas e inconvenientes anteriormente descritos. Particularmente, cuando la prevalencia de patología tiroidea en la población es elevada, se debería prescindir de la sonda y emplear la ioPTHi. En caso contrario, la sonda puede proporcionar mejores resultados.

6. CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia, la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi, con una sensibilidad de 85% y un VPP de 88%, ha demostrado inequívocamente su utilidad como prueba fundamental de localización para planificar adecuadamente la cirugía del hiperparatiroidismo.
2. Aunque nuestra experiencia con el SPECT precoz es aún limitada, podemos señalar que mejora la localización de glándulas ectópicas, confirma resultados dudosos de la imagen planar y localiza glándulas no detectadas en la técnica de doble fase convencional.
3. Aunque no aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica, añadir una prueba de imagen morfológica (Ecografía, TAC, RMN) podría ser de utilidad para confirmar el diagnóstico gammagráfico, detectar enfermedad multiglandular, localizar la glándula patológica, en caso de gammagrafía negativa, o para precisar la situación de una paratiroides ectópica.
4. La determinación de PTHi intraoperatoria, valorando su descenso a los 10 minutos postexéresis, permite confirmar la extirpación completa del tejido paratiroideo hiperfuncionante, revelar la naturaleza no paratiroidea de algún tejido resecado o informar de la existencia de enfermedad multiglandular, guiando la extensión de la resección en este último caso.
5. La sonda gammadetectora muestra buena correlación con la gammagrafía, mejorando su eficacia, ya que precisa la situación exacta glandular, confirma casos de gammagrafía dudosa, elimina algunos falsos positivos o negativos gammagráficos y ayuda a la localización de glándulas ectópicas. Además, el contaje, que guarda correlación con el volumen glandular y el descenso de ioPTHi, permite diferenciar tejido paratiroideo patológico de paratiroides normales o tejidos no paratiroideos.

6. La sonda es ligeramente superior a la ioPTHi en el subgrupo de cirugía limitada, donde mejoran notablemente los resultados de ambos procedimientos, llegando conjuntamente a casi un 100% de aciertos.
7. Así mismo, en los casos sin patología tiroidea concomitante, es notablemente mejor el resultado de la sonda (93% vs 84% de aciertos); en cambio, en los pacientes con patología tiroidea se invierten los resultados y resulta superior la ioPTHi (91% vs 82% de aciertos).
8. Pero aunque la existencia de patología tiroidea concomitante es fuente de errores en la cirugía paratiroidea radioguiada, no se debe excluir a todos los pacientes con bocio nodular de la realización de dicho procedimiento, que puede servir de ayuda no sólo en la detección de glándulas ectópicas y profundas, sino también en casos eutópicos
9. Complementando a la gammagrafía, la combinación de las dos técnicas intraoperatorias es beneficiosa, favoreciendo la realización de una cirugía menos invasiva con éxito, que en nuestra casuística ha sido de un 95% al año de seguimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas JS, Hazme SI, Faraj WG, Khalifeh MJ, Horani MH, Salti IS. The outcome of cervical exploration for asymptomatic and symptomatic patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2006; 30: 69-75.
2. Alexandrides TK, Kouloubi K, Vagenakis AG, Yarmenitis S, Spyridonidis T, Vassilakos P, et al. The value of scintigraphy and ultrasonography in the preoperative localization of parathyroidism and concomitant thyroid disease. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 42-51.
3. Ansquer C, Mirallié 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.
4. Arveschoug AK, Bertelsen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of 99mTc sestamibi; comparison of high-resolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med.* 2002; 27:4:249-54.
5. Arveschoug AK, Bertelsen H, Vammen B, Brochner-Mortensen J. Preoperative Dual-Phase parathyroid imaging with 99mTc-sestamibi. Accuracy and reproducibility of the pinhole collimator with and without oblique images. *Clin Nucl Med.* 2007; 32: 9-12.
6. Baliski CR, Stewart JK, Anderson DW, Wiseman SM, Bugis SP. Selective unilateral parathyroid exploration: an effective treatment for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2005; 189: 596-600.
7. Barczynski M, Cichon S, Konturek A, Cichon W. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg.* 2006; 30: 721-31.
8. Beggs AD, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nucl Med Commun.* 2005; 26: 133-6.
9. Bergson EJ, Szynter LA, Dubner S, Palestro CJ, Heller KS. Sestamibi scans and intraoperative parathyroid hormone measurement in the treatment of primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 87-91.
10. Berland T, Smith SL, Huguet KL. Occult fifth gland intrathyroid parathyroid adenoma identified by gamma probe. *Am Surg.* 2005; 71: 264-6.
11. Bernard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G. Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 241-3.
12. Berri RN, Lloyd LR. Detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: the use of office-based ultrasound in preoperative localization. *Am J Surg.* 2006; 191: 311-4.
13. Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA, Babu A, Nilubol N, Patel S. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007; 141:777-83.
14. Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziessman HA. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: Effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998; 39: 1617-20.
15. Bonjer HJ, Bruining HA, Pols HA, de Herder WW, Van Eijck CHJ, Breeman WAP, et al. Intraoperative nuclear guidance in benign hyperparathyroidism and parathyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 246-51.
16. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988; 84:654-60.

17. Carling T, Donovan P, Rinder C, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy using cervical block: rehaunos for conversion to general anesthesia. *Arch Surg.* 2006; 141: 141-4.
18. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, and Irvin GL. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery.* 2003; 134: 973-9.
19. Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Irvin GL. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *J Am Coll Surg.* 2006; 202: 715-22.
20. Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Lew JI, Irvin GL. Long-term outcome of patients with intraoperative parathyroid level remaining above the normal range during parathyroidectomy. *Surgery.* 2008; 144: 989-93.
21. Carty SE. Prevention and management of complications in parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004; 37:897-907.
22. Carty SE, Worsey HJ, Virji MA, et al. Concise parathyroidectomy: the impact of the preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intrapreoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997; 122: 1107-16.
23. Casanova D. Minimally invasive surgery of thyroids and parathyroids. *An Sist Saint Navar.* 2005; 28: 103-8.
24. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radioguided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid* 2002; 12: 53-61.
25. Casara D, Rubello D, Pelizo MR, Shapiro B. Clinical role of 99mTcO4/MIBI scan, ultrasound and intraoperative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hiperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1351-9.
26. Castro S. de. Fisiopatología de las paratiroides, del calcio, del fósforo y el magnesio. En: *Manual de Patología general.* 5ª ed. Barcelona: Masson, 1993; p. 383-9.
27. Chapius Y, Fulla Y, Bonnichon P, Tarla E, Abboud B, Pitre J, et al. Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hiperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 835-40.
28. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplasic glands. *Ann Surg* 2003; 238: 332-8.
29. Chen H, Mack E, Starling JR. A. Comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy. Which is most reliable? *Ann Surg.* 2005; 242: 375-83.
30. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2005; 138: 583-90.
31. Chul Kim S, Kim S, Inabnet WB, Krynycky BR, Machac J, Kim CK. Appearance of descended superior parathyroid adenoma on SPECT parathyroid imaging. *Clin Nucl Med.* 2007; 32: 90-93.
32. Clark OH. Mediastinal parathyroid tumours. *Arch Surg.* 1988; 123:1096-100.
33. Clary BM, Garner SC, Leight GS. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hiperparathyroidism. *Surgery.* 1997; 122: 1034-8.

34. Coakley AJ. Symposium on parathyroid localization. Editorial. Nucl Med Commun. 2003; 24:111-3.
35. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99mTc sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun. 1989; 10: 791-4.
36. Cohen MS, Finkelstein SE, Brunt LM, Haberfeld E, Kangrga I, Moley JF, et al. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy using local/regional anesthesia: a safe and effective operative approach for selected patients. Surgery 2005; 138: 681-7.
37. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Paratiroides. En: Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill. Interamericana, 1999; p. 1194-6.
38. Dackiw APB, Sussman JJ, Fritsche HA, Delpassand ES, Stanford P, Hoff A et al. Relative contributions of technetium Tc 99m Sestamibi scintigraphy, Intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormona assay to the surgical management of hyperparathyroidism. Arch Surg 2000; 135: 550-7.
39. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, et al. Parathyroid Glands: Combination of 99mTc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. Radiology 2000; 214: 393-402.
40. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, Botti G, Henry JFH. Normocalcaemia with elevated parathormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Am J Surg 2001; 182: 15-19.
41. Dhillon KS, Cohen P, Darwin C, Van Herle A, Chopra IJ. Elevated serum parathyroid hormona concentration in eucalcemic patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to a vitamin D profile. Metabolism. 2004; 53 :1101-6.
42. Elizondo ME, Díaz-Aguirre goitia FJ, Amondarain JA, Vidaur F. Intraoperative monitoring of intact PTH in surgery for renal hyperparathyroidism as an indicador of complete parathyroid removal. World J Surg. 2005; 29: 1504-9.
43. Erbil Y, Barnaros U, Yanik BT, Salmaslioglu A, Tunaci M, Adalet I, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. Laryngoscope 2006; 116: 580-5.
44. Farley DR. Technetium-99m-2-Methoxyisobutylisonitrile scintigraphy: Preoperative and intraoperative guidance for primary hyperparathyroidism. World J Surg 2004; 28: 1207-11.
45. Feliciano DV. Parathyroid pathology in an intrathyroidal position. Am J Surg. 1992; 164: 496-500.
46. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New Perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium- thallium subtraction scan. J Nucl Med. 1983; 24: 438-41.
47. Ferrer MJ, Amorós LI, Cano C, Caballero E, Hernandez A, López R. Valor diagnóstico de las técnicas de localización paratiroidea en la cirugía del hiperparatiroidismo primario. Acta ORL Esp. 2003; 54: 220-4.
48. Ferrer MJ, Arroyo M, Lopez C, Plá A, Hernandez A, Lopez R. Análisis descriptivo y resultados quirúrgicos del hiperparatiroidismo primario. Acta ORL Esp. 2002; 53: 773-80
49. Ferrer F, Muñoz A, Alberola V, Espunch D, Martín G, Infante E. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. Estudio descriptivo. Acta ORL Esp. 2004; 55: 288-94
50. Ferrer MJ, López A, Oliver MJ, Canós I, López R. Valor de la determinación intraoperatoria de PTH en la cirugía del Hiperparatiroidismo. Acta ORL Esp. 2003; 54: 273-6

51. Ferrer- Rebolleda J, Sopena P, Estremens P, Guallart F, Reyes MD, Caballero E et al. Rev Esp Med Nucl. 2008; 27:124-7.
52. Foroulis CN, Rousogiannis, Lioupis C, Koutarelos D, Kassi G, and Lioupis A. Ectopic paraesophageal mediastinal parathyroid adenoma, a rare cause of acute pancreatitis. World J Surg Oncolog. 2004; 2: 41.
53. Friedman M, Gurpinar B, Schalch P, Joseph NJ. Guidelines for radioguided parathyroid surgery. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 2007; 133: 1235-1239.
54. Fröberg AC, Valkema R, Bonjer HJ, Krenning EP. ^{99m}Tc-Tetrofosmin or ^{99m}Tc-sestamibi for double-phase parathyroid scintigraphy? Eur J Nucl Med. 2003; 30: 193-6
55. Fuchs SP, Smits AB, de Hooge P, Muller AF, Gelissen JP, van Dalen T. Minimally invasive parathyroidectomy: a good operative procedure for primary hyperparathyroidism even without the use of intraoperative parathyroid hormone assessment or a gamma probe. Ned Tijdschr Geneesk. 2005; 149: 1463- 7.
56. García J. Glándulas paratiroides. Exploración. En: www.otorrinoweb.com
57. García-Talavera, P. Gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI, localización con sonda y determinación intraoperatoria de PTH: Estrategia diagnóstica integrada en la cirugía del hiperparatiroidismo. Trabajo de grado. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. 2007.
58. Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. Surgery. 2001; 130: 1005-10.
59. Gawande AA, Monchick JM, Abbruzzese TA, Ianuccilli JD, Ibrahim SI, Moore FD Jr. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies. Arch Surg. 2006;141: 381-4.
60. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, Evens D, Lee J, Broemeling LD, et al. The value of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT over convencional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. J Nucl Med. 2005; 46: 248-52.
61. Gimlette TM, Taylor WH. Localization of enlarged parathyroid glands by thallium-201 y technetium ^{99m} subtraction imaging. Gland mass and parathormone levels in primary hyperparathyroidism. Clin Nucl Med. 1985; 10: 235-9.
62. Giron J, Ouhayoun E, Dahan M, Berjaud J, Esquerre JP, Senac JP et al. Imaging of hyperparathyroidism: US, CT, MRI and MIBI scintigraphy. Eur J Radiol. 1996; 21: 167-73.
63. Goetze S, Lavelly WC, Ziessman HA, Wahl RL. Visualization of brown adipose tissue with ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. J Nucl Med. 2008; 49: 752-6.
64. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. Ann Surg. 2003; 237(5): 722-31.
65. Gonzalez VG, Orellana BP, López MJM, Jimenez MM, Quintana YJC. Early parathyroid MIBI SPECT imaging in the diagnosis of persistent hyperparathyroidism. Clin Nucl Med 2008; 33: 475-478.
66. Gough I. Reoperative parathyroid surgery: the importance of ectopic location and multigland disease. ANZ Journal of Surgery. 2006; 76: 1048-50.
67. Grady JA, Bumpous JM, Fleming MM, Flynn MB, Turbiner E, Lentsch EJ, et al. Advantages of a targeted approach in minimally invasive radioguided parathyroidectomy surgery for primary hyperparathyroidism. Laryngoscope. 2006; 116: 431-5

68. Gross ND, Weissman JL, Veenker E, Cohen JI. The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2004; 114: 227-31.
69. Hajioff D, Iyngkaran T, Panagamuwa C, Hill D, Stearns MP. Preoperative localization of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both? *Clin Otolaryngol* 2004; 29: 549-52.
70. Hanif F, Coffey JC, Romics L Jr, O'Sullivan K, Aftab F, Redmond HP. Rapid intraoperative parathyroid hormone assay- more than just a comfort measure. *World J Surg.* 2006; 30: 156-61.
71. Hara N, Takayama T, Onoguchi M, Obane N, Miyati T, Yoshioka T et al. Subtraction SPECT for parathyroid scintigraphy based on maximization of mutual information. *J Nucl Med Technol.* 2007; 35: 84-90.
72. Heller KS, Attie N and Dubner S. Parathyroid localization: inability to predict multiple gland involvement. *Am J Surg.* 1993; 166: 357-9.
73. Hindie E, Melliere D, Jeanguillaume C, Perlemuter L, Chehade F, Galle P. Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123I. *J Nucl Med* 1998; 39: 1100-5.
74. Ho Shon IA, Bernard EJ, Roach PJ, Delbridge LW. The value of oblique pinhole images in pre-operative localisation with 99mTc- MIBI for primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 736-42.
75. Ho Shon IA, Yan W, Roach PJ, Bernard EJ, Shields M, Sywak M et al. Comparison of pinhole and SPECT 99mTc-MIBI imaging in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2008; 29 (11): 949-55.
76. Inabnet III WB, Dakin GF, Haber RS, Rubino F, Diamond EJ, Gagner M. Targeted Parathyroidectomy in the Era of intraoperative Parathormona Monitoring. *World J Surg.* 2002; 26: 921-5.
77. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery.* 1993; 114: 1019-22.
78. Irvin GL, Deriso GT. A new practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg.* 1994; 168: 466-8.
79. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick Intraoperative Parathyroid Hormone assay: Surgical Adjunct to Allow Limited Parathyroidectomy, Improve Success Rate, and predict outcome. *World J Surg* 2004; 28: 1287-92.
80. Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Mullan BP et al. Focused cervical exploration for primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the gamma probe. *World J Surg.* 2004; 28: 1127-31.
81. Jiménez- Hoyuela JM, Rebollo AC, Miestre GI, Fernández C, Montañez E, Pinzón JL. Contribución de las técnicas de medicina nuclear al diagnóstico y localización del hiperparatiroidismo. *An.Med.Interna.* 2003; 20:137-40.
82. Judson BL, Shaha AR. Nuclear Imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008; 49: 1813-18.
83. Kaczirek K, Prager G, Kienast O, Dobrozemsky G, Dudczak R, Niederle B, et al. Combined transmission and 99mTc-sestamibi emission tomography for localization of mediastinal parathyroid glands. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 220-3.

84. Katz SC, Wang GJ, Kramer EL, Roses DF. Limitations of technetium 99mTc sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. *Am Surg.* 2003; 69: 170-5.
85. Kettle AG, O'Doherty MJ. Parathyroid imaging: How good is it and how should it be done? *Semin Nucl Med* 2006; 36: 206-11.
86. Khan MS, Khan S, Vereb M, Al-Nahas A, Dina R, Lynn J et al. Ectopic Parathyroid Adenoma with Tc99m MIBI washout. Role of SPECT. *Clin Nucl Med* 2006; 31:713-15.
87. Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q.* 2003; 19: 162-76.
88. Koranda P, Halenka M, Myslivecek M, Kaminek M. Localization of parathyroid enlargement: dual-tracer subtraction technique and double-phase 99mTc-MIBI scintigraphy are complementary procedures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: 219-20.
89. 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.
90. Kullkarni K, Kim SM, Weigel RJ. Utility of very delayed parathyroid MIBI SPECT for localization of parathyroid adenoma. *Clin Nucl Med.* 2004; 29:727-729.
91. Lal A, Chen H. The negative sestamibi scan: is a minimally invasive parathyroidectomy still possible?. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 2363-6.
92. Lapeña L. Utilidad diagnóstica de la gammagrafía secuencial con MIBI en el estudio del hiperparatiroidismo. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2001
93. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual- phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007; 48: 1084-89.
94. Lobato L A. La gammagrafía como técnica diagnóstica en el hiperparatiroidismo primario. *Radiobiología* 2001; 1: 12-14.
95. Lorberboym M, Ezri T, Schachter PP. Preoperative technetium Tc-99m-sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter. *Arch Surg* 2005; 140: 656-60.
96. Loré JM, Farell M, and Castillo NB. Cirugía endocrina. En: Loré JM, Medina JE. Atlas de Cirugía de Cabeza y Cuello. 4º ed. Buenos Aires: Panamericana, 2007; p. 893-914.
97. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Marzola MC, Cecchin D, Marchesi P, et al. Technetium-99m sestamibi scintigraphy and helical CT together in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Br J Radiol.* 2004; 77: 100-3.
98. Lumachi F, Zucchetta P, Tregnaghi A, Marzola MC, Cecchin D, Marchesi P, et al. Non invasive parathyroid imaging in primary hyperparathyroidism. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 385-8.
99. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo M et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003; 44: 1443-58.
100. Mc Greal G, Winter DC, Sookhai S, Evoy D, Ryan M, O'Sullivan GC, et al. Minimally invasive, radioguided surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 856-60.
101. Mc Henry CR, Pollard A, Walfish PG, Rosen IB. Intraoperative parathormone level measurement in the management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1990; 108: 801- 808.

102. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Snack BC Jr. Relationship of technetium 99mTc-sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131: 493-8.
- 103 .Melton GB, Somervell H, Friedman KP, Zeiger MA, and Civelek AC. Interpretation of 99mTc sestamibi parathyroid SPECT scan is improved when read by the surgeon and nuclear medicine physician together. *Nucl Med Commun.* 2005; 26: 633-638.
104. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. 99mTc MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphyl cell abundance. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 209-13.
105. Menzel C. Paratiroides. En: Castro-Beiras JM, Oliva González JP. *Oncología Nuclear.* Madrid: MT, 2006; p. 421-431
106. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini C. Minimally invasive Video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocr Invest* 1997; 20: 429-430.
107. Mittendorf EA, McHenryv CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck surg.* 2002; 128: 275-79.
108. Moka D, Eschner W, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Iterative reconstruction: an improvement of technetium-99m MIBI SPET for the detection of parathyroid adenomas? *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 485-9.
109. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI- SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery.* 2000; 128: 29-35.
110. Murphy C, Norman J. The 20% rule: A simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery.* 1992; 126: 1023-9.
111. Neuman DR, Opuchowski NA, Difilippo FP. Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2008; 49: 2012-7.
112. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122: 998-1004.
113. Norman J, Denham D. Minimal invasive radioguided parthyroidectomy facilitated in the reoperative neck. *Surgery* 1998; 124: 1088-92
- 114.Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD and Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1988; 104: 1121-7.
115. Obiols G, Catalan R, Alasa C, Baena JA, Fort JM, Gemar E, et al. Usefulness of intraoeratory parathyroid hormona measurement in surgical management of primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 295-6.
116. O'Doherty MJ, Coakley TJ. Parathyroid imaging. En: Ell P and Gambhir S, editors. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment.* Ámsterdam: Elsevier, 2004; p 35-44
117. O'Doherty MJ, Kettle AG. Symposium on parathyroid localization. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 125-31.

118. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells F, Collins RE, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med*. 1992; 33: 313-8.
119. Olson J, Repplinger D, Bianco J, Chen H. Ex vivo radioactive counts and decay rates of tissues resected during radioguided parathyroidectomy. *J Surg Res*. 2006; 136: 187-91.
120. Ortega J, Ferrer-Rebolleda J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 162-4.
121. Oudoux A., Carlier T., Mirallié E., Bodet- Milin C, Seret A , Aubron F et al. 99mTc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism. *Médecine Nucléaire*. 2007; 31: 553-61.
122. Padilla D, Cobo T, Soriano A, Hernandez J, Lopez A, Ramia JM et al. Cirugía mínimamente invasiva radioguiada en el hiperparatiroidismo primario. Resultados preliminares. *Cir Esp* 2000; 68: 543-7
123. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroids glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 266-76.
124. 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: 394-97
125. Parysow O. Imágenes de las glándulas paratiroides con radionúclidos. Ubicación intraoperatoria con radionucleidos. En: www.compumedicina.com
126. Phillips IJ, Kurzwinski TR, Honour JW. Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 453-8.
127. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 191: 418-23.
128. Pino V, Marcos M, Trinidad G, Pardo G, Gonzalez A, Keituqwa T, Blasco A. Nuestros resultados actuales en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Acta ORL Esp*. 2004; 55: 190-4.
129. Pino V, Marques L, Álvarez J, Pereda JM, Blasco A. Resultados de la cirugía del hiperparatiroidismo. 12 años de experiencia. En: www.encolombia.com/medicina/otorrino/otorrino30202-artresultados.htm
130. Pino V, Pantoja CG, Gonzalez A, Trinidad G, Marcos M, Keituqwa T, et al. Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in the preoperative diagnosis for hyperparathyroidism. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2005; 32: 491-8.
131. Potes JT. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson (eds). 15ª edición. Mc Graw-Hill Interamericana. Vol. III; p. 2586-8
132. Prasad B, and Fleming RM. Intrathyroidal parathyroid adenoma. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 467-69.
133. 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- 30.
134. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, Sauper T, Rieger M, Kovacs P, et al. CT-MIBI image fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 135: 157-62.

135. Quagliata A, López JJ, Juri C, Alonso O. Valor de la cirugía radioguiada con ^{99m}Tc MIBI sensibilizada con dobutamina en el hiperparatiroidismo secundario persistente. *Rev Esp Med Nucl*. 2006; 25: 387- 90.
136. Rose M, Wood TF, Van Herle AJ, Cohan P, Singer FR, Giuliano AE. Long-term management and outcome of parathyroidectomy for sporadic primary multiple- gland disease. *Arch Surg*. 2001; 136: 621-26.
137. Rubello D, Al-Nahhans A, Mariani G, Gross MD, Rampin L, Pelizzo MR. Feasibility and long- term results of focused radioguided parathyroidectomy using a low 37 MBq (1mCi) ^{99m}Tc-sestamibi protocol. *Int Semin Surg Oncol*. 2006; 3:30
138. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotto A, Dalle Carbonare L, Pagetta C, et al. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an attractive therapeutic option for elderly patients with primary hyperparathyroidism *Nucl Med Commun* 2004; 25 :901-8
139. Rubello D, Casara D, Gianini S, Piotto A, De Carlo E, Muzzio PC et al. Importance of radioguided minimally invasive parathyroidectomy using hand- help gammaprobe and low ^{99m}Tc MIBI dose. Technical considerations and long- term clinical result. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 129- 38.
140. Rubello D, Casara D, Pelizzo MR. Symposium on parathyroid localization. Optimization of perioperative procedures. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 133- 140.
141. Rubello D, Gianni S, De Carlo E, Mariano G, Muzzio PC, Rampin L, et al. Minimally invasive ^{99m}Tc-SestaMIBI radioguided surgery of parathyroid adenomas. *Panminerva Med* 2005; 47: 99-107.
142. Rubello D, Gross MD, Mariani G, Al-Nahas A. Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism: from pre-operative localisation to intra-operative imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 926- 33.
143. Rubello D, Mariani G. Hand-held gammaprobe or hand-held miniature gamma camera for minimally invasive parathyroidectomy: competition, evolution or synergy?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 162-4.
144. Rubello D, Mariani G, Al- Nahhas A, Pelizzo MR. Minimally invasive radio- guided parathyroidectomy: long- term results with the "low ^{99m}Tc-sestamibi protocol". *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 790-713
145. Rubello D, Massaro A, Cittadin S, Rampin L, Al-Nahas A, Giuseppe B et al. Role of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT in accurate selection of primary hyperparathyroid patients for minimally invasive radio-guided surgery. *Eur J Nucl Med and Mol Imaging*. 2006; 33: 1091-4.
146. Rubello D, Pelizzo MR, Boni G, Schiavo R, Vaggelli L, Villa G, et al. Radioguided Surgery of primary Hyperparathyroidism using the low dose ^{99m}Tc-SestaMIBI Protocol: Multiinstitutional experience from the italian study group on radioguided surgery and inmunoscintigraphy (GISCRIS). *J Nucl Med* 2005; 46: 220-6.
147. Rubello D, Pelizzo MR, Casara D. Nuclear medicine and minimally invasive surgery of parathyroid adenomas: a fair marriage. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 189- 92.
148. Rubello D, Piotto A, Casara D, Muzzio PC, Shapiro B, Pelizzo MR. Role of gamma probes in performing minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: optimization of preoperative and intraoperative procedures. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 7–15.

149. Rubello D, Saladini G, Casara D, Borsato N, Toniato A, Piotta A et al. Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique. *Clin Nucl Med* 2000; 25:527-31.
150. Rubello D, Toniato A, Pelizzo MR, Casara D. Papillary Thyroid carcinoma associated with parathyroid adenoma detected by pertechnetate-MIBI subtraction scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2000; 25:898-900
151. Ruda JM, Snack BC Jr, Hollenbeak CS. The cost-effectiveness of additional preoperative ultrasonography or sestamibi-SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and negative findings on sestamibi scans. *Arch Otolaryngol Head surg.* 2006; 132:46-53
152. Ruf J, Lopez Aniñen E, Steinmuller T, Rohlfing T, Bertram H, Gutberlet M, et al. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. *Nuklearmedizin* 2004; 43:85-90.
153. Russel CF, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Br J Surg.* 2006; 93: 418-21.
155. Sadler TW, Langman. Capitulo 15. Cabeza y cuello. En: *Embriología médica con orientación clínica*. 8ª edición: Panamericana; p. 343-5
156. Schachter PP, Issa N, Schimonov M, Czerniak A, Lorberboym M. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2004; 139: 433-7.
157. Scopinaro F, Di Luzio E, Pani R. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: use of an imaging probe. In: Limouris GS, Shukla SK, Biersack HJ, eds. *Radionuclides for lymph nodes*. Athens: Mediterranean Publishers, 1999; p. 60–5.
158. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J, Mallin W, Georgiou M, Deriso GT et al. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT- MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med* 1996; 37: 798-804.
159. Shen W, Düren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein A. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1996; 131:861-9.
160. Siegel A, Alvarado M, Barth RJ, Brady M, Lewis J. Parameters in the Prediction of the sensitivity of parathyroid Scanning. *Clin Nucl Med.* 2006; 31:679-82.
161. Siegel A, Mancuso M, Seltzer M. The spectrum of positive scan patterns in parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2007; 32: 770-4.
162. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Extensive personal experience. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *Jour Clin Endocr and Metab.* 1996; 81: 2036-40.
163. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 729-34.
164. 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.
165. Solórzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Surgeon- performed ultrasonography as the inicial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2006; 202:18-24.

166. Solorzano CC, Mendez W, Lew JI, Rodgers SE, Montano R, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Long-term outcome of patients with elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2008 Jul; 143: 659-63; discussion 663.
167. Soluri A et al, inventors. Miniaturized gamma camera with very high spatial resolution. Italian patent RM97A000233, April 23,1997; US patent 6 242 744 B1, June 5, 2001.
168. Stratmann SL, Kuhn JA, Preskitt JT, O'Brien JC, Stephens JS, McCarty TM. Surgical Treatment of hiperparathyroidism using the quick parathyroid assay. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2002; 15 (4): 363-5.
169. 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.
170. Takeyama H, Shioya H, Mori Y,Ogi S, Yamamoto H, Kaoto N et al. Usefulness of radio-guided surgery using technetium- 99m Methoxyisobutylisonitrile for primary and secondary Hyperparathyroidism. *World Surg* 2004; 28: 276-582.
171. Thomas SK, Wishart GC. Symposium on parathyroid localization. Trends in Surgical techniques. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 115-119.
172. Torregrossa JV, Fernandez-Cruz L, Canalupo A, et al: 99mTc-Sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000; 24:1386-90.
- 173.Treglia G, Dambra DP, Bruno I, Mulé A, and Giordano A. Costal Brown tumor detected by dual-phase parathyroid imaging and SPECT-CT in primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 193-5.
174. 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
175. Ugur O, Kara PO, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Tezel GG, Salanci Bv, et al. In vivo characterisation of parathyroid lesions by use of gamma probe: comparison with ex vivo count method and frozen section results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134: 316-20.
176. Vallejos V, Martin-Comin J, Gonzalez MT, Rafecas R; Muñoz A, Fernandez A et al. The usefulness of Tc-99m tetrofosmin scintigraphy in the diagnosis and localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *Clin Nucl Med.* 1999; 24: 959.
177. Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery.* 2005; 138:1130-6.
178. Weigel TL, Murphy J, Kabbani L, Ibele A, Chen H. Radioguided thoracoscopic mediastinal parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormona testing. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1262-5
179. Wells SA Jr, Debenedetti MK, Doherty GM. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 Suppl 2: N158-62.
180. Westerdahl J, Lindblom P, and Bergenfelz A. Measurements of intraoperative parathyroid hormone predicts long-term operative success. *Arch Surg.* 2002; 137: 186-90.
181. Wong KK, Brown RK, Avram AM. Potential false positive Tc99m sestamibi parathyroid study due to uptake in brown adipose tissue. *Clin Nucl Med* 2008.; 33: 346-8.

182. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, Kaneko S, Nishihara M, Niibori D et al. Relation between technetium 99mTc-methocisobutylisocyanide accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg.* 2002; 26:29-34.
183. Yang GP, Levine S, and Weigel RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause a false negative intraoperative assay result. *Arch Surg.* 2001; 136: 945-9.
184. Yen TW, Wilson SD, Krzywda EA, Sugg SL. The role of parathyroid hormone measurement after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006; 140: 665-74.
185. Yip L, Pryma DA, Yim JH, Carty SE, Ogilvie JB. Sestamibi SPECT intensity scoring system in sporadic primary hyperparathyroidism. *World J Sug.* 2008; Dec 10 (pubmed).
186. Yoon Oh S, Kim S, Eskandar Y, Kim DW, Krynycky BR, Machac J, et al Appearance of intrathyroidic Parathyroid Adenomas on Pinhole Sestamibi Parathyroid Imaging. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 325-7

8. ANEXOS

Anexo 1

ANÁLISIS DE COSTES DE LAS HERRAMIENTAS INTRAOPERATORIAS

Detección con Tc-99mMIBI y sonda gamma

Actualmente, el coste medio de una sonda gamma es de 15.000 E. Aunque su vida útil puede ser más larga, calculando una amortización en 5 años, resulta un coste de 3.000 €/ año.

Teniendo en cuenta que, en la mayoría de los hospitales, no hay un volumen suficiente de paratiroidectomías como para justificar un uso exclusivo de la sonda, es razonable pensar que su uso se compartirá con otros procedimientos de cirugía radioguiada. De dichos procedimientos, el más habitual actualmente es la detección del ganglio centinela. En conjunto –paratiroidectomía y ganglio centinela-, el número de pacientes anuales en un hospital de referencia –como el HUSAL- puede cifrarse en unos 200. En consecuencia, el coste de la sonda/ paciente.año, puede estimarse tan sólo en 15 €.

Por lo que se refiere al 99mTcMIBI, utilizando Cardiolite, su coste medio por vial es de aproximadamente 200 €. El aprovechamiento de cada vial es muy variable, ya que puede admitir hasta 300 mCi –siendo las dosis medias de 15 mCi-. Dependerá de si uso se comparte con estudios de imagen de paratiroides, de detección tumoral (mama, hueso, cerebro), de perfusión miocárdica, etc. Calculando una utilización moderada, puede estimarse un aprovechamiento de cada vial para 4 pacientes, de donde resulta un coste de 50 €/ paciente. La reciente introducción en el mercado nacional del sestamibi genérico supone una reducción de un 30% en el coste, así que éste podría quedar reducido a 35 €/ paciente

En definitiva, el coste total -sonda + radiofármaco- puede estimarse en 50-65 €/ paciente

Detección de PTHi intraoperatoria

El cálculo del coste es más complejo, ya que utilizando el equipo que nosotros hemos empleado, incluye no solo el kit de inmunoquimioluminiscencia, sino el alquiler del equipo portátil de medida, compuesto de dispensador, lavador, incubador, centrífuga, lector, impresora y carro de transporte, todo ello para ubicarlo en el antequirófano.

El estudio económico, realizado por la empresa suministradora, se hace sobre un cálculo de 55 pacientes/ año. Teniendo en cuenta que a cada paciente se harán, por duplicado, cuatro determinaciones, resultan 440 determinaciones.

Calculando que cada dos intervenciones se realice una calibración del sistema, que implica 16 determinaciones, se requerirán otras 448 determinaciones añadidas, es decir, un total de 888 determinaciones. Como cada kit tiene capacidad para 48 determinaciones, resulta un consumo de 18,5 kits.

Siendo el precio de cada kit 856 €, el precio total será de 15.836 €/ año, que, dividido por 55 pacientes, resulta 288 €/ paciente.

El cálculo basado en 55 pacientes/ año, que puede parecer exagerado para muchos hospitales, se justifica por abaratar el alquiler del equipo portátil de medida. Una solución óptima a este problema sería considerar la partiroidectomía radioguiada y/o asistida por PTHi intraoperatoria un procedimiento de referencia para toda la comunidad e incrementar así el número de pacientes. Pero también hay que tener en cuenta que el procedimiento puede utilizarse para otros tumores, como GEP y neuroendocrinos, etc.

Anexo 2

Ficha de recogida de datos

1. NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE:
2. NHC:
3. EDAD:
4. FECHA DE LA INTERVENCIÓN:
5. LOCALIZACIÓN GAMMAGRÁFICA (ECO si la tiene):
6. HORA DE INYECCIÓN:
7. DOSIS ADMINISTRADA (inyectar en brazo izquierdo):
8. HISTORIA CLINICA (otras pruebas de imagen; Valores analíticos):

9. EN QUIRÓFANO:
 1. *Preincisión*
 - A. Medida en hombro contralateral al brazo de inyección:
 - B. Rastreo del cuello para encontrar punto de más actividad. Contaje por cuadrantes:

C.S.D.	C.S.I.
C.I.D.	C.I.I.
 2. *Post-incisión*
 - C. Medida en línea media tiroidea:
 - D. Medida/s en el cuadrante de la supuesta paratiroides patológica:
 - E. Medida sobre la paratiroides patológica in vivo:
 - F. Medida paratiroides ex vivo:
 - G. Medida lecho paratiroides:
3. TIPO DE INCISIÓN REALIZADA
4. MEDIDA PTHi INTRAOPERATORIA: BASAL
10 MIN
5. OTROS HALLAZGOS O INCIDENCIAS:
6. RESULTADO A.P:

