

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA GAMMAGRAFÍA  
SECUENCIAL CON MIBI EN EL ESTUDIO DEL  
HIPERPARATIROIDISMO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Luis Lapeña Gutiérrez

Bajo la dirección del doctor

José Carreras Delgado

**Madrid, 2001**

**ISBN: 84-669-2064-1**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA  
GAMMAGRAFÍA SECUENCIAL CON  
MIBI EN EL ESTUDIO DEL  
HIPERPARATIROIDISMO**

**Luis Lapeña Gutierrez  
Madrid, 2001**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL  
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. D. José Luis Carreras Delgado.**

Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

## AGRADECIMIENTOS

Al Prof. José Luis Carreras Delgado, profesor y amigo, que además de Director de esta Tesis, ha sido un constante apoyo personal y continúa siendo mi referente profesional, de quién aprendo día a día.

A la Dra Cristina Asensio del Barrio por el tiempo dedicado a la revisión sistemática de este trabajo, actuando además como segundo observador en la mayoría de los artículos evaluados.

A la Dra Gema Roldán Sabrido que igualmente ha actuado de segundo observador en la revisión sistemática.

A mis compañeros y a todo el personal adscrito al Servicio de Medicina Nuclear, por su colaboración.

A los Servicios de Endocrinología y Cirugía del Hospital Clínico San Carlos de Madrid de donde procedían la mayoría de los pacientes analizados en este trabajo.

A los 126 pacientes incluidos en este trabajo, sin los cuales no hubiésemos podido llevar a cabo esta tarea.

*A mis padres  
A Laura y Lola*

ÍNDICES

## Índice general

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>GLÁNDULAS PARATIROIDEAS</b>	<b>7</b>
<b>Anatomía</b>	<b>8</b>
<b>Histología</b>	<b>9</b>
<b>Fisiopatología</b>	<b>11</b>
<b>Hormona paratiroidea (PTH)</b>	<b>13</b>
Estructura bioquímica de la PTH	16
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>Justificación</b>	<b>20</b>
<b>Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>23</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO EN NUESTROS pacientes</b>	<b>24</b>
Pacientes	24
Método de estudio	24
Datos analíticos de laboratorio	24
Gammagrafía	25
Equipamiento	25
Radiofármaco	25
Técnica de realización	26
Criterios de interpretación de la gammagrafía de paratiroides	29
Ecografía (ECO)	35
Estadística	36
<b>MATERIAL Y MÉTODO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA</b>	<b>38</b>
Revisión sistemática de paratiroides	41
Diseño	42
Estrategia de búsqueda	43
Criterios de cribado de estudios	44

Criterios de exclusión	45	
Calificación de los artículos seleccionados con arreglo al cumplimiento de criterios de MBE para pruebas diagnósticas	47	
Asignación de los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thombury	48	
Ámbito	53	
VARIABLES A INCLUIR	54	
Recogida y análisis de datos	58	
Dificultades y limitaciones del estudio	62	
<b>RESULTADOS</b>		<b>63</b>
<b>Resultados en nuestros pacientes</b>		<b>64</b>
Análisis de los resultados generales	65	
Resultados bioquímicos, hormonales	67	
Resultados de las pruebas de imagen	69	
Eficacia diagnóstica de la gammagrafía secuencial con <sup>99m</sup> Tc-MIBI	69	
Eficacia diagnóstica de la ECO	71	
Tablas resumen de las pruebas de imagen	74	
Resultados de la Anatomía Patológica	75	
<b>Resultado de la revisión sistemática</b>		<b>78</b>
Análisis de la búsqueda bibliográfica	80	
Resultados bioquímicos, hormonales	81	
Resultados de las pruebas de imagen	83	
Eficacia diagnóstica de la gammagrafía secuencial con <sup>99m</sup> Tc-MIBI	83	
Eficacia diagnóstica de la ECO	87	
Tablas resumen de las pruebas de imagen	89	
Resultados de la Anatomía Patológica	90	
<b>Resultado comparativo de nuestros pacientes y la revisión sistemática</b>		<b>92</b>
Resultados bioquímicos, hormonales	93	
Resultados de las pruebas de imagen	95	
Eficacia diagnóstica de la gammagrafía	95	
Eficacia diagnóstica de la ECO	96	
Tablas resumen de las pruebas de imagen	97	
Resultado comparativo de la Anatomía Patológica	98	
<b>DISCUSIÓN</b>		<b>100</b>
Introducción	101	
Características clínicas	103	



Características bioquímico-hormonales	104
Eficacia diagnóstica de la gammagrafía	105
Adenomas	110
Hiperplasia	111
Eficacia diagnóstica de la ecografía	112
Adenoma	113
Hiperplasia	113
Resultado comparativo gammagrafía-ecografía	114
Otras técnicas	115
Gammagrafía de sustracción $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	115
Gammagrafía $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi-SPECT	115
Cirugía radioguiada y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	116
Determinación intra operatoria de PTHi	117
Características anatomo-patológicas	117
Estudio costo-efectividad	121
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>123</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>127</b>

## Índice de tablas

Tabla 1: Criterios de la MBE para evaluación de pruebas	47
Tabla 2: Criterios de selección según la calidad metodológica	49
Tabla 3: Tabla de 2X2 para los cálculos de las variables básicas de la revisión sistemática (RS)	54
Tabla 4: Localización global de las glándulas afectadas en nuestros pacientes (NP)	70
Tabla 5: Localización de las glándulas afectadas en el adenoma de NP	70
Tabla 6: Localización de las glándulas afectadas en los casos de hiperplasia de NP	71
Tabla 7: Resultado de las variables estudiadas en NP	71
Tabla 8: Localización de las glándulas con adenoma en la ecografía en NP	72
Tabla 9: Localización de las glándulas con hiperplasia en la ecografía en NP	73
Tabla 10: Localización de las glándulas en la ecografía en NP	73
Tabla 11: Resultado de las variables para la ecografía en NP	73
Tabla 12: Localizaciones para la ecografía, la gammagrafía y la cirugía y AP en NP	74
Tabla 13: Resultados de las variables para la gammagrafía y ecografía en NP	74
Tabla 14: Localizaciones en la AP de los adenomas e hiperplasias en NP	76

Tabla 15: Variables de la revisión sistemática (RS) para el adenoma en la gammagrafía	84
Tabla 16: Variables de la RS para la hiperplasia en la gammagrafía	85
Tabla 17: Variables para la totalidad de los pacientes de la RS en la gammagrafía	86
Tabla 18: Variables ecográficas de la RS para el adenoma.	87
Tabla 19: Variables ecográficas de la RS para la hiperplasia.	88
Tabla 20: Resultado global de la RS para la ecografía	88
Tabla 21: Resultado de las variables en la gammagrafía para la RS	89
Tabla 22: Resultado de las variables en la ecografía para la RS	89
Tabla 23: Resultado global de la gammagrafía y ecografía en la RS	90
Tabla 24: Localización glandular para diferentes autores	90
Tabla 25: Estudio del peso glandular según diferentes autores	91
Tabla 26: Distribución de la población estudiada según el sexo	92
Tabla 27: Distribución de la población estudiada según la patología	92
Tabla 28: Variables de NP y de la RS para el adenoma, hiperplasia y total en la gammagrafía	95
Tabla 29: Variables de NP y de la RS para el adenoma, hiperplasia y total para la ecografía	96
Tabla 30: Resultado comparativo de las variables para la gammagrafía y ecografía en NP y en la RS	97
Tabla 31: Resultado comparativo de las variables en la gammagrafía y ecografía en la totalidad de los pacientes	97

Tabla 32: Localización AP de las glándulas en NP y en la RS	99
Tabla 33: Edad media de la población estudiada en NP y en la RS	103
Tabla 34: Comparación entre el peso glandular y la acumulación de $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI en 85 pacientes (Tomado de Moka y cols.)	121

## Índice de figuras

- Figura 1: Situación anatómica y en el TAC de tiroides y paratiroides (en color rosa) 8
- Figura 2: Estudio secuencial de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Imagen de tiroides normal que se va “lavando” hasta las 2 horas de exploración 27
- Figura 3: Imagen secuencial de paratiroides a los 10 min, 1 y 2 horas con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. En el último cuadrante, imagen convencional de tiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ . Estudio normal 28
- Figura 4: Imagen sospechosa de adenoma de paratiroides en la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. En la gammagrafía convencional con  $^{99m}\text{Tc}$  (en el último cuadrante) se comprueba cómo dicha lesión corresponde al tiroides 29
- Figura 5: Imágenes secuenciales de 1 y 2 horas con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mostrando una zona positiva para adenoma de localización inferior izquierda. La imagen convencional con  $^{99m}\text{Tc}$  presenta características normales 31
- Figura 6: Imagen superior: gammagrafía de tiroides con  $^{99m}\text{Tc}$  normal. Imagen del centro: Gammagrafía de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mostrando dos zonas en la exploración de 2 horas que parecen situarse en región tiroidea inferior. Imagen inferior: gammagrafía de sustracción mostrando como los depósitos de MIBI están claramente situados por debajo del tiroides 32
- Figura 7: Imagen de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en la que se observa la existencia de una paratiroides ectópica de localización retroesternal, en línea media 33
- Figura 8: Imagen de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en la que se observa la existencia de una paratiroides ectópica de localización mediastínica 34
- Figura 9: Aparición de un “ganglio centinela” por una mala inyección del radiofármaco 35
- Figura 10: Tablas CASPE para analizar artículos de tema diagnóstico 61

Figura 11: Distribución de pacientes por sexo	65
Figura 12: Distribución de pacientes por servicios	66
Figura 13: Distribución de pacientes por patología	67
Figura 14: Niveles de Ca en NP	68
Figura 15: Niveles de Ca en orina en NP	68
Figura 16: Niveles de PTH en NP	69
Figura 17: Distribución de NP por patología para la ECO	72
Figura 18: Distribución de NP según la AP	75
Figura 19: Peso de las glándulas analizadas en NP	76
Figura 20: Adenomas positivos y negativos para la gammagrafía según el peso glandular	77
Figura 21: Distribución de pacientes por sexo en la RS	80
Figura 22: Distribución de pacientes según patología en la RS	81
Figura 23: Niveles de Ca en la RS	82
Figura 24: Niveles de Ca en orina en la RS	82
Figura 25: Niveles de PTH en la RS	83
Figura 26: Niveles comparativos de Ca en NP y en RS	93
Figura 27: Niveles de Ca urinario según patología en NP y RS	94
Figura 28: Niveles de PTH según patología en NP y RS	94
Figura 29: Variables en la gammagrafía para adenoma e hiperplasia en NP y RS	95

Figura 30: Variables en la ecografía para adenoma e hiperplasia en NP y RS	96
Figura 31: Distribución por patologías según la AP	98
Figura 32: Distribución en patologías según peso glandular	99

## Índice de Abreviaturas

- **AP**: Anatomía patológica
- **Ca**: Calcio plasmático
- **CaO**: Calcio en orina de 24 horas
- **CP**: Cociente de probabilidad
- **CPN**: Cociente de probabilidad negativo
- **CPP**: Cociente de probabilidad positivo
- **E**: Especificidad
- **ECO**: Ecografía
- **Ex**: Exactitud
- **FN**: Falsos negativos
- **FP**: Falsos positivos
- **MBq**: Megabecquerelio
- **mCi**: Milicurio
- **MIBI**: sestamibi-isonitriilos (metoxi-iso-butil-isonitrilo)
- **n**: número de pacientes
- **NP**: Nuestros 126 pacientes
- **PTH**: Parathormona
- **RMI**: Resonancia magnética nuclear
- **RS**: Revisión sistemática
- **S**: Sensibilidad



- **SPECT**: Tomografía por emisión de fotón simple
- **TAC**: Tomografía axial computarizada
- **VN**: Verdadero negativo
- **VP**: Verdadero positivo
- **VPN**: Valor predictivo negativo
- **VPP**: Valor predictivo positivo

# **INTRODUCCIÓN**

**E**l hiperparatiroidismo es una enfermedad relativamente común que es detectada con frecuencia como hipercalcemia asintomática. Algunos avances han ocurrido en los últimos años en el diagnóstico, localización, y tratamiento del hiperparatiroidismo primario<sup>1</sup>. La utilización clínica de screening bioquímico automático de rutina, detectando niveles elevados de calcio en suero, ha contribuido significativamente al diagnóstico precoz de esta enfermedad, facilitado por la disponibilidad de un radioinmuno-ensayo (RIA) para la hormona paratiroidea (PTH). La exploración quirúrgica y extirpación de las glándulas paratiroides enfermas es el tratamiento de elección, si el diagnóstico de hiperparatiroidismo ha sido establecido. El éxito de la cirugía de paratiroides se basa en algunos factores como el conocimiento de las condiciones patológicas, seguridad en la localización de glándula paratiroidea normal y anormal, y experiencia del cirujano reali-

zando una meticulosa disección durante la exploración de las glándulas anormales.

Aunque el método de obtención del diagnóstico inicial y el tipo de tratamiento de estas condiciones son bien definidas y establecidas en la literatura médica, existe una considerable controversia sobre el uso de estudios preoperatorios para localizar tejido paratiroideo anormal previo a una exploración primaria del cuello<sup>2</sup>. Dado que el grado de éxito de la exploración quirúrgica primaria del cuello en pacientes que presentan hiperparatiroidismo primario ha sido publicado puede exceder del 90% en manos experimentadas, algunos autores han cuestionado el papel de los estudios de localización preoperatoria en estos casos<sup>3,4,5</sup>.

La generalidad de los autores está de acuerdo en que los estudios de localización deben ser usados antes de la paratiroidectomía en pacientes que han sido sometidos a una cirugía tiroidea extensa en el pasado o que padecen una segunda paratiroidectomía por recurrencia o persistencia del hiperparatiroidismo<sup>6,7,8</sup>. Sin embargo, la mayoría de los cirujanos, de acuerdo con Kaplan<sup>9</sup> sugieren que no es necesario realizar estudios de localización cuando se opera a un paciente sin historia de cirugía previa. Este argumento se basa en el hecho de que los procedimientos comunes de localización presentan un 75-80% de seguridad cuando son realizados por especialistas experimentados y modernos equipos de imagen<sup>10,11</sup>. Si un cirujano experto es ca-

paz de curar más del 90%, ¿por qué realizar un estudio preoperatorio de localización?

Si bien esta cuestión es legítima, existen algunas indicaciones para realizar estudios de localización previos a una exploración primaria del cuello. Shaha y sus colaboradores<sup>12</sup>, han publicado estas indicaciones, las cuales pueden dividirse en tres categorías que incluyen pacientes con problemas diagnósticos (diagnóstico urgente de crisis hipercalcémicas, hipercalcemia asintomática o enfermedades asociadas), dificultades técnicas previas (pacientes con cirugía previa de cuello o tiroides, individuos con cuello corto u obesos, pacientes con problemas de columna cervical, pacientes con lesión tiroidea palpable), y pacientes con factores de alto riesgo (pacientes con problemas cardíacos en los cuales la exploración unilateral es crucial o en los que la cirugía debe ser realizada bajo anestesia local) se ha visto que un procedimiento de localización preoperatoria puede también ayudar a acortar el tiempo de operación y el tiempo de anestesia al dirigir al cirujano directamente al lugar de la lesión. De otro lado, la razón principal del fracaso en la exploración inicial del cirujano, suele ser su inexperiencia para identificar la lesión paratiroidea (adenomas múltiples, hiperplasia paratiroidea difusa, adenomas de glándulas supernumerarias, adenomas de localización ectópica fuera del campo operatorio accesible).

Un estudio de localización preoperatoria ayudará al cirujano a encontrar paratiroides anormales consiguiendo disminuir el número de exploraciones repetidas, especialmente en casos de glándulas ectópicas. Ha sido publicado que más del 80% de pacientes con exploraciones repetidas en el cuello han resultado tener adenoma mixto, frecuentemente en una localización ectópica, lo cual hace aún más necesaria la utilización de un procedimiento de localización previo a la cirugía seguro y barato<sup>13</sup>.

Se han realizado considerables esfuerzos para desarrollar métodos de diagnóstico por imagen para localizar glándulas paratiroides anormales.

Muchas técnicas con variados grados de fiabilidad han sido valoradas para la localización preoperatoria de adenoma de paratiroides en pacientes con sospecha bioquímica de hiperparatiroidismo. Éstas incluyen termografía, mediastinoscopia, tomografía axial computarizada (TAC), arteriografía, venografía selectiva, ultrasonido, y, más recientemente, resonancia magnética, ultrasonografía de alta resolución y Tomografía por Emisión de Positrones (PET)<sup>14,15,16</sup>. La introducción de procedimientos de medicina nuclear fue inicialmente basada en el concepto del uso de marcadores metabólicos dirigidos a tejidos específicos tales como la vitamina B-12 marcada con <sup>57</sup>Co o la <sup>75</sup>Se-metionina. En 1983 se introdujo el <sup>201</sup>Tl-cloruro como un agente para visualizar glándulas paratiroides<sup>17</sup>. Pocos años más tarde comenzó la utilización del <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato para realizar gammagrafía de la

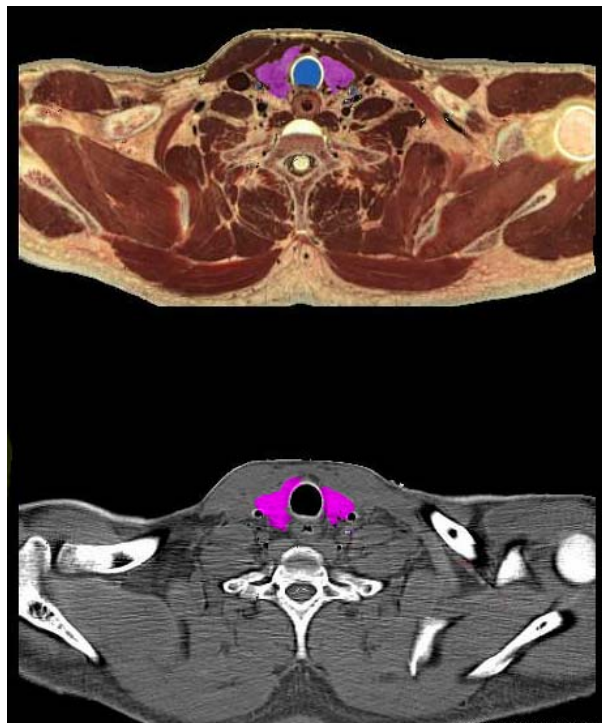
glándula tiroidea normal y sustraer esta imagen a las imágenes de talio. Desde entonces, muchos trabajos han demostrado el valor clínico de la imagen con isótopos radiactivos realizando estudios de doble radionúclido en la localización preoperatoria de tejido paratiroideo anormal previo a una primera o segunda exploración del cuello. Aunque este tipo de gammagrafía con doble radionúclido muestra resultados satisfactorios y buena seguridad diagnóstica, este procedimiento presenta algunas desventajas, sobre todo debidas a las características físicas del talio. El  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi fue introducido como un radiofármaco para obtener imágenes de perfusión miocárdica con fuerza suficiente para reemplazar al talio<sup>18</sup>. Además de las aplicaciones en cardiología nuclear, el  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ha sido utilizado en diferentes enfermedades oncológicas y enfermedades tiroideas. Más recientemente, el  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín<sup>19</sup>, otro radiofármaco del  $^{99m}\text{Tc}$  para imagen de perfusión miocárdica se ha usado para imagen de paratiroides.

## GLÁNDULAS PARATIROIDEAS



### ANATOMÍA

Las glándulas paratiroides se sitúan en contacto con el tiroides (**Figura 1**). Las glándulas inferiores proceden embriológicamente de la tercera bolsa branquial y pueden ser encontradas a lo largo del camino de migración de dicha bolsa, de tal manera que las glándulas paratiroides inferiores tienden a situarse en una posición menos constante que las glándulas superiores.



**Figura 1:** Situación anatómica y en el TAC de tiroides y paratiroides (en color rosa)

Miden generalmente 4-6 mm de longitud, 2-4 mm de anchura, y 1 o 2 mm de espesor. El peso medio de la glándula es de 32 mg con un peso máximo de 59 mg. El 85% de la población tiene cuatro glándulas paratiroides, el 13% de individuos tienen más de cuatro glándulas y el 2% tienen únicamente tres.

### HISTOLOGÍA

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

- **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 más 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  $\mu\text{m}$  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.

### FISIOPATOLOGÍA

Los trastornos de las glándulas paratiroides son normalmente clasificados por el grado de producción de la hormona que generan: hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo. Este último se divide a su vez en primario, secundario y terciario. El hiperparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por un exceso de secreción de PTH. Se diagnostica por la presencia de niveles elevados en suero de PTH, hipercalcemia, hipofosfatemia, y excreción urinaria excesiva de calcio. Las causas de elevación de PTH se deben a adenomas, hiperplasia, o carcinoma. El hiperparatiroidismo es una enfermedad relativamente común que afecta a 1 de cada 500 mujeres y 1 de cada 2000 hombres, alrededor de los 40 años de edad. Es la causa más común de hipercalcemia en pacientes no hospitalizados. El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por una hipersecreción compensatoria inducida por una resistencia a la PTH del órgano diana. La causa más importante de hiperparatiroidismo secundario es la insuficiencia renal crónica que produce hipocalcemia crónica y hipofosfatemia. El hiperparatiroidismo terciario se debe

al desarrollo de hiperfunción paratiroidea autónoma en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

La mayoría (80-85%) de los casos de hiperparatiroidismo primario es el resultado de un adenoma simple, existiendo 2-3% de casos con doble adenoma. Carcinomas se encuentran en 2-3% de individuos, mientras que 10-15% de pacientes presentan hiperplasia primaria de paratiroides. 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 y afecta indistintamente a hombres y mujeres. Los adenomas varían en gran medida en tamaño con una media de 0.5-5.0 g. A veces pueden tener un mayor tamaño 10-100 g. Aunque 80-85% de adenomas de paratiroides son adyacentes a la glándula tiroides en su normal localización (la mayoría de las veces localizado en las glándulas paratiroideas inferiores por razones desconocidas), alrededor del 15% son ectópicos y pueden ser encontrados en lugares como el timo, pericardio, o próximos al esófago. Más raramente un adenoma puede ser encontrado en el tercio superior del cuello, anterior a la bifurcación carotídea, y en 3-5% de casos pueden ser intratiroides.

### HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

La función de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino a través de la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  para elevar las concentraciones de calcio en el suero; a su vez, la producción de PTH está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, como la que podrían inducir las dietas pobres en calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Ésta a su vez:

1. Aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso a la sangre.
2. Disminuye la eliminación renal del calcio, con lo que vuelve al LEC mayor proporción del calcio filtrado en el glomérulo.
3. Aumenta la eficacia de la absorción intestinal del calcio.

No se conoce la importancia relativa que la estimulación del transporte óseo, renal e intestinal del calcio tiene sobre la homeostasis instantánea del calcio, pero es probable que la regulación inmediata de la calcemia

se deba a los efectos de la hormona sobre el hueso y, en menor grado, sobre la eliminación renal del calcio. Por otro lado, probablemente el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de la hormona sobre los niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y, por tanto, sobre la eficacia de la absorción intestinal. Cada día se intercambian hasta 12 mmol (500 mg) de calcio entre el LEC y el hueso (una gran cantidad en relación con la reserva de calcio en el LEC), y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio. La función homeostática de la hormona permite mantener la calcemia a costa de la destrucción del hueso. La acción de la PTH sobre el riñón, donde aumenta la reabsorción del calcio filtrado, también puede contribuir a la regulación rápida de la concentración del calcio en sangre.

La PTH tiene muchas acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Después de administrar PTH aumenta la liberación de calcio y su paso a la sangre; el tiempo necesario para observar este cambio varía según la dosis de hormona administrada y la situación metabólica global (influida a su vez por la edad, la dieta, etcétera). Habitualmente se necesitan 30 a 60 minutos para detectar un aumento significativo de la calcemia, pero utilizando radioisótopos pueden verse cambios en la dirección del calcio óseo en cuestión de minutos. Cuando este fenómeno se estudia con detenimiento, hay incluso una salida rápida del calcio sanguíneo hacia el hueso, al interior de las células óseas, el cual precede a la liberación de calcio por el hueso. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células

óseas, sobre todo el de los osteoclastos, y se acelera el remodelamiento óseo; estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH. Una exposición continua, durante días, a niveles elevados de PTH (como en el hiperparatiroidismo o en los goteos prolongados administrados a animales) produce resorción ósea mediada por los osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH a animales durante días estimula la formación de hueso más que su destrucción. Los estudios realizados en seres humanos confirman que la administración intermitente prolongada de la hormona tiene efectos anabólicos sobre el esqueleto más que un simple aumento del recambio óseo. Esta acción anabólica de la PTH sobre el esqueleto se está evaluando en ensayos clínicos. Se supone que los osteoblastos son esenciales para que la PTH ejerza este efecto formador de hueso y que los osteoclastos actúan destruyendo el hueso. Los osteoblastos, que tienen receptores de la PTH, estimulan indirectamente a los osteoclastos. Los osteoclastos carecen de receptores para la PTH.

Se cree que la acción de la PTH sobre los osteoclastos es indirecta, a través de las citocinas liberadas por los osteoblastos para activar los osteoclastos; en estudios experimentales de resorción ósea *in vitro*, deben existir osteoblastos junto con osteoclastos para que la PTH active los osteoclastos y se produzca resorción ósea. La naturaleza de las citocinas que estimulan a los osteoclastos es un tema importante. Aunque la IGF-1, la interleucina-6,



el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos y, posiblemente, otros agentes son candidatos, no se han determinado aún los mensajeros definitivos.

### ***Estructura bioquímica de la PTH***

Se conoce la secuencia completa de los aminoácidos de la PTH de las terneras, cerdos, ratas y seres humanos. Los péptidos constan de una sola cadena formada por 84 aminoácidos. Estas moléculas carecen de cisteína o cistina; las secuencias de las cuatro variedades de la hormona son parecidas. La secuencia de la PTH del pollo se ha deducido partiendo de la secuencia de los nucleótidos del ADNc clonal. Esta molécula es distinta de la hormona de los mamíferos. En medio de la molécula existe una gran deleción de la secuencia y cerca del carboxilo terminal hay una porción añadida de mayor tamaño. Con ello se forma una cadena que tiene 88 en vez de 84 aminoácidos. Sin embargo, está muy bien conservada la porción que termina en el grupo amino y que es indispensable para que la molécula ejerza sus efectos biológicos.

Se conocen algunas exigencias estructurales para que la hormona se una a sus receptores y despliegue por tanto su acción biológica. Los fragmentos de síntesis que llevan la secuencia de aminoácidos aminoterminales

1-34 (o incluso secuencias más cortas, siendo la 2-26 la mínima que conserva actividad) ejercen los conocidos efectos biológicos de la hormona sobre el transporte de minerales en el riñón y el hueso y, al estimular la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , favorecen la absorción del calcio en el intestino. Se está estudiando la función biológica de la región del carboxilo terminal de la PTH; puede que exista un receptor separado en esta región de la molécula.

Los fragmentos que carecen del grupo amino terminal se unen al receptor de la PTH pero pierden su capacidad de estimular respuestas biológicas. El péptido formado por las secuencias 7-34 es un inhibidor competitivo de la unión de la hormona activa a los receptores *in vitro*, pero es un inhibidor débil *in vivo*.

**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La incidencia del hiperparatiroidismo primario ha ido en aumento desde la introducción del análisis rutinario de calcio plasmático, variando la incidencia de enfermedad según autores entre 1/700 y 1/1000 personas. Así mismo el hiperparatiroidismo primario es más frecuente en mujeres que en hombres y su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico con un éxito en manos expertas próximo al 95%. El fallo quirúrgico está asociado fundamentalmente a la existencia de tejido paratiroideo ectópico hiperfuncional siendo otras causas: glándulas supernumerarias, tumores de pequeño tamaño o errores en la exploración quirúrgica. Es con la idea de evitar estos errores por lo que nació el concepto de localizar preoperatoriamente las glándulas afectadas siendo las técnicas más utilizadas la ecografía, el TAC y la RNM. Sin embargo la mayoría de estas técnicas no han demostrado poseer la precisión diagnóstica adecuada en la clínica diaria.

## JUSTIFICACIÓN

El  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi que era utilizado como un marcador cardiaco, se comprobó en 1989 que era también captado por las glándulas paratiroides patológicas. El sestamibi es un catión lipofílico monovalente que difunde de forma pasiva a través de la membrana celular y se acumula en las mitocondrias siguiendo su potencial de membrana negativo. En cualquier caso, el mecanismo exacto de la captación selectiva en tejido paratiroideo anormal no es bien conocido. La mayor perfusión sanguínea y el aumento de las mitocondrias en células hiperfuncionales pueden ser la razón de la mayor captación de MIBI en estos casos.

La utilización de la exploración de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi se ha ido incrementando hasta llegar a convertirse hoy día en la técnica de elección para la localización preoperatoria del hiperparatiroidismo primario. Existen numerosos trabajos en la literatura sobre el uso de diferentes técnicas de imagen con radionúclidos en este campo existiendo revisiones de gran rigor científico que demuestran de forma definitiva la superioridad del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI sobre el resto de métodos radioisotópicos<sup>20</sup>.

Dado que, como ha quedado dicho, la causa fundamental del fallo quirúrgico es la existencia de tejido paratiroideo hiperfuncionante ectópico<sup>21</sup>, hemos hecho hincapié en buscar este tipo de pacientes.

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es establecer, a la vista de la evidencia científica disponible y siguiendo criterios de la medicina basada en la evidencia (MBE), la contribución relativa de la gammagrafía de paratiroides secuencial con <sup>99m</sup>Tc-MIBI en el manejo de pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo y todo ello compararlo con nuestra experiencia y resultados con esta técnica y en dicha enfermedad.

La cuestión que se pretende responder es si esta tecnología es capaz de proporcionar una mejor información diagnóstica que otras técnicas disponibles similares o distintas, si ello tiene repercusión en el manejo terapéutico del enfermo y, finalmente, si su uso puede aportar mayores beneficios para los pacientes.

Para ello nos hemos fijado tres objetivos:

#### **1.- Análisis de la experiencia y resultados en nuestros pacientes**

(NP): Se ha realizado una revisión en 126 pacientes con diagnóstico de sospecha de hiperparatiroidismo primario a los que se realizó estudio de paratiroides secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en nuestro Hospital en los últimos 5 años (1996-2000).

#### **2.- Análisis de una revisión sistemática (RS) de la literatura científica**

de los últimos cinco años conforme a una metodología explícita siguiendo criterios de la MBE.

**3.- Análisis estadístico comparativo de los resultados en nuestros pacientes (NP) y los de la revisión sistemática (RS) .**

De los objetivos propuestos se elaboraron finalmente las conclusiones del presente trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODO



# MATERIAL Y MÉTODO EN NUESTROS PACIENTES

### ***Pacientes***

Se han seleccionado un total de 126 pacientes estudiados en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Madrid que cumplen con los criterios de diagnóstico de sospecha de hiperparatiroidismo en el periodo 1996-2000.

### ***Método de estudio***

#### **Datos analíticos de laboratorio**

En todos los pacientes se determinó:

Niveles de calcio plasmático (Ca) y urinario (CaO): obtenidos por métodos estándar y realizados en el Servicio de Laboratorio Central del Hospital Clínico San Carlos

Niveles de paratohormona (PTH): obtenidos por radio-inmunoanálisis (RIA) y realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del mismo hospital.

### **Gammagrafía**

#### **Equipamiento**

El equipamiento para la realización de los estudios gammagráficos ha sido el siguiente:

Gammacámara de tipo Anger, marca SOPHA, con doble cabezal y equipada con colimador de alta resolución.

Ordenador con microprocesador Power-PC, sistema operativo AIX (UNIX) y software especial para el tratamiento de imágenes.

#### **Radiofármaco**

##### $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI

El  $^{99m}\text{Tc}$ , en forma de pertecnetato, se obtiene a partir de un proceso de elución a través de un radionúclido de origen ( $^{99}\text{Mo}$ ). Presenta un  $T_{1/2}$  de 6 horas y una energía de 140 Kev.

El SESTAMIBI es suministrado en un vial conteniendo 1mg de 2-metoxi-isobutil-isonitrilo y citrato sódico como excipiente.

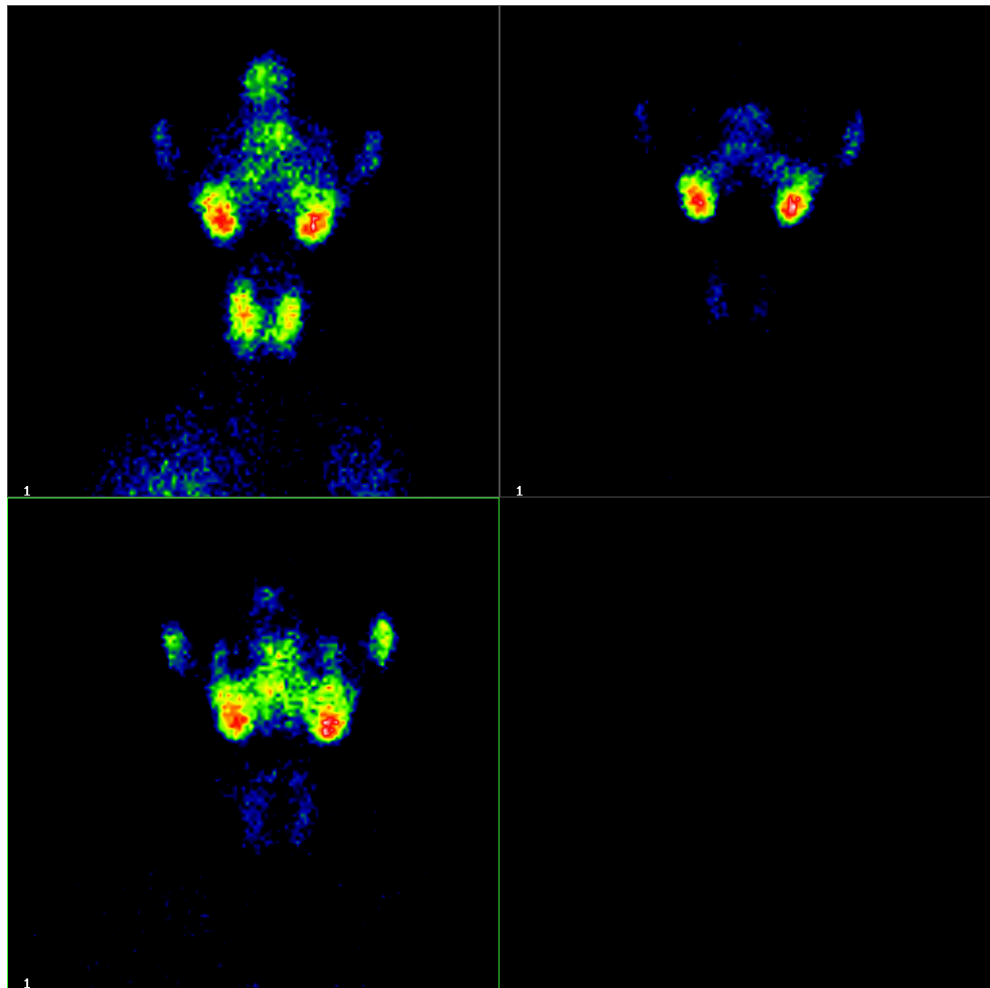
El radiofármaco final ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) es suministrado en jeringas estériles individualizadas con una actividad de 740 MBq (20 mCi).

#### **Técnica de realización**

A los 10 minutos de la administración intravenosa del radiofármaco y sin preparación previa, es posicionado el paciente en decúbito supino con el cuello en hiperextensión dentro del campo de detección de los cabezales de la gammacámara comenzando a adquirirse una imagen estática en matriz de 128 X 128 y colimador de alta resolución, durante 360 segundos. Toda la zona del cuello y tercio superior del tórax entra en el campo de adquisición<sup>22</sup>.

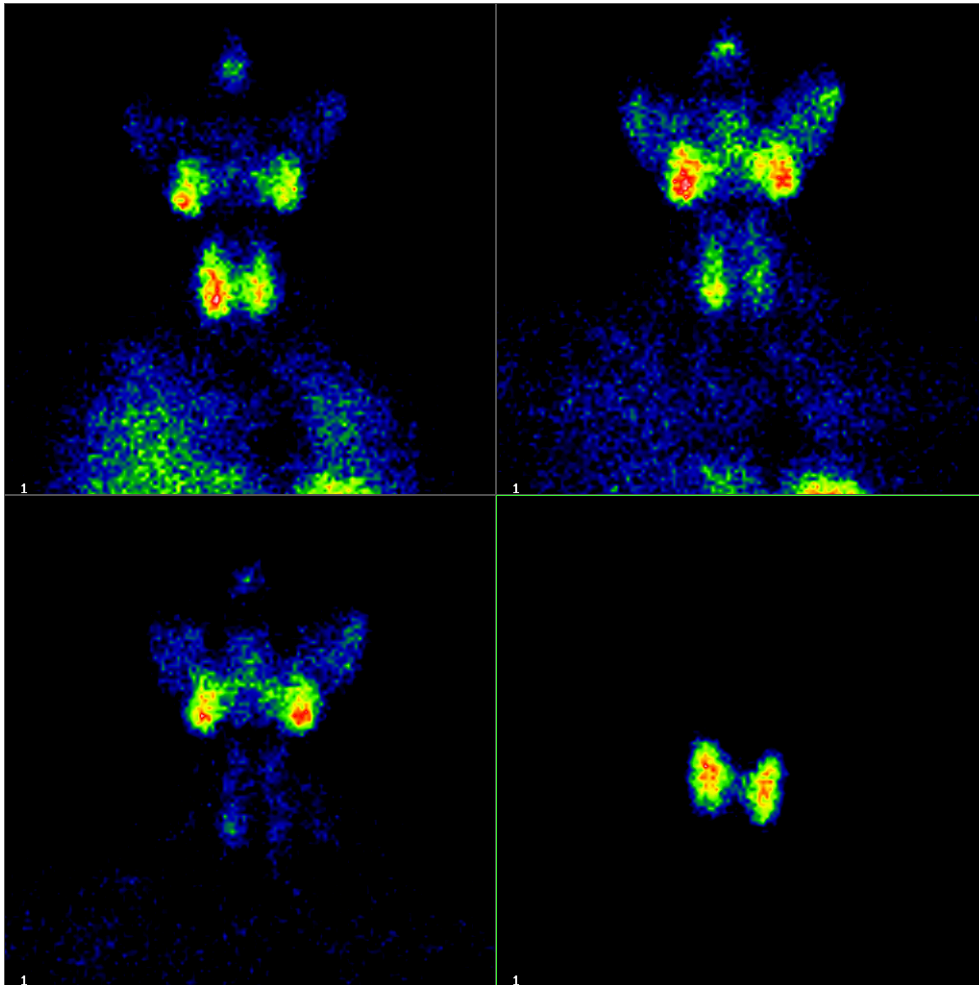
Al cabo de 1 hora de la administración del radiofármaco se realiza una segunda imagen con las mismas características de adquisición que la primera.

Por último, a las 2 horas se repite una tercera imagen con iguales condiciones a las anteriores (**Figura 2**).



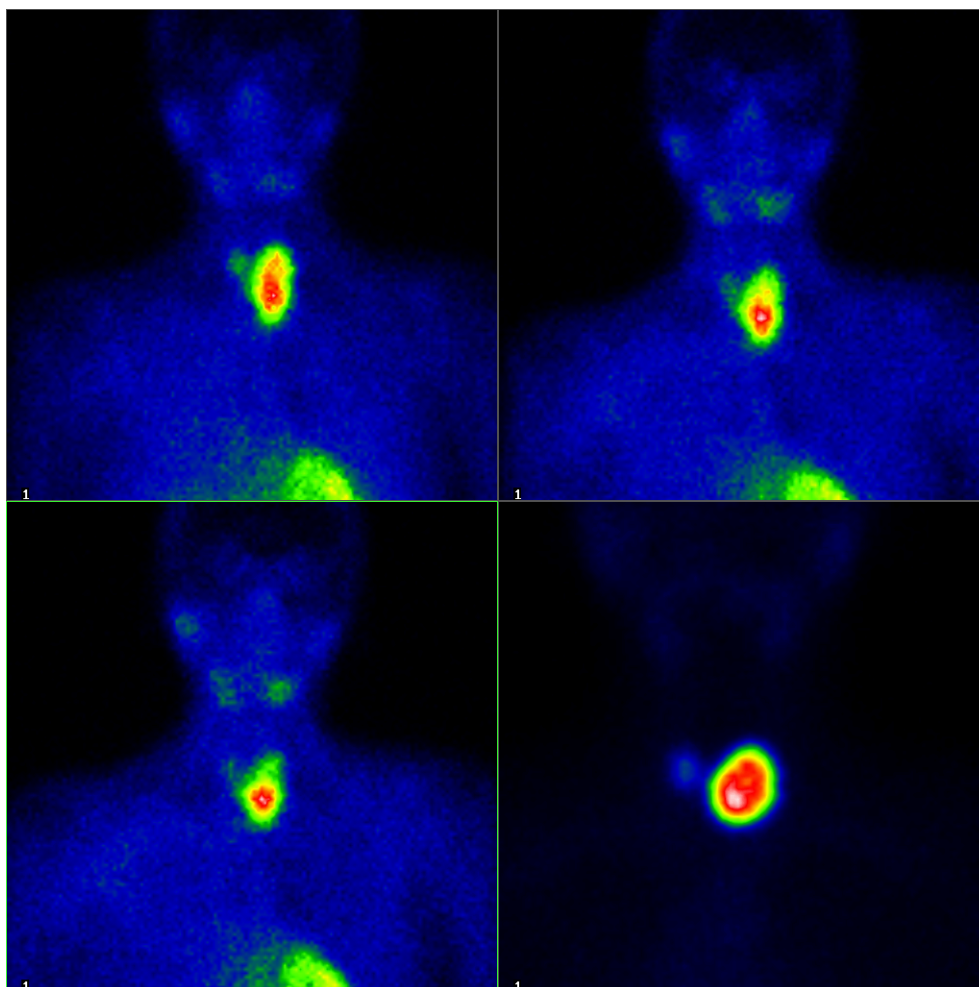
**Figura 2:** Estudio secuencial de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Imagen de tiroides normal que se va “lavando” hasta las 2 horas de exploración

Tras la realización de este estudio, en los pacientes en los que quedan dudas de interpretación sobre lesión paratiroidea o tiroidea, se realiza a las 72 horas una gammagrafía convencional de tiroides con  $^{99m}\text{Tc}$  (**Figura 3**).



**Figura 3:** Imagen secuencial de paratiroides a los 10 min, 1 y 2 horas con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. En el último cuadrante, imagen convencional de tiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ . Estudio normal

Los adenomas de tiroides pueden presentar un patrón gammagráfico con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI similar a los de paratiroides. Al realizar la gammagrafía convencional con  $^{99m}\text{Tc}$  sólo aparecerá depósito positivo si la lesión fuera tiroidea (**Figura 4**).



**Figura 4: Imagen sospechosa de adenoma de paratiroides en la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. En la gammagrafía convencional con  $^{99m}\text{Tc}$  (en el último cuadrante) se comprueba cómo dicha lesión corresponde al tiroides**

Toda la información recogida es almacenada en el ordenador en soporte magnético para posteriormente elaborar las imágenes definitivas siendo el formato de salida en placa radiográfica.

#### **Criterios de interpretación de la gammagrafía de paratiroides**

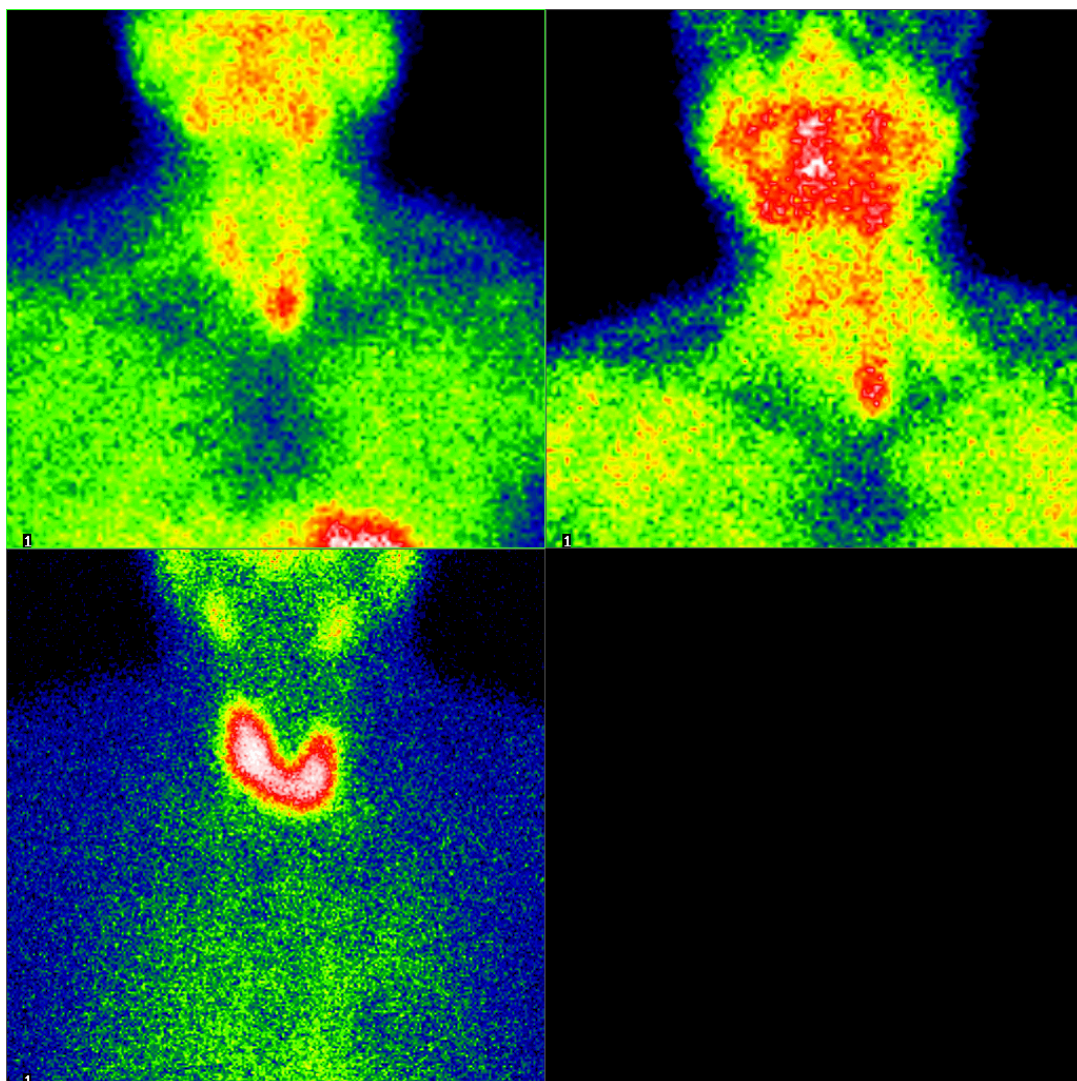
En cada uno de los estudios se procedió a valorar visualmente la ca-

lidad de las imágenes, la intensidad de captación del radiofármaco, la morfología de la glándula tiroidea y la falta de movimiento por parte del paciente ya que dicho movimiento es el mayor factor de artefacto en las imágenes. Posteriormente se pasó a estudiar la región tiroidea, peritiroidea, cervical y mediastínica para clasificar los estudios como positivos o negativos.

El estudio normal mostrará una captación homogénea del radiofármaco por parte del tiroides en la fase precoz y ausencia de actividad residual en cuello y mediastino en las imágenes tardías de 2 horas.

Se consideró un estudio positivo de enfermedad de paratiroides en los siguientes casos:

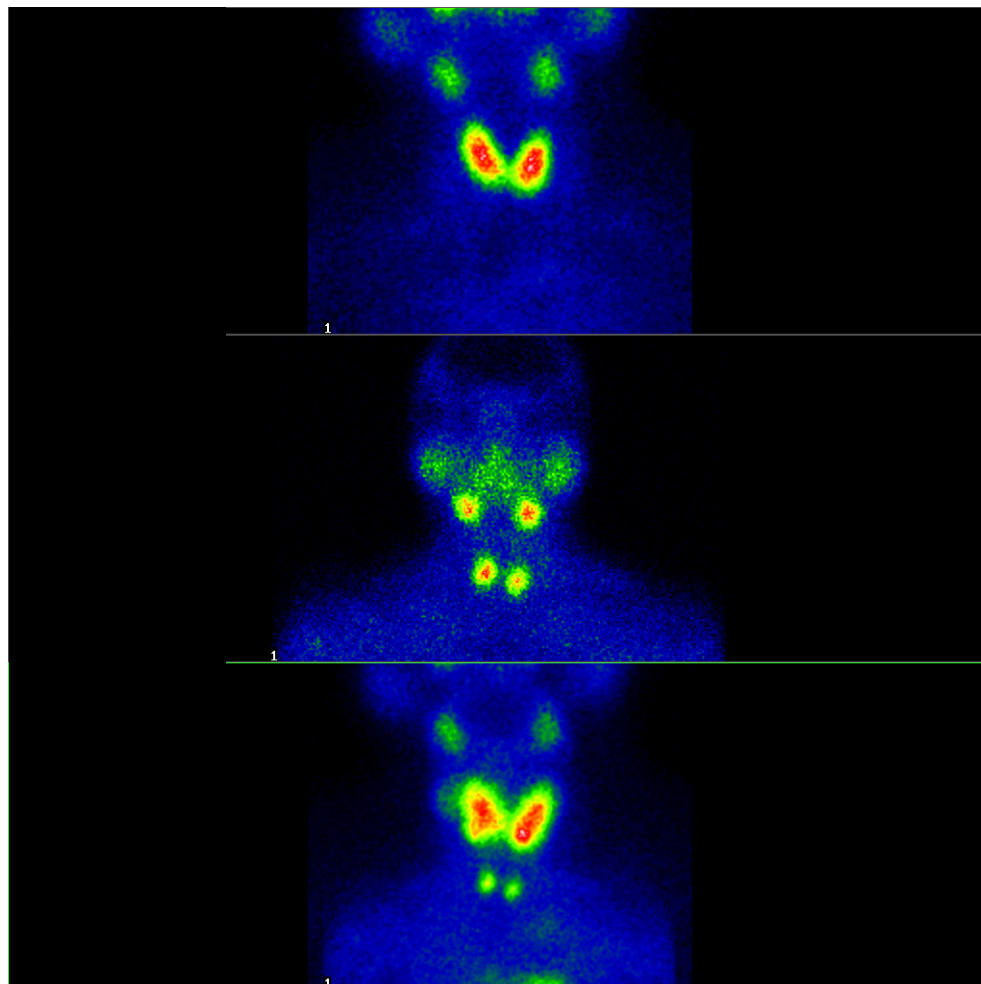
- Cuando se visualizó una zona de captación focal del trazador en cuello (**Figura 5**).
- Cuando se visualizaron varias áreas de captación focal del trazador en el cuello o zona perirregional en las fases precoz y tardía (**Figura 6**).



**Figura 5:** Imágenes secuenciales de 1 y 2 horas con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mostrando una zona positiva para adenoma de localización inferior izquierda. La imagen convencional con  $^{99m}\text{Tc}$  presenta características normales

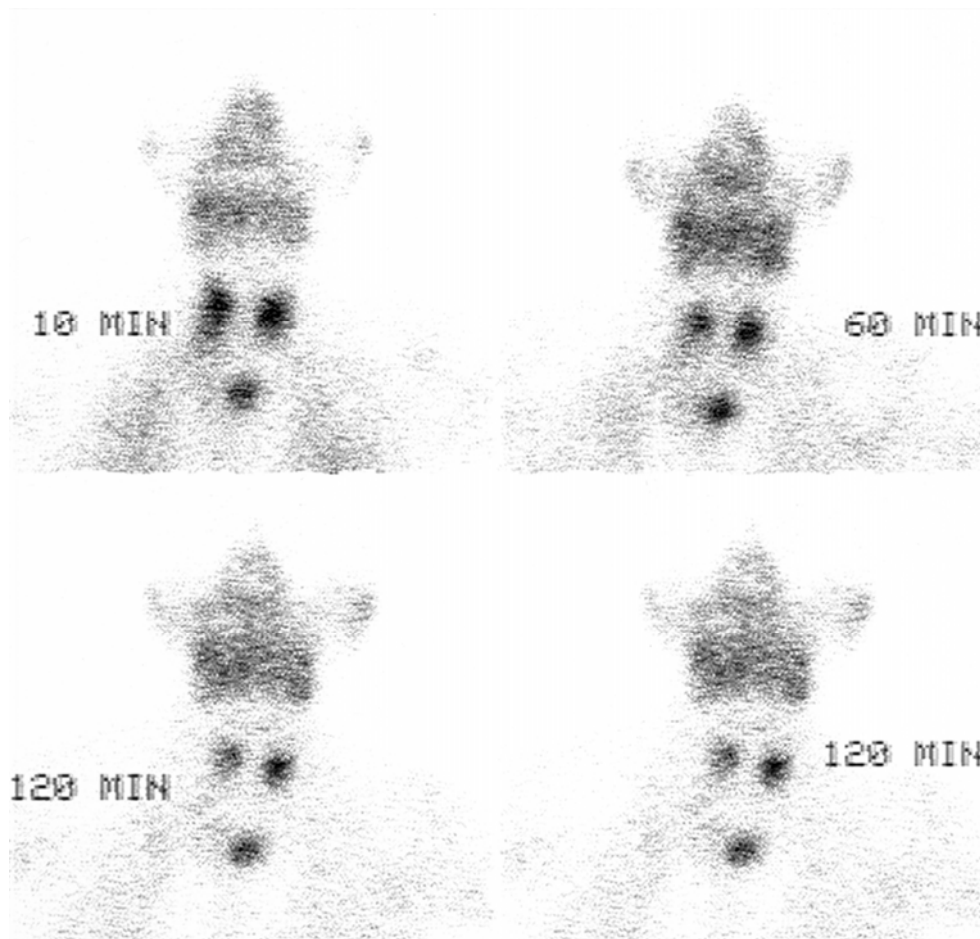
- Cuando se visualizaron una o varias zonas de depósito del material radiactivo más alejada de las posiciones descritas anteriormente, se consideró como localización ectópica (**Figura 7 y Figura 8**).





**Figura 6: Imagen superior: gammagrafía de tiroides con  $^{99m}\text{Tc}$  normal. Imagen del centro: Gammagrafía de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mostrando dos zonas en la exploración de 2 horas que parecen situarse en región tiroidea inferior. Imagen inferior: gammagrafía de sustracción mostrando como los depósitos de MIBI están claramente situados por debajo del tiroides**

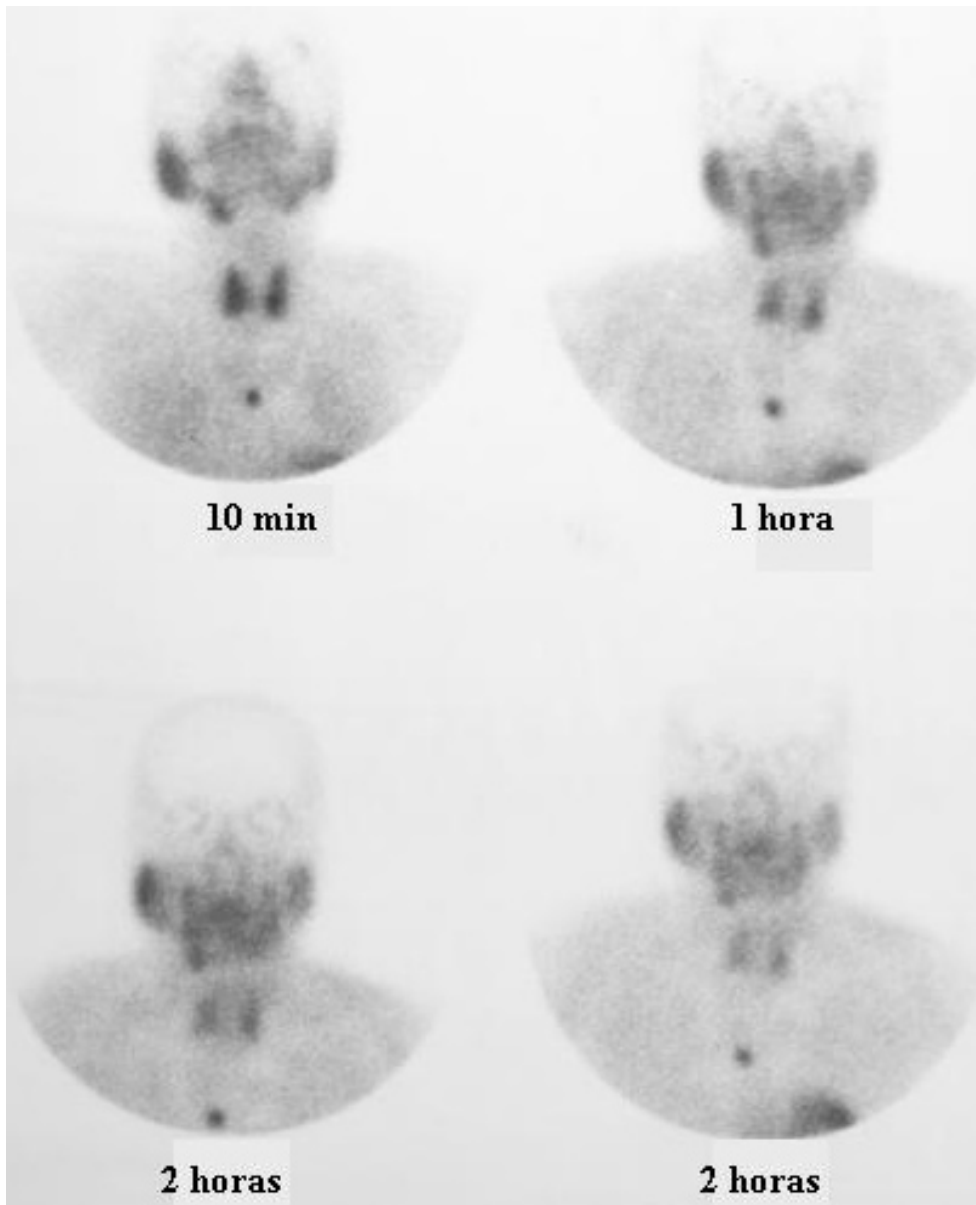
La interpretación de las imágenes se realizó por al menos 2 médicos nucleares experimentados, de forma independiente, desconocedores de cualquier dato del paciente.



**Figura 7: Imagen de paratiroides con <sup>99m</sup>Tc-MIBI en la que se observa la existencia de una paratiroides ectópica de localización retroesternal, en línea media**

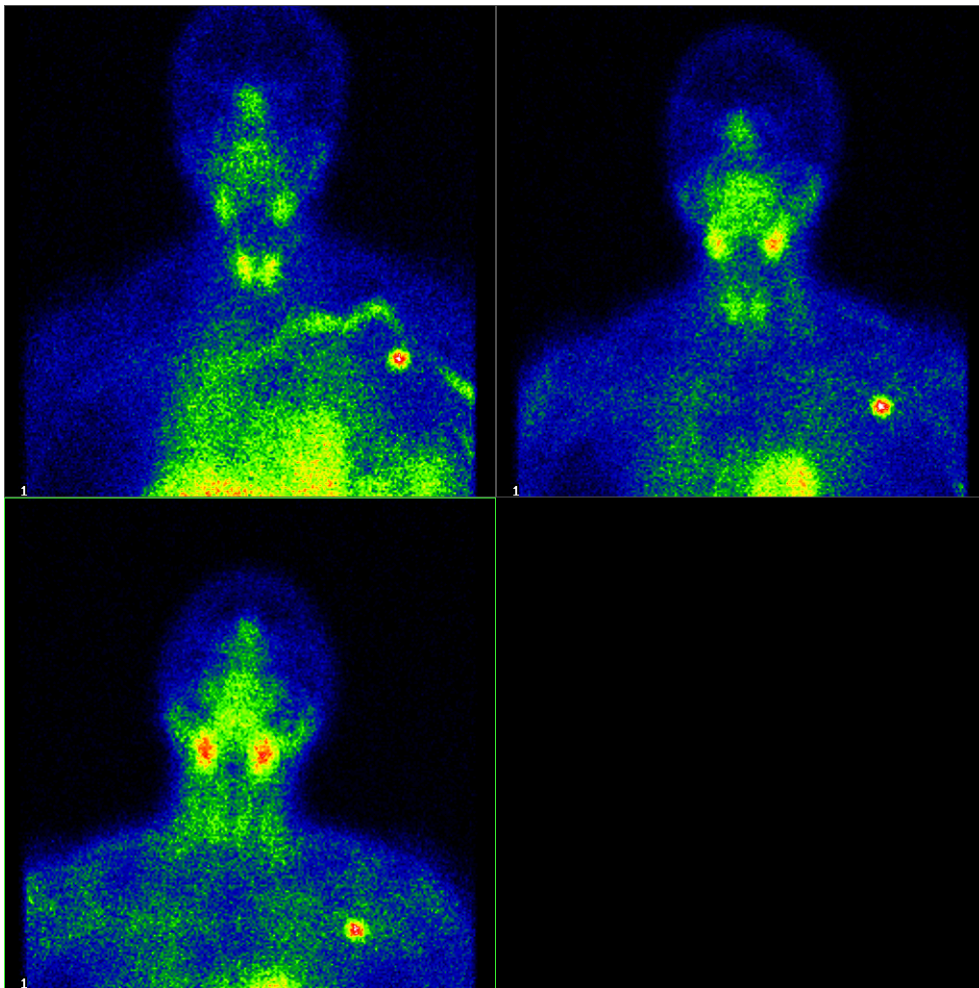
Las fuentes de error en la gammagrafía son debidas a movimiento del paciente, problemas en el registro de la imagen, adenomas o hiperplasias de un tamaño menor 0,5 cm de diámetro, adenomas ectópicos (más difíciles de detectar por lo que debe realizarse imagen de mediastino y proximidad del corazón), la coexistencia de lesiones de tiroides (fundamentalmente ade-

nomas y carcinomas) y a la existencia de carcinoma de paratiroides que presenta la misma imagen que el adenoma.



**Figura 8: Imagen de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en la que se observa la existencia de una paratiroides ectópica de localización mediastínica**

También una mala inyección puede ser causa de depósitos “extraños” ajenos a las paratiroides, dando lugar a acúmulos en ganglios axilares por extravasación y absorción lenta del radiofármaco (**Figura 9**).



**Figura 9:** Aparición de un “ganglio centinela” por una mala inyección del radiofármaco

### **Ecografía (ECO)**

La exploración ecográfica se realizó con el paciente en decúbito su-

pino y el cuello en hiperextensión, con una sonda lineal electrónica de 11 MHz o superior.

### ***Estadística***

Para realizar el análisis comparativo se recogieron dos tipos de variables estadísticas: cuantitativas y cualitativas de dos categorías.

Las variables cualitativas de dos categorías o dicotómicas (ejemplo: si o no) son: resultado del estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, el resultado de la gammagrafía y de la ecografía, así como la existencia o no de un síndrome clínico determinado. A partir de los resultados de las pruebas de imagen, hemos calculado los siguientes parámetros para cada una de ellas: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, todos ellos por sus fórmulas habituales.

Un resultado verdadero positivo (VP) será el que coincida con la localización quirúrgica, ya sea por polos, ya sea por lóbulos. Un falso negativo (FN) ocurrirá cuando en el lugar señalado por el cirujano como patológico, la prueba de imagen no detecte nada. Por el contrario, un falso positivo (FP) sucederá cuando el test indique una localización en la que el cirujano

no ha encontrado nada. Por fin, será un verdadero negativo (VN), si en ese lugar ni la prueba ni el cirujano señalan nada.

Las variables cuantitativas eran: los niveles de PTH, los de calcio plasmático, calcio en orina y el peso de las glándulas paratiroides extirpadas. Hemos estudiado la distribución de estas variables valorando el coeficiente de asimetría (skewness) y el de apuntamiento (kurtosis) de los mismos. Cuando alguno de los citados coeficientes estaba más alejado de 0 que dos veces su error estándar, consideramos que dicha variable no poseía una distribución normal. El resultado fue que ninguno de estos parámetros se ajustaba a una distribución normal en nuestro grupo de enfermos.

Debido a esta circunstancia, en nuestro análisis estadístico usaremos pruebas no paramétricas. Cuando comparemos entre sí variables cuantitativas, usaremos la prueba de la correlación de Spearman. De la misma forma, al comparar entre sí variables cualitativas dicotómicas, como los resultados de las pruebas de imagen, usaremos el test de McNemar y cuando comparemos los resultados anatomopatológicos con los de las pruebas de imagen, utilizaremos el test de concordancia, en el grupo de adenomas. Por fin, al comparar variables cuantitativas con las cualitativas, emplearemos la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En estas pruebas consideraremos un resultado estadísticamente significativo, cuando el grado de significación presente una  $p < 0,05$ .

## MATERIAL Y MÉTODO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

El conocimiento médico crece rápidamente y el gasto sanitario lo hace de modo incesante. La introducción de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas es continua. La población en los países desarrollados no para de envejecer, lo que, junto con un mejor conocimiento de sus derechos, hace que se incremente de modo continuo la demanda de servicios sanitarios. En el año 1948 la OMS elevó la Salud, entendida como un estado de completo bienestar físico, mental y social, a la categoría de derecho humano.

El aprendizaje del modo de acceso a esta información, así como su interpretación y aplicación adecuadas es una tarea ineludible de los médicos.

Por el contrario, los recursos son limitados, por lo que la utilización más eficiente de los recursos disponibles se ha convertido en una obligación ética para todo el mundo sanitario.

Una doctrina novedosa aunque basada en conceptos antiguos, es la denominada Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Surgió en 1992 en la Universidad Canadiense de Mc Master de Ontario, como consecuencia de las reflexiones de un grupo de epidemiólogos e internistas, capitaneados por David Sacket<sup>23</sup>.

David Sacket define la MBE como la “*utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible, a partir de la exploración sistemática de la literatura, para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes*”. Entiende que la experiencia clínica y fisiopatológica, aunque necesarias, pueden ser engañosas. Su práctica significa la integración de la maestría clínica individual con las mejores pruebas o evidencias científicas disponibles.

La MBE acepta solamente los hechos fundados en las pruebas, pruebas derivadas de hechos científicos y del análisis cuantificado de la validez de la metodología. Es una disciplina encaminada a generar conocimiento científico sobre la práctica clínica, a utilizar ese conocimiento en la toma de decisiones clínicas, y a procurar una formación médica continuada basada en los problemas clínicos diarios. La evidencia científica permitiría invalidar los diagnósticos y tratamientos obsoletos y los sustituiría por otros nuevos que fueran más potentes, exactos, eficaces y seguros<sup>24,25,26,27</sup>.

La MBE comprende varias asunciones: enmarcar un problema médico para identificar las informaciones específicas que necesitamos, convir-



tiéndolo en preguntas susceptibles de ser contestadas; a continuación recuperar esa información y evaluarla para asegurar su validez, utilidad y aplicabilidad clínica; finalmente, si creemos en la MBE, necesitamos conocer cómo aplicarla en la atención de NP, y así evaluar nuestro rendimiento.

Así pues, los tres componentes principales de la MBE son: el acceso a la información médica, el estudio de la validez de la información médica y las técnicas de la toma de decisión médica. Ha de integrar la maestría profesional con las mejores evidencias disponibles y con las preferencias de los pacientes.

Durante muchos años ha existido la controversia de si era necesario utilizar técnicas de imagen para localizar glándulas paratiroides patológicas en pacientes con hiperparatiroidismo primario. En 1991 el “National Institute of Health” avanza que la localización preoperatoria de paratiroides patológicas en pacientes no operados del cuello es raramente indicada y no es costo-efectiva. Estos expertos indican que la localización por métodos de imagen de las paratiroides en el preoperatorio no acorta el tiempo de cirugía, no disminuye el costo quirúrgico y no disminuye las complicaciones de la cirugía.

Sin embargo, existen grupos de trabajo que piensan que esto no es así basándose en la evidencia de las numerosas publicaciones que cada año examinan la utilidad de métodos de localización por imagen de las glándulas

paratiroides y su impacto en el acto quirúrgico y beneficio desde el punto de vista coste-efectividad<sup>28,29</sup>.

### ***Revisión sistemática de paratiroides***

La realización de la revisión sistemática (RS) se ha realizado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Madrid que dispone actualmente de acceso a Internet y conexión con la red IRIS lo que nos permite acceder a las bases de datos médicas MEDLINE y SilverPlatter además de permitir búsquedas libres en dicho medio. En la biblioteca de dicho Hospital se ha realizado la búsqueda manual en las revistas relacionadas con el tema. En la Facultad de Medicina y Centro de Proceso de Datos se ha accedido a la literatura y bibliografía no publicada: Tesis Doctorales, Trabajos de Doctorado, etc.

Para llevar a cabo esta labor se han utilizado dos ordenadores Pentium III 500 MGh y un ordenador portátil Pentium II 400 MGh. En los mismos se ha creado una base de datos (ACCESS 2000), se ha realizado la recogida de la información y se ha utilizado el programa BIBLIOSCAPE para ayuda en la revisión y manejo de citas bibliográficas. Se ha efectuado además el análisis estadístico correspondiente (EPINFO y SPSS) y la elaboración de los resultados definitivos de la tesis.

La RS se ha realizado sobre la literatura científica de los últimos 5 años que cumpla los criterios metodológicos de la MBE de acuerdo con los siguientes puntos:

### **Diseño**

Siguiendo las pautas de las Revisiones Sistemáticas, comenzaremos realizando una pregunta concreta, a la que intentaremos responder con una adecuada estrategia de búsqueda. Dividiremos la pregunta en sus componentes o términos simples, y cada uno de ellos será buscado de dos maneras: búsqueda en texto libre y búsqueda controlada. por tesoro. A continuación se realizarán búsquedas combinadas con operadores booleanos, y se aplicarán los diferentes filtros metodológicos.

El método implica:

- Estrategia de búsqueda bibliográfica.
- Criterios de cribado de estudios.
- Criterios de exclusión.
- Calificación de los artículos seleccionados con arreglo al cumplimiento de criterios de MBE para pruebas diagnósticas.

-Asignación de los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thornbury.

-Análisis y síntesis de los resultados relevantes de los artículos seleccionados.

### **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda se ha realizado entre los años 1995 y 2000 en las bases de datos anteriormente citadas.

Las palabras claves de búsqueda para todas ellas han sido las siguientes:

Parathyroid imaging

Parathyroid <sup>99m</sup>Tc

Parathyroid sestaMIBI

Parathyroid MIBI

Parathyroid scintigraphy

Parathyroid ultrasound

Parathyroid MRI

Hyperparathyroidism diagnosis

Se han utilizado como lenguas el inglés, francés y español.

### **Criterios de cribado de estudios**

En primer lugar se descartaron los artículos que en su título y a pesar de las palabras claves de búsqueda, no se ajustaban completamente al tema de esta tesis.

En el resto se realizó la recuperación y cribado de estudios utilizando los resúmenes (abstracts) y aplicando los siguientes criterios:

-Artículos (no resúmenes) en lengua inglesa, francesa y española publicados en revistas de calidad (revisión por pares) que suministren datos primarios.

-Estudios con, al menos, un número de sujetos  $\geq 30$ .

-Estudios que utilicen la gammagrafía de paratiroides con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.

### **Criterios de exclusión**

Siguiendo criterios basados en MBE<sup>30,31</sup>, se excluyeron aquellos artículos que:

-Estaban duplicados o desfasados por estudios subsiguientes (al mismo nivel de jerarquía y con el mismo propósito) de la misma institución.

-Contenían insuficiente información para juzgar sobre:

La comparación entre casos y controles.

El protocolo del procedimiento seguido para obtener las imágenes.

-La exploración gammagráfica se realizó con una técnica diferente o con radiofármacos que no eran <sup>99m</sup>Tc-MIBI ya que existe la suficiente evidencia científica para considerarla como la mejor técnica con radionucleidos para la localización de paratiroides anormales<sup>32</sup>.

-Se detectó un sesgo mayor (de espectro y/o de verificación) en uno o varios de los siguientes puntos:

La selección de sujetos del estudio

Seguimiento de los sujetos del estudio

Medida de la salida

##### Análisis de los datos.

Los **sesgos** deben tenerse muy en cuenta como criterio de inclusión / exclusión de artículos.

El término sesgo se ha definido como cualquier proceso en cualquier estadio de interferencia que tiende a producir resultados o conclusiones que difieren sistemáticamente de la verdad. Puede producirse en el diseño, implementación o análisis del estudio, por lo que los investigadores, sujetos o instrumentos efectúan un incremento espúreo de la magnitud del efecto. No se pueden corregir estadísticamente por lo que la valoración de su efecto es subjetiva. Un sesgo mayor puede invalidar un estudio incluso antes de que el análisis sea realizado. Sin embargo, cuando se detecta un sesgo mayor, hay que tener cuidado antes de rechazar un estudio como inválido puesto que dependiendo de la dirección del sesgo, éste podría fortalecer en vez de debilitar el hallazgo. Los principales sesgos se dan en el método del estudio y análisis de los datos y pueden producirse en la selección de los sujetos del estudio, en el seguimiento de los sujetos del estudio, en la ejecución o medida del predictor, en la medida de la salida y en el análisis de los datos. En los estudios diagnósticos los sesgos más importantes son los de espectro y de verificación<sup>33</sup>.

El factor más importante a la hora de seleccionar los sujetos en los estudios diagnósticos es el que esté representado un apropiado espectro de

sujetos. El sesgo de espectro ocurre si la selección de sujetos origina que se seleccionen pacientes con enfermedad relativamente avanzada frente a individuos muy sanos, ya que en los sujetos con enfermedad muy avanzada son menos probables los falsos negativos, y en los sanos son menos probables los falsos positivos, sobreestimando por tanto la S y E.

En los estudios diagnósticos, es necesario que los resultados de las pruebas de imagen sean evaluados con un *gold standard*, ya que si estos pacientes se caen del estudio, disminuirá el porcentaje de FN y VP, con aumento de la S y disminución de la E. Esto se conoce como sesgo de verificación.

### **Calificación de los artículos seleccionados con arreglo al cumplimiento de criterios de MBE para pruebas diagnósticas**

Los criterios de la MBE para estudios de evaluación de pruebas<sup>34,35,36</sup> se muestran en la **Tabla 1**.

Grupos de comparación claramente identificados, $\geq 1$ libros de la patología objeto de estudio.
Estándar diagnóstico objetivo o un estándar diagnóstico clínico simultáneo con criterios reproducibles y demostrables para cualquier componente interpretado subjetivamente
Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados de la prueba estándar de referencia
Interpretación del estándar diagnóstico sin conocimiento del resultado de la prueba.

**Tabla 1: Criterios de la MBE para evaluación de pruebas**



Adicionalmente se calificaron los artículos seleccionados de acuerdo con su calidad metodológica siguiendo las categorías, criterios y requisitos que se exponen en la **Tabla 2**.

### **Asignación de los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thombury**

Se trata de una escala o sistema jerárquico de clasificación de estudios sobre pruebas de diagnóstico por imagen, con arreglo a la cual se puede asignar un estudio a uno u otro nivel de acuerdo con la perspectiva más o menos localizada, global o trascendente del objeto y contenido del estudio.

<b>Grado</b>	<b>Criterio fundamental</b>	<b>Requisitos</b>
A	<b>Estudios con resultados generalizables a los enfermos y que no presentan defectos metodológicos significativos</b>	<p>≥30 enfermos.            Pacientes escogidos de una muestra clínica representativa cuyos síntomas sean completamente descritos.            Los diagnósticos han de ser definidos por un estándar de referencia apropiado.            Los estudios gammagráficos han de ser de alta calidad técnica y evaluados independientemente del diagnóstico de referencia.</p>
B	<b>Estudios con un espectro más estrecho de generalización, y con pocos defectos metodológicos que están bien descritos (su impacto en los resultados puede ser evaluado)</b>	<p>≥30 enfermos.            Espectro más limitado de pacientes, reflejando típicamente un sesgo de referencia.            Libre de otros defectos metodológicos que promuevan interacción entre los resultados de la prueba y el diagnóstico de la enfermedad.            Estudios prospectivos.</p>

C	<b>Estudios con varios defectos metodológicos</b>	Muestras pequeñas. Información incompleta.
D	<b>Estudios con múltiples defectos metodológicos</b>	No existe un estándar de referencia fiable para el diagnóstico. Dependencia entre los resultados de la prueba estudiada y la determinación del diagnóstico final. No se pudo determinar la fuente de la cohorte de pacientes o estaba obviamente influida por los resultados de la prueba (sesgo de verificación). Opiniones no basadas en los datos.

**Tabla 2: Criterios de selección según la calidad metodológica**

Fryback y Thombury<sup>37,38</sup> entienden que aunque una prueba diagnóstica tiene como finalidad básica e inicial proporcionar las mejores imágenes y los diagnósticos más exactos y precisos posibles, se debería analizar hasta qué punto dicha tecnología permite tratar a los pacientes de modo más eficaz y eficiente. Más aún, se debería conocer la contribución de la prueba diagnóstica a la mejora de la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. A veces, imágenes perfectas obtenidas por medios muy sofisticados pueden contribuir de forma muy limitada a la mejora de los resultados clínicos en los pacientes.

Conforme a este marco conceptual, la escala de Fryback y Thombury establece seis niveles de eficacia diagnóstica, que van desde la eficacia técnica a la eficacia global o social.

De modo esquemático, las características y requisitos de los niveles de la escala de Fryback y Thombury se exponen a continuación:

### **Estudios de Eficacia Técnica (Nivel I)**

Son aquellos referidos a la capacidad de la técnica para proporcionar imágenes fiables y reproducibles, coherentes con la finalidad diagnóstica perseguida. Aunque el propósito explícito sea definir la exactitud diagnóstica, los resultados se presentan de forma que las medidas de la exactitud diagnóstica no puedan ser duplicadas o interpretadas adecuadamente. Por tanto se descartan aquellos artículos que tratan aspectos puramente técnicos de la imagen.

Los requisitos exigidos para asignar un estudio a este nivel son mínimos, y se incluyen en él trabajos como series de casos sin controles, información sobre las características técnicas de las imágenes o de su proceso de obtención y estudios de posibilidad diagnóstica.

### **Estudios de Eficacia en la Exactitud Diagnóstica (Nivel II)**

Son aquellos estudios cuyo propósito es definir la exactitud diagnóstica y proporcionan medidas clínicas útiles (S/E), o bien éstas pueden ser calculadas a partir de los datos suministrados.

Los requisitos para incluir los trabajos en este nivel son más estrictos y deben cumplir, al menos en forma modificada, criterios de MBE, tales como series de casos con controles internos y análisis ciego si la interpretación de la prueba es cualitativa.

Estos estudios pueden determinar el punto de corte óptimo obtenido por los análisis ROC o aplican puntos de corte óptimos previamente obtenidos. No obstante, es obligado ser cautos en la interpretación de parámetros de S y E obtenidos de series de casos con controles internos si la prevalencia de la enfermedad en la serie es alta.

#### **Eficacia para el Juicio Diagnóstico (Nivel III)**

Se trata de estudios cuyo objetivo es estimar la capacidad de la técnica para modificar el pensamiento diagnóstico del clínico. Para merecer esta calificación, los datos suministrados por el trabajo deben analizar la tendencia de la distribución de probabilidades del diagnóstico diferencial, o estimar diferencias subjetivas clínicas en las probabilidades diagnósticas antes y después de la prueba, o calcular el cociente de probabilidad de un resultado positivo y negativo de forma empírica y subjetiva en una serie de casos.

#### **Eficacia Terapéutica (Nivel IV)**

En este nivel se incluyen aquellos estudios en los que se intenta establecer si la prueba diagnóstica modificó el tratamiento, ayudó a planificar el manejo terapéutico de los pacientes o evitó el uso de procedimientos médicos (terapéuticos o diagnósticos).

#### **Eficacia en Resultados para los Enfermos (Nivel V)**

Se incluyen aquí los estudios en los que se analiza la repercusión sobre la salud de los pacientes atribuibles al uso de la prueba diagnóstica, en comparación con los resultados observados en los pacientes en que no se usó.

#### **Eficacia Social (Nivel VI)**

En este nivel se incluyen los estudios que presentan un análisis de coste/efectividad o coste/utilidad desde una perspectiva social.

Se incluyen aquí aquellos trabajos o estudios que demuestran que los costes (desde una perspectiva social) y las consecuencias (eficacia, efectividad o utilidad) se determinaron para la Gammagrafía-<sup>99m</sup>Tc-MIBI y otras tecnologías alternativas.

### ***Ámbito***

Se acudirá a fuentes de Información tanto primarias, como secundarias como terciarias. Para ayudar en la revisión en el manejo de citas bibliográficas hemos utilizado los programas Bibloscape y Reference Manager. Se ha manejado la siguiente bibliografía:

#### **1º. BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS:**

MEDLINE (Búsqueda vía Internet y SilverPlatter). Base de datos de referencias bibliográficas (Index Medicus y Excerpta Medica) donde realizamos búsquedas en índices temáticos mediante los *subject terms*.

Cochrane Library (en CD). Se dedica a realizar revisiones sistemáticas y metanálisis de los temas de mayor relevancia en el momento actual.

## 2º. BÚSQUEDAS MANUALES EN REVISTAS:

Búsqueda manual sistemática (retrospectiva y prospectiva) en diferentes revistas, libros de congresos y Tesis Doctorales relacionadas con este tema.

### *Variables a incluir*

De cada uno de los artículos que han superado todos los criterios de inclusión vamos a obtener las variables reseñadas a continuación, a partir de la Tabla de 2x2 para procedimientos diagnósticos<sup>39</sup> (**Tabla 3**):

		Enfermedad		TOTAL
		si	no	
Prueba diagnóstica positiva	si	a	b	a + b
	no	c	d	c + d
TOTAL		a + c	b + d	a + b + c + d

Tabla 3: Tabla de 2X2 para los cálculos de las variables básicas de la revisión sistemática (RS)

**Sensibilidad (S)  $a / a + c$ :** es la proporción de personas con una enfermedad que tiene resultado positivo en una prueba diagnóstica. La sensibilidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad de que un paciente con la enfermedad sospechada, al ser estudiado, tenga un resultado de prueba anormal o positivo. Hemos de tener en cuenta cuando se interpreta la sensibilidad de una prueba diagnóstica que, a mayor sensibilidad, menores falsos negativos, y a menor sensibilidad, mayor número de falsos negativos. Un falso negativo representa un paciente que se escapa al diagnóstico (la prueba ha dado negativa); así pues, habría que valorar esa consecuencia clínica según las características de cada enfermedad (gravedad, tratamientos, etc.); el ideal sería no tener ningún falso negativo.

**Especificidad (E)  $d / b + d$ :** Es la proporción de personas sin una enfermedad que tienen resultado negativo en una prueba diagnóstica. La especificidad de una prueba diagnóstica representa la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad en estudio tenga un resultado de prueba final normal o negativo. Hemos de tener en cuenta cuando interpretamos la especificidad de una prueba que, a mayor especificidad, menores falsos positivos y a menor especificidad, mayores porcentajes de falsos positivos.

**Verdadero positivo (VP):  $a$**

**Verdadero negativo (VN):  $d$**

**Falso positivo (FP):  $b$**



**Falso negativo (FN): c**

**Exactitud o Concordancia global (Ex)  $a + d / a + b + c + d$ :** La exactitud (accuracy) de una prueba diagnóstica, viene representada por el grado en que los resultados de la misma coinciden con un patrón de referencia claro y objetivo. La fórmula para su cálculo es:

$$\frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

Cuanto más se aproxime a 1 mayor será la exactitud diagnóstica.

**Valor Predictivo Positivo (VPP)  $a / a + b$ :** Es la proporción de personas con un resultado positivo en una prueba diagnóstica que tienen la enfermedad. Se conoce también como la probabilidad post-test de tener la enfermedad.

**Valor Predictivo Negativo (VPN)  $d / c + d$ :** Es la proporción de personas con un resultado negativo en una prueba diagnóstica que no tienen la enfermedad. Se conoce también como la probabilidad post-test de no tener la enfermedad.

**Cociente de Probabilidad (CP) (verosimilitud) (Likelihood ratio):** Podría definirse como la probabilidad de un resultado determinado del test en pacientes con enfermedad / probabilidad del mismo resultado en pacientes sin enfermedad. En casos de tests diagnósticos con sólo dos resultados

posibles (+ y -), como es nuestro caso, sólo hay dos tipos de CP, el positivo (CPP) ( $S / 1 - E$ ) y el negativo (CPN) ( $1 - S / E$ ). Indica cuánto más probable es un resultado determinado de prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad dada comparado con un paciente sin la enfermedad. Sería la probabilidad de un resultado determinado del test en pacientes con enfermedad / probabilidad del mismo resultado en pacientes sin enfermedad. En general, CP superiores a 1 incrementan la probabilidad de que se encuentre presente la enfermedad y cuanto mayor es el CP mayor es este aumento. Al contrario, cocientes de probabilidad inferiores a 1 disminuyen la probabilidad del trastorno objetivo y cuanto menor es el CP, mayor es la disminución de probabilidad y más pequeño es su valor final. Cuando se valoran los CP, las pruebas refuerzan el diagnóstico de sospecha cuando los CPP adquieren valores por encima de 1 y la prueba descarta el diagnóstico cuando los CPN se aproximan a 0.

¿Cuán grande es un cociente de probabilidad grande y cuán pequeño un cociente de probabilidad pequeño? La utilización de los cocientes de probabilidad en la práctica de todos los días conducirá a un significado personal de su interpretación, pero como guía aproximada y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto:

-CP superiores a 10 o inferiores a 0,1 generan cambios amplios y a menudo concluyentes desde una probabilidad pre examen hasta una probabilidad postexamen.

-CP de 5-10 y 0,1-0,2 generan cambios moderados desde la probabilidad pre examen hasta la postexamen.

-CP de 2-5 y 0,5-0,2 generan cambios pequeños (pero en ocasiones importantes) de la probabilidad.

-CP de 1-2 y 0,5-1 alteran la probabilidad en un grado insignificante (y rara vez importante).

Por último, se determinarán todas estas variables para la suma total de los artículos seleccionados obteniendo las conclusiones finales.



Toda esta labor es realizada por al menos dos observadores.

### ***Recogida y análisis de datos***

Para aplicar de una forma cómoda y eficaz los criterios anteriormente expuestos, se ha recurrido al programa CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) (Programa de habilidades en lectura crítica – España). A través de las directrices de dicho programa se adquieren las habilidades suficientes para la “búsqueda eficiente” de la información necesaria para decidir que artículos tienen relevancia, validez y aplicabilidad. Para ayudar a hacer una lectura crítica se plantean tres grupos de preguntas. Las primeras preguntas son de eliminación y sólo si la respuesta es “sí” en todas ellas merece la

pena continuar con los siguientes grupos de preguntas. Este material ha sido desarrollado por el equipo de CASP en Oxford, adaptando la serie Users' Guides to The Medical Literature publicadas en JAMA y traducido por el equipo CASPe.

En nuestro caso utilizamos el modelo: “**10 preguntas para ayudarte a entender un artículo sobre prueba diagnóstica**”, adaptado de Jaeschke<sup>40,41</sup> y cuyo cuestionario se muestra en la siguiente figura (**Figura 10**).

<b>A: ¿Son válidos los resultados del estudio?</b>	
<b><u>Preguntas "de eliminación"</u></b>	
<p><b>1 ¿Existió una comparación "ciega", independiente con un estándar de referencia?</b></p> <p><i>PISTA:</i>   <i>Por ejemplo: biopsia, autopsia, seguimiento a largo plazo</i></p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2 ¿Incluyó la muestra de pacientes un espectro adecuado de pacientes?</b></p> <p><i>PISTA:</i>   <i>casi cualquier prueba distingue entre sanos y gravemente enfermos</i></p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>

<b>¿Merece la pena continuar?</b>	
<b><u>Preguntas detalladas</u></b>	
<p><b>3 ¿Influyeron los resultados de la prueba objeto de evaluación en la realización del estándar de referencia?</b></p> <p><i>PISTA:</i>                  ➤ ¿se hizo el estándar sólo en los "positivos" en la prueba a evaluar?</p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>4 ¿Se describen los métodos con suficiente detalle para permitir su reproducción?</b></p> <p><i>PISTA:</i>                  ➤ Esta descripción debe incluir todos los aspectos de la preparación de pacientes, realización de la prueba y su interpretación</p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<b>B: ¿Cuáles son los resultados?</b>	
<p><b>5 ¿Se presentan los cocientes de probabilidad (<i>likelihood ratios</i>) o los datos para calcularlos?</b></p>	
<p><b>6 ¿Cuán precisos son los resultados?</b></p> <p><i>PISTA:</i>                  ➤ Busca o calcula los intervalos de confianza</p>	
<b>C: ¿Son los resultados aplicables en tu medio?</b>	
<p><b>7 ¿Serán satisfactorios en mi ámbito la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?</b></p> <p><i>PISTA: Considera si</i>                  ➤ los pacientes del estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu Área                  ➤ tu medio parece ser muy diferente al del estudio</p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>

<p><b>8 ¿Son aplicables los resultados a mi paciente?</b></p> <p><i>PISTA: Considera que</i>  ➤ las propiedades de una prueba pueden cambiar por una combinación diferente de grados de gravedad o una distribución diferente de procesos alternativos</p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>9 ¿Modificarán los resultados de la prueba mi tratamiento?</b></p> <p><i>PISTA: Considera</i>  ➤ los "umbrales" de la prueba y el tratamiento (probabilidades por debajo de las que se descarta un diagnóstico)</p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>
<p><b>10 ¿Se beneficiarán los pacientes como consecuencia del resultado de la prueba?</b></p> <p><i>PISTAS: Considera si</i>  ➤ la prueba añade información más allá de la disponible  ➤ esta información conduce a un cambio del tratamiento</p>	<p style="text-align: right;">SI <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">NO <input type="checkbox"/></p>

**Figura 10: Tablas CASPE para analizar artículos de tema diagnóstico**

Existen otras tablas de preguntas CASPe para analizar artículos sobre tratamiento, pronóstico y de revisiones sistemáticas.

Los resultados de los cuestionarios se han recogido en una base de datos informática elaborada con el programa Access-2000 y los resultados estadísticos se han obtenido con el programa SPSS V9.0.

### ***Dificultades y limitaciones del estudio***

En una revisión sistemática, las diferencias en la validez de los estudios explican la variabilidad de los resultados, siendo los estudios más rigurosos los que tienen unos resultados más próximos a los valores reales. Es importante evaluar críticamente todos los estudios incluidos en la revisión, aunque no haya diferencias ni en la validez ni en los resultados, ya que podría darse la circunstancia de que los resultados fueran consistentes en todos los estudios evaluados, pero que los estudios fueran imperfectos, por lo que las conclusiones de la revisión no serían sólidas.

Como en toda revisión sistemática hemos prestado especial atención a los sesgos potenciales que se puedan introducir en la misma y que hemos intentado evitar, tales como el sesgo de selección, uno de los más importantes, de realización, de desgaste y de detección, que se refiere a las diferencias sistemáticas en la evaluación de resultados.

**RESULTADOS**



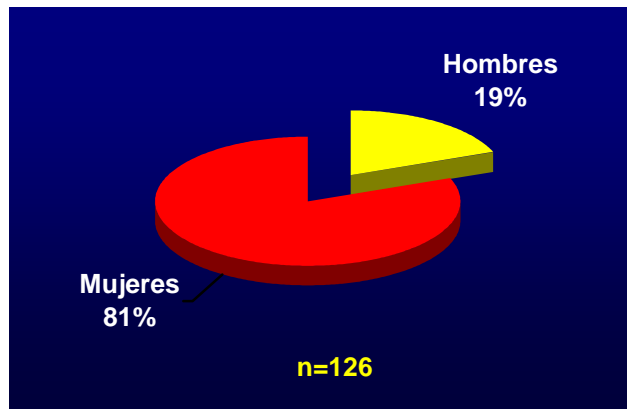
## RESULTADOS EN NUESTROS PACIENTES

Para la elaboración de los resultados generales se elaboró una base de datos en Access-2000 en la que se introdujeron todos los parámetros de los pacientes estudiados. Los resultados descritos a continuación han sido elaborados a través de análisis estadístico realizado con el programa SPSS V9.0 aplicando lo anteriormente expuesto.

Se han utilizado además otros valores estadísticos como son: media, DE, CP+ y CP-. Las características de todas estas variables se describen en el apartado de la revisión sistemática de esta tesis.

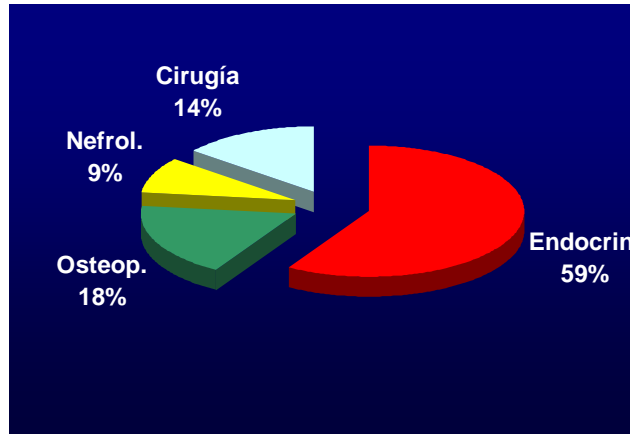
### **Análisis de los resultados generales**

Se han estudiado de forma retrospectiva 126 pacientes con clínica y/o analítica sugerente de hiperparatiroidismo. De ellos 24 eran hombres (19%) y 102 mujeres (81%) de edades comprendidas entre los 21 y 78 años (**Figura 11**). Los hombres se encontraban en edades entre 35 y 78 años y las mujeres entre 21 y 71 años. La media de edad global fue para hombres de  $60 \pm 15$  y para mujeres  $64,5 \pm 11$ .



**Figura 11: Distribución de pacientes por sexo**

Los pacientes estudiados fueron remitidos por los servicios de endocrinología:74, osteopatías:23, nefrología:11 y cirugía:18. Todos ellos eran pacientes del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. (**Figura 12**).



**Figura 12: Distribución de pacientes por servicios**

El diagnóstico de los pacientes estudiados fue de hiperparatiroidismo primario en 79 casos (63%) y de hiperparatiroidismo secundario en 47 (37%). Este diagnóstico definitivo fue establecido sobre la base de los resultados de la anatomía patológica de las piezas operatorias.

De los 126 pacientes del estudio 102 (81%) eran adenomas y 24 (19%) hiperplasias.

De los 79 hiperparatiroidismos primarios 75 fueron adenomas y 4 hiperplasias.

De los 47 con hiperparatiroidismo secundario, 27 fueron adenomas y 20 hiperplasias. (**Figura 13**).

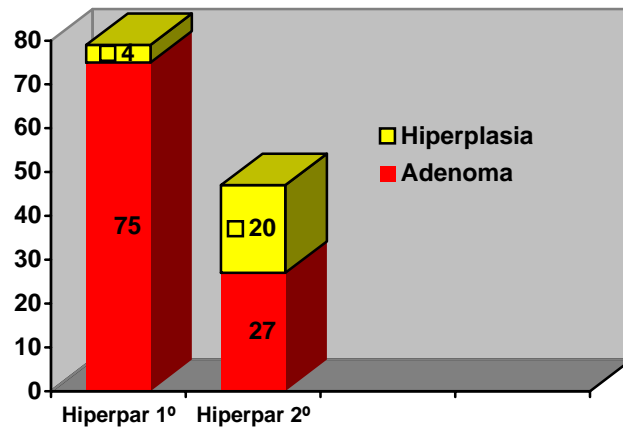


Figura 13: Distribución de pacientes por patología

En cuanto a los síntomas clínicos se repartían entre: síndrome óseo 51 pacientes (41%), síndrome renal 18 pacientes (14%) y síndrome hipercalcémico 57 pacientes (45%).

### Resultados bioquímicos, hormonales

Se analizaron los valores de Ca (en mg/dl) en todos los pacientes siendo el valor promedio de  $11,25 \pm 1,17$  con un valor mínimo de 8,90 y máximo de 14,50. Los adenomas presentaron un valor promedio de  $11,31 \pm 0,83$  con un mínimo de 9,31 y máximo de 14,50. En las hiperplasias el valor promedio fue de  $11,23 \pm 1,11$  con mínimos de 8,91 y máximo de 14,21. Catorce pacientes presentaron valores normales de Ca ( $<10,5$  mg/dl), de estos 10 fueron hiperplasias y 4 adenomas. (Figura 14).

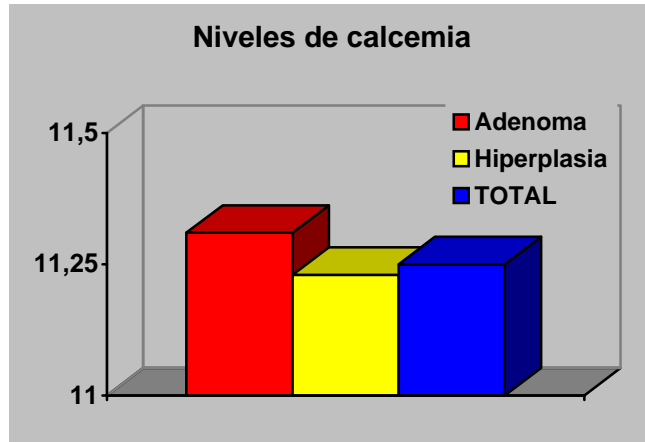


Figura 14: Niveles de Ca en NP

Se determinó además CaO (en mg/24h) descartándose 18 muestras de pacientes que presentaban en mayor o menor grado insuficiencia renal. La media de la calciuria fue de  $380,16 \pm 208,31$  con un mínimo de 77 y un máximo de 627. En adenoma  $401,30 \pm 287,23$  y en hiperplasia  $377,15 \pm 195,82$ . (Figura 15)

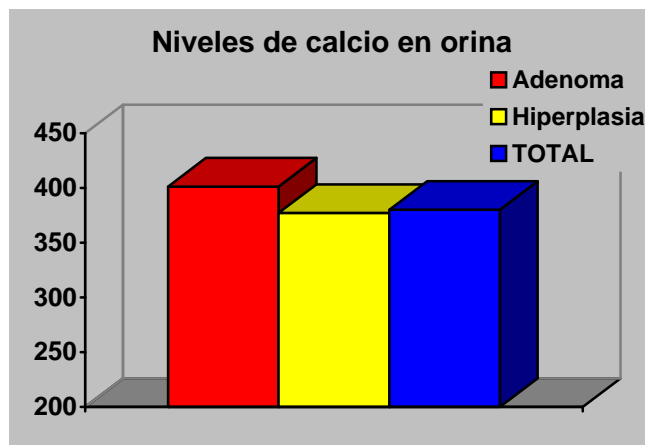


Figura 15: Niveles de Ca en orina en NP

Los valores del paratormona (PTH) presentaron un valor promedio global de  $151,11 \pm 155,51$  con un mínimo de 21 y un máximo de 950. Nueve pacientes presentaron valores normales (10–65 pg/ml). En los 102 pacientes con adenomas el valor obtenido fue de  $114,27 \pm 121,13$  y en las hiperplasias de  $231,11 \pm 201,76$ . (**Figura 16**).

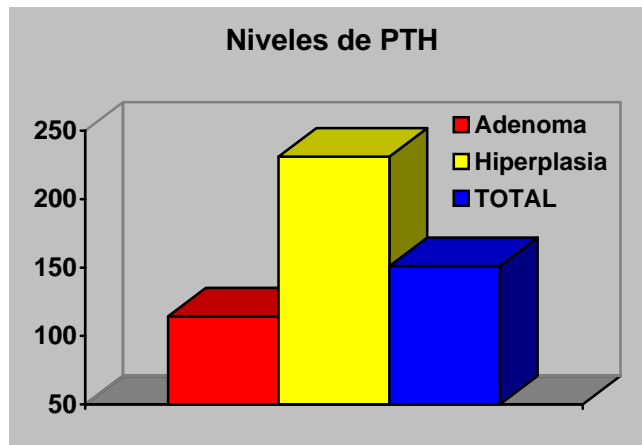


Figura 16: Niveles de PTH en NP

## Resultados de las pruebas de imagen

### Eficacia diagnóstica de la gammagrafía secuencial con $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI

Los resultados obtenidos se pueden ver en la **Tabla 4** en la que se muestran las diferentes localizaciones eutópicas y ectópicas obtenidas en la gammagrafía comparadas con los datos que podemos considerar como “pa-

trón oro” y que pensamos que son la localización, confirmada en la cirugía, y la anatomía patológica.

<b>n = 126</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>Cirugía y AP</b>
<b>Polo superior derecho</b>	9	10
<b>Polo superior izquierdo</b>	6	6
<b>Polo inferior derecho</b>	28	32
<b>Polo inferior izquierdo</b>	48	50
<b>Localización múltiple</b>	9	13
<b>Localización ectópica</b>	2	2
<b>Exploración normal</b>	24	13

**Tabla 4: Localización global de las glándulas afectadas en nuestros pacientes (NP)**

El tiempo de exploración entre la gammagrafía y la cirugía fue de  $4,1 \pm 5,2$  meses con un mínimo de 2 meses y un máximo de 8 meses.

Si separamos los adenomas de las hiperplasias, los resultados se muestran en la **Tabla 5** y **Tabla 6**, respectivamente.

<b>ADENOMA n = 102</b>	<b>Gammagrafía</b>	<b>Cirugía y AP</b>
<b>Polo superior derecho</b>	9	10
<b>Polo superior izquierdo</b>	6	6
<b>Polo inferior derecho</b>	24	26
<b>Polo inferior izquierdo</b>	40	41
<b>Localización múltiple</b>	9	9
<b>Localización ectópica</b>	2	2
<b>Exploración normal</b>	12	8

**Tabla 5: Localización de las glándulas afectadas en el adenoma de NP**

HIPERPLASIA n = 24	Gammagrafía	Cirugía y AP
Polo superior derecho	0	0
Polo superior izquierdo	0	0
Polo inferior derecho	4	6
Polo inferior izquierdo	8	9
Localización múltiple	0	4
Localización ectópica	0	0
Exploración normal	12	5

Tabla 6: Localización de las glándulas afectadas en los casos de hiperplasia de NP

Los cálculos estadísticos para la validez de la gammagrafía en la totalidad de los pacientes, así como separados para adenoma e hiperplasia se muestran en la **Tabla 7**.

	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
Adenoma	102	95,7	100	0	4	100	33,3	9,9	0,1	0,96
Hiperplasia	24	63,1	100	0	7	100	58,3	8,6	0,4	0,71
Total	126	90,3	100	0	11	100	45,8	9,2	0,1	0,91

Tabla 7: Resultado de las variables estudiadas en NP

### Eficacia diagnóstica de la ECO

Se realizó estudio ecográfico de región cervical en 90 de los 126 pacientes del estudio, con un intervalo de realización entre la ECO y cirugía de  $3,8 \pm 4,8$  meses con un mínimo de 1 mes y un máximo de 7 meses. De estos, 79 fueron adenomas y 11 hiperplasias. Por tanto, 36 pacientes carecían de estudio ecográfico, repartidos en 21 adenomas y 15 hiperplasias (**Figura 17**).



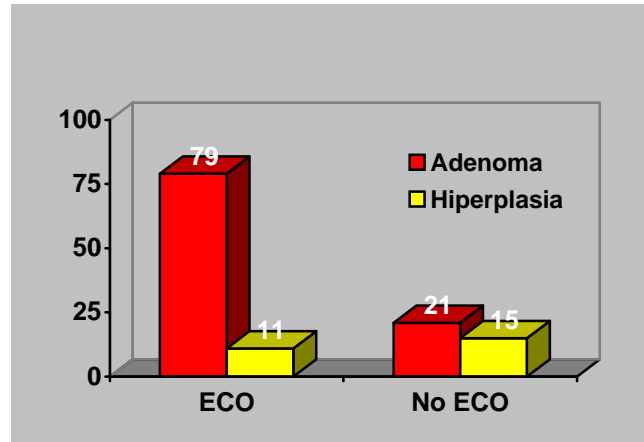


Figura 17: Distribución de NP por patología para la ECO

Los resultados obtenidos comparando los hallazgos quirúrgicos y la AP definitiva para los adenomas se muestran en la **Tabla 8**.

ADENOMA n = 79	ECO	Cirugía y AP
Polo superior derecho	0	2
Polo superior izquierdo	4	5
Polo inferior derecho	21	24
Polo inferior izquierdo	24	30
Localización múltiple	4	7
Localización ectópica	0	2
Exploración normal	26	9

Tabla 8: Localización de las glándulas con adenoma en la ecografía en NP

Las mismas tablas para la hiperplasia se muestran en la **Tabla 9**.

HIPERPLASIA n = 11	ECO	Cirugía y AP
Polo superior derecho	0	0
Polo superior izquierdo	1	0
Polo inferior derecho	4	3
Polo inferior izquierdo	3	6
Localización múltiple	1	1
Localización ectópica	0	0
Exploración normal	2	1

Tabla 9: Localización de las glándulas con hiperplasia en la ecografía en NP

Los resultados totales obtenidos comparando los hallazgos quirúrgicos y la AP definitiva son los de la **Tabla 10**.

n = 90	ECO	Cirugía y AP
Polo superior derecho	0	2
Polo superior izquierdo	5	5
Polo inferior derecho	25	27
Polo inferior izquierdo	27	36
Localización múltiple	5	8
Localización ectópica	0	2
Exploración normal	28	10

Tabla 10: Localización de las glándulas en la ecografía en NP

Así mismo, los valores estadísticos para los 90 pacientes a los que se les realizó ECO son los de la **Tabla 11**.

	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
Adenoma	79	77,1	92,2	0	34	88	33,3	7,7	0,3	0,57
Hiperplasia	11	63,6	88,6	2	4	84,7	30,8	7,1	0,2	0,45
Total	90	76,2	90	2	38	88,4	32,1	7,6	0,3	0,55

Tabla 11: Resultado de las variables para la ecografía en NP

### Tablas resumen de las pruebas de imagen

En la **Tabla 12** se muestran los valores obtenidos para la gammagrafía y la ECO en los 90 pacientes a los que se les realizó esta última, con relación al “patrón oro” (resultado de la cirugía y la AP).

n = 90	Gammagrafía	ECO	Cirugía y AP
Polo superior derecho	3	0	3
Polo superior izquierdo	6	5	7
Polo inferior derecho	28	25	32
Polo inferior izquierdo	26	27	26
Localización múltiple	6	5	6
Localización ectópica	2	0	2
Exploración normal	19	28	14

Tabla 12: Localizaciones para la ecografía, la gammagrafía y la cirugía y AP en NP

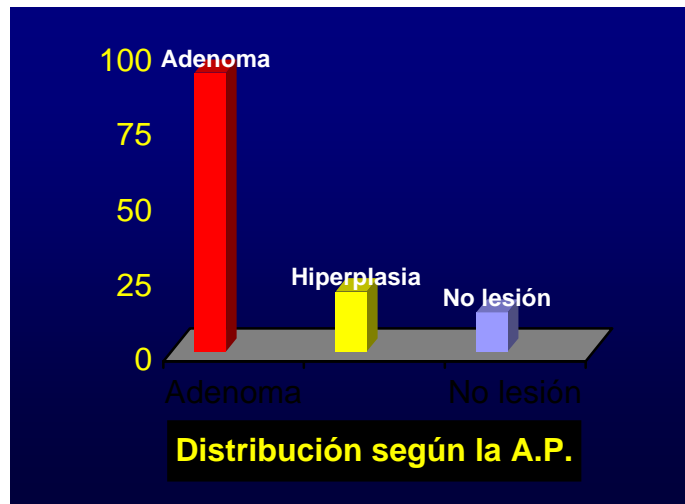
En la **Tabla 13** se muestran los resultados estadísticos para ambas técnicas.

	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
Gammagrafía	126	90,3	100	0	11	100	45,8	9,2	0,1	0,91
ECO	90	76,2	90	2	38	88,4	32,1	7,6	0,3	0,55

Tabla 13: Resultados de las variables para la gammagrafía y ecografía en NP

## Resultados de la Anatomía Patológica

En el estudio anatómico patológico de las glándulas extirpadas en los 126 pacientes, 93 pertenecen a adenomas (2 de ellos ectópicos lo que representa el 1,2% del total de pacientes), 20 a hiperplasias y en 13 pacientes no se encontró presencia de enfermedad (**Figura 18**).



**Figura 18: Distribución de NP según la AP**

De los pacientes con adenoma, 10 tenían localización superior derecha, 6 superior izquierda, 26 inferior derecha, 43 inferior izquierda y 9 múltiple. En pacientes con hiperplasia, 6 eran de localización inferior derecha, 9 inferior izquierda y 4 múltiple. **Tabla 14**.

n = 126	Adenoma	Hiperplasia
Polo superior derecho	10	
Polo superior izquierdo	6	
Polo inferior derecho	26	6
Polo inferior izquierdo	41	9
Localización múltiple	9	4
Localización ectópica	2	
No lesión encontrada	13	

Tabla 14: Localizaciones en la AP de los adenomas e hiperplasias en NP

En cuanto al peso de las glándulas extirpadas en miligramos, varía entre 189 y 3170 con una media de  $1096 \pm 528$  siendo los adenomas de mayor tamaño variando entre 3170 y 400 con media de  $1220 \pm 554$ . Las hiperplasias presentaron tamaños entre 1490 y 189 con media de  $980 \pm 380$ . Todos estos valores son en mg. (Figura 19).

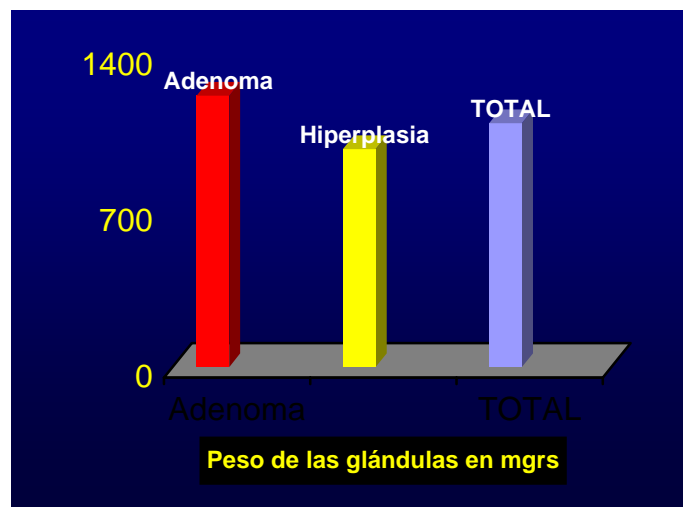
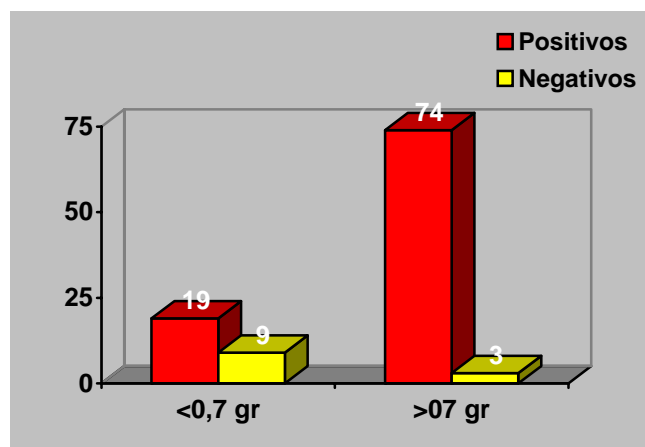


Figura 19: Peso de las glándulas analizadas en NP

Entre los adenomas  $\leq 0,7$  gr 19 fueron positivos en la gammagrafía y entre los  $> 0,7$  gr fueron positivos 74. Este número de adenomas positivos y negativos para la gammagrafía según el peso glandular se muestra en la **Figura 20**.



**Figura 20:** Adenomas positivos y negativos para la gammagrafía según el peso glandular

## RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se encontraron un total de 1.531 referencias bibliográficas repartidas de la siguiente manera según las palabras de búsqueda:

Parathyroid imaging: 54

Parathyroid <sup>99m</sup>Tc: 108

Parathyroid sestaMIBI: 296

Parathyroid MIBI: 302

Parathyroid scintigraphy: 265

Parathyroid ultrasound: 227

Parathyroid MRI: 106

Hyperparathyroidism diagnosis: 173

Lógicamente muchos artículos se repetían en varias de las “palabras de búsqueda” por lo que tras eliminar duplicados el número de citas bibliográficas quedó como cifra de base en 356.

A continuación se descartaron los artículos que en su título y a pesar de las palabras claves de búsqueda, no se ajustaban al tema de esta tesis y que sumaron 218. De los 138 restantes, se descartaron 51 en cuyos abstracts no existían datos claros y suficientes para extraer S, E y otros datos necesarios para elaborar el análisis estadístico necesario.

Quedaron, por tanto, 87 artículos que pasaron a analizarse con el “artículo completo”. Una vez aplicados los criterios de cribado y los criterios de inclusión establecidos en la metodología y que se referían a la Eficacia Técnica, Eficacia Diagnóstica y Terapéutica (que no definen claramente los criterios diagnósticos o no describen la analítica realizada de forma clara o que estudian a menos de 30 pacientes ( $n < 30$ )), se descartaron 56 trabajos. Por tanto, quedaron finalmente 31 artículos para su evaluación definitiva.

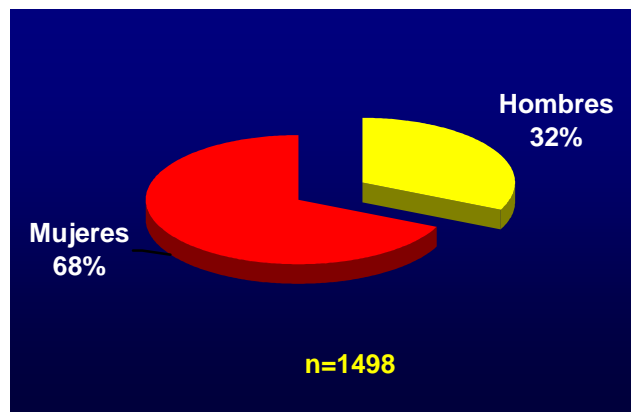
De estos 31 artículos, 30 corresponden a la búsqueda a través de Medline y 1 a Tesis Doctoral.

Todos ellos se refieren a pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo que son estudiados con gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.



### ***Análisis de la búsqueda bibliográfica***

Se han registrado entre todos los artículos seleccionados un total de 1498 pacientes. De ellos 479 eran hombres y 1019 mujeres (**Figura 21**).



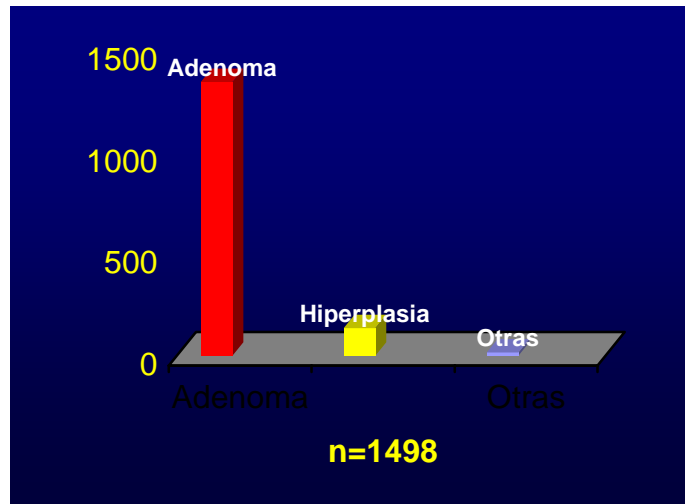
**Figura 21: Distribución de pacientes por sexo en la RS**

Las edades de la población total estudiada se encuentran entre los 33 y 74 años con una media de  $58 \pm 16$  años. La media para hombres ha sido de  $58 \pm 13$  y de mujeres de  $59 \pm 12$ .

El diagnóstico de sospecha de hiperparatiroidismo se establece por la clínica y datos de laboratorio relacionados con el metabolismo del calcio (fundamentalmente PTH, Ca, y calciuria).

Del total de los 1563 casos recogidos, 1397 corresponden a adenomas (el 90%) y de estos, 43 casos son ectópicos lo que representa el 3,1%; y 151 (9%) a hiperplasia. Los otros 15 pacientes (el otro 1%) corresponden a

otras patologías descritas de forma muy aislada habiendo encontrado algún caso de cáncer (**Figura 22**).



**Figura 22:** Distribución de pacientes según patología en la RS

### Resultados bioquímicos, hormonales

En cuanto a los datos de laboratorio recogidos, se han obtenido valores de Ca plasmático de  $12,31 \pm 1,25$  siendo similares para adenomas e hiperplasias ( $11,95 \pm 0,85$  y  $12,20 \pm 1,10$  respectivamente) (**Figura 23**).

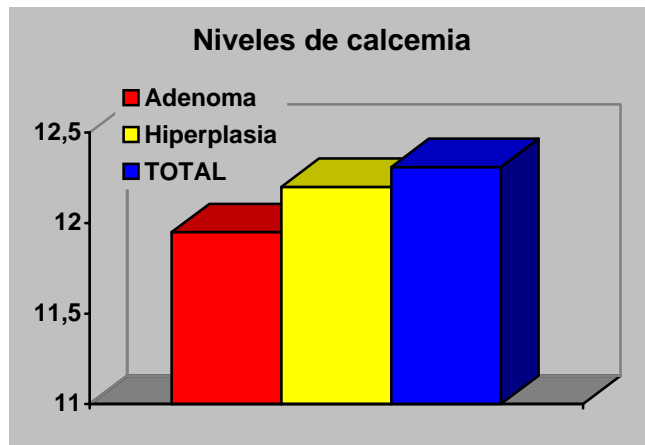


Figura 23: Niveles de Ca en la RS

La medida de CaO de los diferentes artículos analizados en los que pudo obtenerse dicho dato muestra un valor medio de  $470,10 \pm 256,13$  ( $455,25 \pm 300,20$  para adenoma y  $395,30 \pm 180,10$  para hiperplasia) (Figura 24).

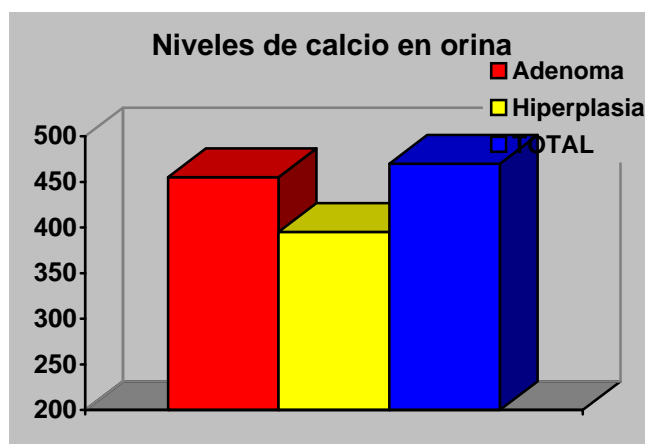


Figura 24: Niveles de Ca en orina en la RS

Los niveles de PTH fueron de  $157,35 \pm 122,20$  para adenoma y  $276,65 \pm 210,20$  para hiperplasia, con un resultado global de  $210,43 \pm 204,10$  (Figura 25).

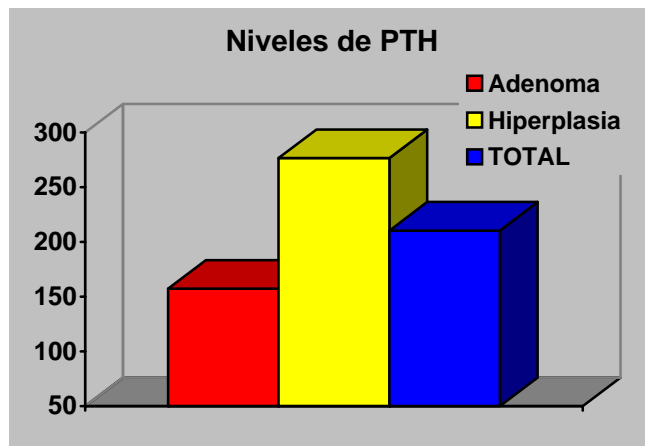


Figura 25: Niveles de PTH en la RS

## Resultados de las pruebas de imagen

### Eficacia diagnóstica de la gammagrafía secuencial con $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI

Los resultados de sensibilidad, especificidad y resto de parámetros estadísticos para los estudios gammagráficos con MIBI en adenomas, se muestran en la **Tabla 15**.

RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA GAMMAGRAFÍA EN ADENOMA								
AUTOR	año	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN
Billotey et al <sup>42</sup>	1996	38	90	87	2	1	96	44
Lee et al <sup>43</sup>	1996	22	93	94	1	1	94	49
Sfakianakis et al <sup>44</sup>	1996	40	96	98	1	2	98	50
McHenry et al <sup>45</sup>	1996	73	81	90	1	5	90	38
Malhotra et al <sup>46</sup>	1996	23	88	100	0	3	97	40
Schoenema et al <sup>47</sup>	1996	23	94	97	1	2	96	36
Blocklet et al <sup>48</sup>	1997	27	84	90	1	3	89	35
Staudenherz et al <sup>49</sup>	1997	52	78	88	2	7	91	38
Caixas et al <sup>50</sup>	1997	47	98	100	0	1	100	40
Blanco et al <sup>51</sup>	1997	24	92	100	0	2	90	39
Chen et al <sup>52</sup>	1997	39	93	93	2	2	92	36
Carter et al <sup>53</sup>	1997	23	87	100	0	2	100	41
Neumann et al <sup>54</sup>	1997	38	55	81	2	6	90	37
Ishibashi et al <sup>55</sup>	1998	35	96	100	0	1	100	35
Pattou et al <sup>56</sup>	1998	59	87	95	1	6	94	38
Hindié et al <sup>57</sup>	1998	20	79	88	2	3	90	38
Blanco et al <sup>58</sup>	1998	31	94	96	1	3	98	41
Blanco et al <sup>59</sup>	1998	32	92	99	1	2	91	35
Taibo et al <sup>60</sup>	1999	35	79	90	4	9	87	34
Chapuis et al <sup>61</sup>	1996	53	80	100	0	5	100	35
Light et al <sup>62</sup>	1996	22	87	97	1	4	96	40
Martin et al <sup>63</sup>	1996	39	82	98	2	8	90	37
Geatti <sup>64</sup>	1999	40	93	100	0	6	90	35
Takebayashi et al <sup>65</sup>	1999	40	91	98	1	5	90	39
Taillefer et al <sup>66</sup>	1999	21	90	95	1	2	94	38
Kusakabe <sup>67</sup>	1999	52	94	97	1	8	90	35
Moka et al <sup>68</sup>	2000	80	86	98	2	9	91	36
Mimura <sup>69</sup>	2000	31	89	99	1	4	89	40
Olaizola <sup>70</sup>	2000	43	92	100	0	1	98	39
De Feo et al <sup>71</sup>	2000	43	17	65	0	6	57	22
Moka et al <sup>72</sup>	2000	69	87	94	1	5	67	31

Tabla 15: Variables de la revisión sistemática (RS) para el adenoma en la gammagrafía

Los mismos resultados pero para el caso de hiperplasia son los de la

Tabla 16

RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA GAMMAGRAFÍA EN HIPERPLASIA								
AUTOR	año	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN
Billotey et al <sup>42</sup>	1996	6	85	100	0	3	100	44
Lee et al <sup>43</sup>	1996	8	83	84	2	1	94	58
Sfakianakis et al <sup>44</sup>	1996	12	68	100	0	1	98	56
McHenry et al <sup>45</sup>	1996	22	66	93	2	6	87	52
Malhotra et al <sup>46</sup>	1996	9	68	91	2	3	91	53
Schoenema et al <sup>47</sup>	1996	10	84	100	0	1	91	56
Blocket et al <sup>48</sup>	1997	5	100	100	0	0	100	100
Staudenherz et al <sup>49</sup>	1997	16	78	88	2	3	89	80
Caixas et al <sup>50</sup>	1997	17	67	89	2	3	91	76
Blanco et al <sup>51</sup>	1997	7	92	100				
Chen et al <sup>52</sup>	1997	16	70	89	1	2	92	66
Carter et al <sup>53</sup>	1997	9	87	100				
Neumann et al <sup>54</sup>	1997	9	55	81				
Ishibashi et al <sup>55</sup>	1998	11	69	89	1	2	94	67
Pattou et al <sup>56</sup>	1998	16	72	90	1	3	90	68
Hindié et al <sup>57</sup>	1998	10	79	91	1	2	97	67
Blanco et al <sup>58</sup>	1998	6	78	96				
Blanco et al <sup>59</sup>	1998	9	90	96	1	2	97	88
Taibo et al <sup>60</sup>	1999	29	69	100	0	8	100	28
Chapuis et al <sup>61</sup>	1999	17	68	89	2	8	94	47
Light et al <sup>62</sup>	1999	8	87	100				
Martin et al <sup>63</sup>	1999	11	82	98				
Geatti et al <sup>64</sup>	1999	10	91	100	0	1	100	68
Takebayashi et al <sup>65</sup>	1999	7	91	98				
Taillefer et al <sup>66</sup>	1999	12	68	79	1	2	97	66
Kusakabe et al <sup>67</sup>	1999	26	69	96	1	5	92	60
Moka et al <sup>68</sup>	2000	12	66	89	02	3	90	68
Mimura et al <sup>69</sup>	2000	10	89	99			89	
Olaizola et al <sup>70</sup>	2000	9	68	92	1	2	98	90
De Feo et al <sup>71</sup>	2000	22	61	90	2	6	91	64
Moka et al <sup>72</sup>	2000	23	70	94	1	7	97	60

Tabla 16: Variables de la RS para la hiperplasia en la gammagrafía

El resultado global para la gammagrafía con MIBI se muestra en la

Tabla 17.

RESULTADO GLOBAL DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA GAMMAGRAFÍA								
AUTOR	año	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN
Billotey et al <sup>42</sup>	1996	44	90	89	2	4	97	44
Lee et al <sup>43</sup>	1996	30	91	90	3	2	94	51
Sfakianakis et al <sup>44</sup>	1996	52	90	92	1	3	98	53
McHenry et al <sup>45</sup>	1996	95	79	90	3	11	90	41
Malhotra et al <sup>46</sup>	1996	32	87	90	2	6	95	48
Schoenema et al <sup>47</sup>	1996	33	92	97	1	3	96	47
Blocket et al <sup>48</sup>	1997	32	84	90	1	3	90	36
Staudenherz et al <sup>49</sup>	1997	68	78	88	4	10	90	49
Caixas et al <sup>50</sup>	1997	64	92	92	2	4	92	47
Blanco et al <sup>51</sup>	1997	31	92	100	0	2	90	39
Chen et al <sup>52</sup>	1997	55	89	91	3	4	92	43
Carter et al <sup>53</sup>	1997	32	87	100	0	2	100	41
Neumann et al <sup>54</sup>	1997	47	55	81	2	6	90	37
Ishibashi et al <sup>55</sup>	1998	46	94	93	1	3	97	46
Pattou et al <sup>56</sup>	1998	75	85	93	2	9	93	44
Hindié et al <sup>57</sup>	1998	30	79	89	3	5	96	46
Blanco et al <sup>58</sup>	1998	37	94	96	1	3	98	41
Blanco et al <sup>59</sup>	1998	41	92	97	2	4	92	42
Taibo et al <sup>60</sup>	1999	64	77	93	4	17	90	30
Chapuis et al <sup>61</sup>	1999	70	78	97	2	13	98	40
Light et al <sup>62</sup>	1999	30	87	97	1	4	96	40
Martin et al <sup>63</sup>	1999	50	82	98	2	8	90	37
Geatti et al <sup>64</sup>	1999	50	93	100	0	7	92	39
Takebayashi et al <sup>65</sup>	1999	47	91	98	1	5	90	39
Taillefer et al <sup>66</sup>	1999	33	87	90	2	4	95	44
Kusakabe et al <sup>67</sup>	1999	78	90	97	2	13	90	41
Moka et al <sup>68</sup>	2000	92	84	91	4	12	91	43
Mimura et al <sup>69</sup>	2000	41	89	99	1	4	89	40
Olaizola et al <sup>70</sup>	2000	52	92	98	1	3	98	51
De Feo et al <sup>71</sup>	2000	65	30	81	2	12	62	29
Moka et al <sup>72</sup>	2000	92	85	94	2	12	72	35

Tabla 17: Variables para la totalidad de los pacientes de la RS en la gammagrafía

De los 1397 pacientes con adenoma que engloba la RS, 43 casos corresponden a localización ectópica lo que representa un 3,1%.

### Eficacia diagnóstica de la ECO

En los trabajos analizados se ha realizado estudio ecográfico a un total de 1011 pacientes de los que 785 (78%) corresponden a adenomas y 226 (22%) a hiperplasia obteniéndose los resultados mostrados en las siguientes tablas (**Tabla 18**, **Tabla 19** y **Tabla 20**).

RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA ECOGRAFÍA EN ADENOMA								
AUTOR	año	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN
Billotey et al <sup>42</sup>	1996	38	76	85	0	8	89	66
Sfakianakis et al <sup>44</sup>	1996	40	90	92	0	5	90	77
McHenry et al <sup>45</sup>	1996	73	81	86	2	13	85	74
Schoenema et al <sup>47</sup>	1996	8	80	87	1	2	79	69
Staudenherz et al <sup>49</sup>	1997	52	58	67	4	11	69	62
Caixas et al <sup>50</sup>	1997	47	91	94	1	14	88	87
Neumann et al <sup>54</sup>	1997	38	55	75	3	10	77	65
Ishibashi et al <sup>55</sup>	1998	9	78	86	0	1	78	69
Pattou et al <sup>56</sup>	1998	59	85	95	0	9	87	79
Blanco et al <sup>58</sup>	1998	31	90	95	0	4	90	87
Chapuis et al <sup>61</sup>	1999	53	80	99	0	6	90	88
Geatti et al <sup>64</sup>	1999	40	89	90	1	6	90	90
Kusakabe et al <sup>67</sup>	1999	66	88	90	3	10	89	78
Taibo et al <sup>60</sup>	1999	33	21	93	2	26	78	54
Moka et al <sup>68</sup>	2000	80	89	90	4	15	81	69
Olaizola et al <sup>70</sup>	2000	43	95	96	0	4	91	90
De Feo et al <sup>71</sup>	2000	43	32	65	2	14	66	57
Moka et al <sup>72</sup>	2000	32	88	89	0	5	89	80

Tabla 18: Variables ecográficas de la RS para el adenoma.

Para la hiperplasia:



RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA ECOGRAFÍA EN HIPERPLASIA								
AUTOR	año	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN
Billotey et al <sup>42</sup>	1996	6	74	78				
Sfakianakis et al <sup>44</sup>	1996	12	79	85	0	1	90	89
McHenry et al <sup>45</sup>	1996	22	80	86				
Schoenema et al <sup>47</sup>	1996	2						
Caixas et al <sup>50</sup>	1997	17	90	90	0	5	89	80
Neumann et al <sup>54</sup>	1997	9						
Pattou et al <sup>56</sup>	1998	16	75	80	1	8	76	75
Blanco et al <sup>59</sup>	1998	10	88	89	0	2		
Chapuis et al <sup>61</sup>	1999	17	68	72				
Geatti et al <sup>64</sup>	1999	7						
Kusakabe et al <sup>67</sup>	1999	12	89	91	1	3	92	90
Taibo et al <sup>60</sup>	1999	24	41		1	8		
Moka et al <sup>68</sup>	2000	12	95	96				
Olaizola et al <sup>70</sup>	2000	9	96	98	0	2	95	96
De Feo et al <sup>71</sup>	2000	22	89	90	3	7	79	72
Moka et al <sup>72</sup>	2000	29	87	90	4	12	69	66

Tabla 19: Variables ecográficas de la RS para la hiperplasia.

RESULTADO GLOBAL DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA ECOGRAFÍA								
AUTOR	año	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN
Billotey et al <sup>42</sup>	1996	44	77	84	0	8	89	66
Sfakianakis et al <sup>44</sup>	1996	52	89	90	0	6	90	81
McHenry et al <sup>45</sup>	1996	95	81	86	2	13	85	74
Schoenema et al <sup>47</sup>	1996	10	80	87	1	2	79	69
Staudenherz et al <sup>49</sup>	1997	52	58	67	4	11	69	62
Caixas et al <sup>50</sup>	1997	64	90	94	1	19	89	86
Neumann et al <sup>54</sup>	1997	47	55	75	3	10	77	65
Ishibashi et al <sup>55</sup>	1998	9	78	86	0	1	78	69
Pattou et al <sup>56</sup>	1998	75	84	94	1	17	85	77
Blanco et al <sup>59</sup>	1998	41	90	94	0	6	90	87
Chapuis et al <sup>61</sup>	1999	70	76	93	0	6	90	88
Geatti et al <sup>64</sup>	1999	47	89	90	1	6	90	90
Kusakabe et al <sup>67</sup>	1999	78	88	90	4	13	89	87
Taibo et al <sup>60</sup>	1999	57	40	93	3	34	78	54
Moka et al <sup>68</sup>	2000	92	90	91	4	15	81	69
Olaizola et al <sup>70</sup>	2000	52	95	96	0	6	92	92
De Feo et al <sup>71</sup>	2000	55	75	77	5	21	70	61
Moka et al <sup>72</sup>	2000	71	88	90	4	17	81	79

Tabla 20: Resultado global de la RS para la ecografía

La tabla global para la ecografía se muestra en la **Tabla 20**.

### Tablas resumen de las pruebas de imagen

Los resultados estadísticos obtenidos de la RS para la gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI son los de la **Tabla 21**. Los cocientes de probabilidad no corresponden a la totalidad de los estudios analizados ya que con los datos extractados no se pudo obtener en todos dichos datos (estos valores reseñados corresponden a 21 artículos).

	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
<b>Adenoma</b>	1214	85,3	94,4	32	124	91,4	37,8	10,9	0,1	0,87
<b>Hiperplasia</b>	394	76,4	93,6	25	74	94	64,4	7,6	0,3	0,75
<b>Total</b>	1608	84,3	93	57	198	91,7	42	9,2	0,2	0,84

**Tabla 21: Resultado de las variables en la gammagrafía para la RS**

Igualmente, los valores obtenidos de la revisión para la eficacia diagnóstica de la ecografía se muestran en la **Tabla 22**.

	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
<b>Adenoma</b>	785	75,9	87,4	23	163	83,7	74,5	6,9	0,1	0,76
<b>Hiperplasia</b>	226	80,8	87	10	48	84,3	81,1	6,6	0,3	0,74
<b>Total</b>	1011	79,1	87,6	33	211	83,4	75,3	6,7	0,2	0,76

**Tabla 22: Resultado de las variables en la ecografía para la RS**

Los resultados globales totales (adenoma + hiperplasia) para la gammagrafía y la ecografía se muestran en la **Tabla 23**.

	n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
<b>Gammagrafía</b>	<b>1608</b>	84,3	93	57	198	91,7	42	9,2	0,2	0,84
<b>ECO</b>	<b>1011</b>	79,1	87,6	33	211	83,4	75,3	6,7	0,2	0,76

Tabla 23: Resultado global de la gammagrafía y ecografía en la RS

### Resultados de la Anatomía Patológica

Se ha encontrado en la RS un 83% de adenomas y un 16% de hiperplasias quedando un 1% para otros procesos. Del total de adenomas, el 3,1% pertenece a localizaciones ectópicas.

En cuanto a las localizaciones encontradas en la RS hemos obtenido datos de aquellos trabajos en los que se hace referencia a la misma (**Tabla 24**).

<b>LOCALIZACIÓN GLANDULAR EN SERIES DE DIFERENTES AUTORES</b>				
<b>AUTOR</b>	<b>Año</b>	<b>Localización superior</b>	<b>Localización inferior</b>	<b>Ectópicas</b>
<b>Peeler et al.<sup>73</sup></b>	1997	2	8	
<b>Bergenfelz et al.<sup>74</sup></b>	1997	21	15	
<b>Carter et al.<sup>75</sup></b>	1997	7	6	
<b>Hindié et al.<sup>76</sup></b>	1998	32	57	1
<b>Taibo et al.<sup>60</sup></b>	1999	10	25	2
<b>De Feo et al.<sup>71</sup></b>	2000	23	81	4

Tabla 24: Localización glandular para diferentes autores

De la RS realizada tan sólo unos pocos artículos hacen referencia al peso de las glándulas extirpadas y a su relación con los hallazgos gamma-

gráficos, todo ello de forma completa y que permitan deducir resultados estadísticos. Los artículos que refieren dichas condiciones y sus conclusiones relativas al peso glandular son las de la **Tabla 25**.

<b>PESO GLANDULAR EN SERIES DE DIFERENTES AUTORES</b>				
<b>AUTOR</b>	<b>Año</b>	<b>Nº glándulas</b>	<b>Peso adenomas</b>	<b>Peso hiperplasias</b>
<b>Jhonston et al.<sup>77</sup></b>	1996	56	2,44	1,47
<b>Peeler et al.<sup>73</sup></b>	1997	25	2,02	
<b>Bergenfelz et al.<sup>74</sup></b>	1997	36	0,68	
<b>Pons et al.<sup>78</sup></b>	1997	64		1,05
<b>Villar et al.<sup>79</sup></b>	1998	27	2,18	
<b>Ishibashi et al.<sup>80</sup></b>	1998	46	2,9	1,06
<b>Taibo et al.<sup>60</sup></b>	1999	101	1,9	1,17
<b>Shepherd et al.<sup>81</sup></b>	2000	92	0,54	

Tabla 25: Estudio del peso glandular según diferentes autores

## RESULTADO COMPARATIVO DE NUESTROS PACIENTES Y LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se ha estudiado un total de 1584 pacientes de los que 126 pertenecen a NP (NP), repartidos en la forma mostrada en la **Tabla 26**.

	Hombres (%)	Mujeres (%)
NP	24 (19)	102 (81)
RS	479 (32)	1019 (68)

**Tabla 26:** Distribución de la población estudiada según el sexo

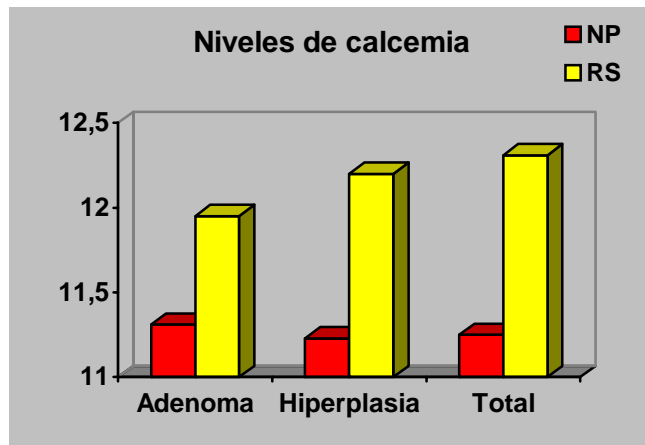
La distribución en cuanto a adenomas, hiperplasias y otras patologías de paratiroides encontradas se reflejan en la **Tabla 27**.

	Adenoma (%) Ectopias (%)	Hiperplasia (%)	Otras (%)
NP	102 (81) 2 (1,6)	24 (19)	0 (0)
RS	1397 (90) 43 (3,1)	151 (9)	15 (1)

**Tabla 27:** Distribución de la población estudiada según la patología

### **Resultados bioquímicos, hormonales**

Para los niveles de Ca en sangre, el estudio comparativo de los resultados en NP y los de la RS muestran cifras en adenoma de 11,2 y 11,9, en hiperplasia 11,2 y 12,2 con una media total de 11,2 y 12,3 respectivamente (**Figura 26**).



**Figura 26:** Niveles comparativos de Ca en NP y en RS

En cuanto a los niveles de CaO, los niveles comparativos de ambos trabajos se muestran en la **Figura 27** (401,3 y 455,2 para el adenoma, 377,1 y 395,3 para la hiperplasia con una media total de 380,1 y 470,1 respectivamente).

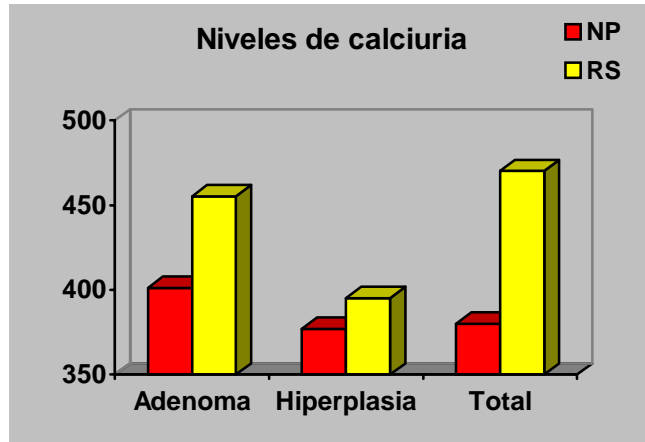


Figura 27: Niveles de Ca urinario según patología en NP y RS

Para la PTH, los valores en adenoma para NP y la RS son de 114,2 y 157,3; para la hiperplasia 231,1 y 276,6; el total 151,1 y 210,4 respectivamente (**Figura 28**).

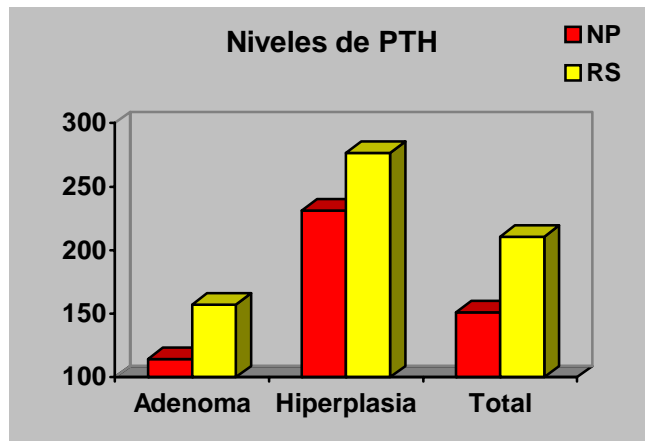


Figura 28: Niveles de PTH según patología en NP y RS

## Resultados de las pruebas de imagen

### Eficacia diagnóstica de la gammagrafía

Los resultados resumen para la gammagrafía en NP y en la RS, incluyendo cocientes de probabilidad, se muestra en la **Tabla 28**.

		n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
Adenoma	NP	24	95,7	100	0	4	100	33,3	9,9	0,04	0,96
	RS	1214	85,3	94,4	32	124	91,4	37,8	10,9	0,1	0,87
Hiperplasia	NP	102	63,1	100	0	7	100	58,3	8,6	0,37	0,71
	RS	394	76,4	93,6	25	74	94	64,4	7,6	0,3	0,75
Total	NP	126	90,3	100	0	11	100	45,8	9,2	0,10	0,91
	RS	1608	84,3	93	57	198	91,7	42	9,2	0,2	0,84

Tabla 28: Variables de NP y de la RS para el adenoma, hiperplasia y total en la gammagrafía

La representación gráfica corresponde a la **Figura 29**.

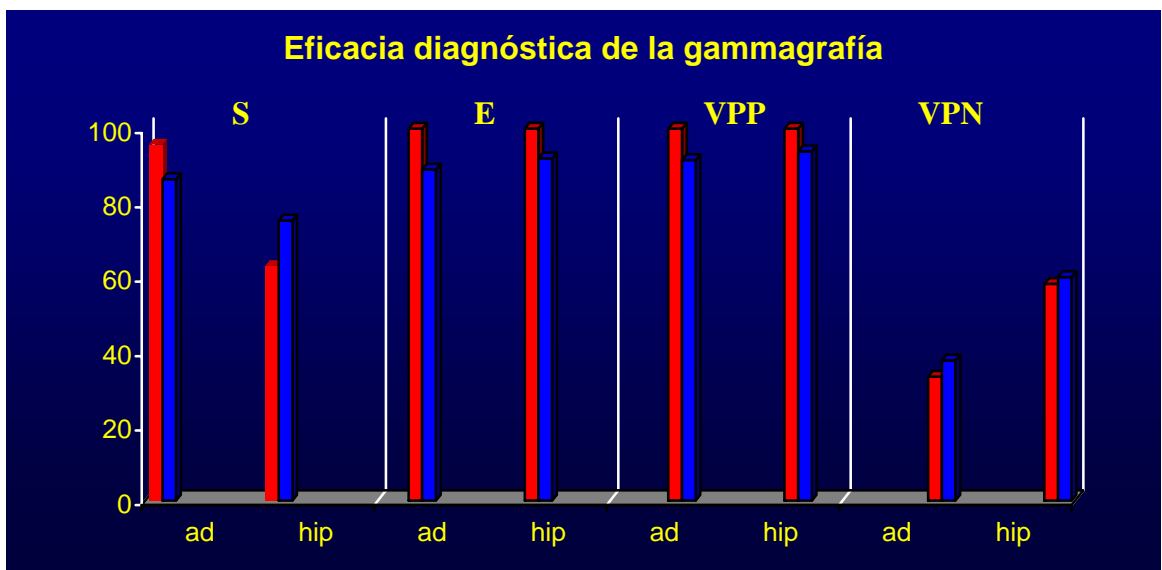


Figura 29: Variables en la gammagrafía para adenoma e hiperplasia en NP y RS



### Eficacia diagnóstica de la ECO

Los resultados obtenidos para NP y los de la RS son los de la **Tabla**

29.

		n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
<b>Adenoma</b>	<b>NP</b>	79	77,1	92,2	0	34	88	33,3	7,7	0,31	0,57
	<b>RS</b>	785	86,4	89	25	129	91,6	37,7	6,9	0,1	0,76
<b>Hiperplasia</b>	<b>NP</b>	11	63,6	88,6	2	4	84,7	30,8	7,1	0,18	0,45
	<b>RS</b>	226	75,3	92%	13	61	93,9	60,1	6,6	0,3	0,74
<b>Total</b>	<b>NP</b>	90	76,2	90	2	38	88,4	32,1	7,6	0,27	0,55
	<b>RS</b>	1011	84,8	93	38	190	91	42,2	6,7	0,2	0,76

Tabla 29: Variables de NP y de la RS para el adenoma, hiperplasia y total para la ecografía

La representación gráfica de estos resultados se muestra en la **Figura**

30.

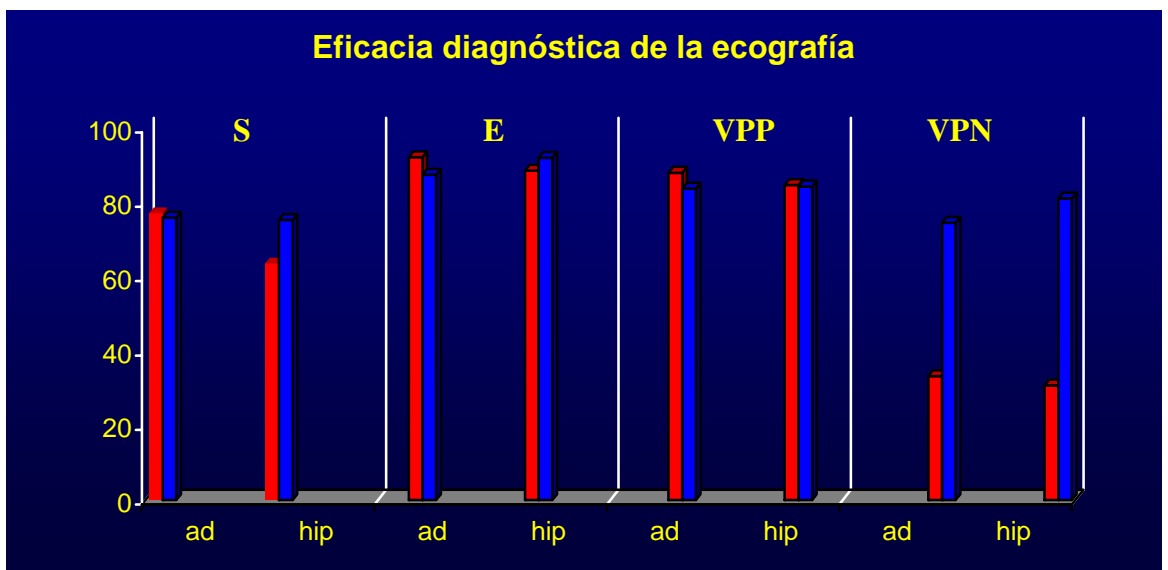


Figura 30: Variables en la ecografía para adenoma e hiperplasia en NP y RS

### Tablas resumen de las pruebas de imagen

Los valores comparativos para la gammagrafía y la ecografía para la totalidad de los pacientes se muestra en la **Tabla 30**.

		n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
<b>Gammagrafía</b>	NP	126	90,3	100	0	11	100	45,8	9,2	0,1	0,91
	RS	1608	84,3	93	57	198	91,7	42	9,2	0,2	0,84
<b>ECO</b>	NP	90	76,2	90	2	38	88,4	32,1	7,6	0,3	0,55
	RS	1011	79,1	87,6	33	211	83,4	75,3	6,7	0,2	0,76

**Tabla 30:** Resultado comparativo de las variables para la gammagrafía y ecografía en NP y en la RS

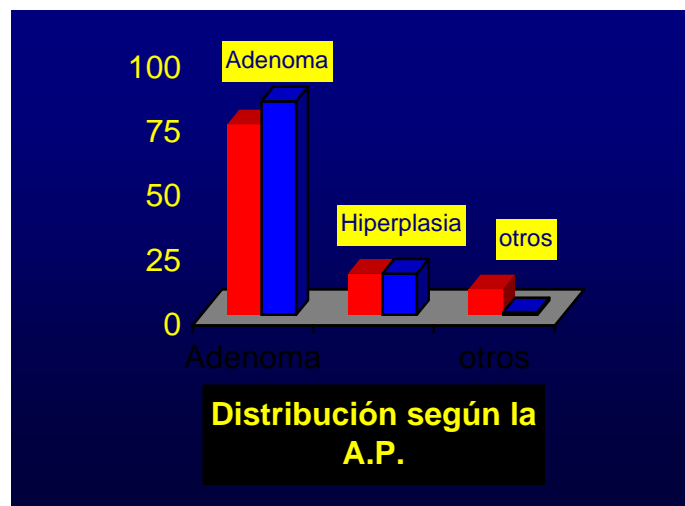
Si hacemos la media una vez sumados NP con los de la RS en ambos grupos, los resultados quedan como se muestra en la **Tabla 31**.

		n	S	E	FP	FN	VPP	VPN	CPP	CPN	Ex
<b>Gammagrafía</b>		1734	87,5	94,5	57	209	93,7	43	9,2	0,1	0,85
<b>ECO</b>		1101	77,6	88,8	35	249	85,9	53,7	7,1	0,2	0,74

**Tabla 31:** Resultado comparativo de las variables en la gammagrafía y ecografía en la totalidad de los pacientes

### **Resultado comparativo de la Anatomía Patológica**

La distribución de la patología paratiroidea tras el análisis AP fue del 74% para adenoma y 16% para hiperplasia en NP y del 83% para adenoma y 16% para hiperplasia en la RS. De los adenomas encontrados, 2 casos pertenecen a localización ectópica en NP (1,6%) y 43 casos (3,1%) en la RS. Otras patologías o no presencia de enfermedad se distribuyó para ambos grupos en un 10% y 1% respectivamente (**Figura 31**).



**Figura 31: Distribución por patologías según la AP**

En cuanto a las características del peso glandular, en NP se obtuvieron valores de 1220 mg para el adenoma y 980 mg para la hiperplasia; en la RS la media de peso fue para el adenoma de 1809mgs y de 1187 mg para la hiperplasia (**Figura 32**).

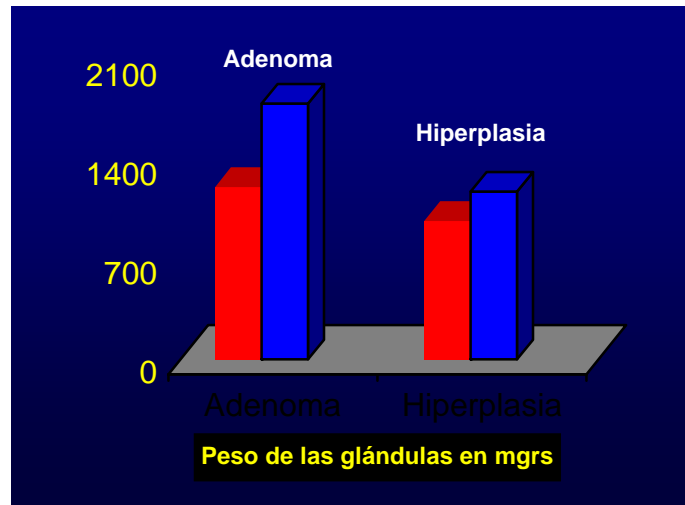


Figura 32: Distribución en patologías según peso glandular

En cuanto a la localización anatómica en ambos grupos los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 32**.

Localización anatómica de las glándulas patológicas en %				
	Superior	Inferior	Ectopias	Otras
NP	16	67	1,6	10
RS	32	65	3,1	3

Tabla 32: Localización AP de las glándulas en NP y en la RS

## DISCUSIÓN

### **Introducción**

Si nos atenemos al número de trabajos publicados recientemente (en el año 2000 y comienzo de 2001) en revistas de impacto sobre el estudio de paratiroides con radionucleidos, vemos que sigue siendo un tema de actualidad.

Son muchos los trabajos encontradas con un número de casos inferior a 30, en concreto y en los años estudiados en esta tesis (los últimos 5) ascienden a 154.

Se han rechazado los artículos que utilizan técnicas gammagráficas que utilizan  $^{201}\text{Tl}$  ya que existe suficiente evidencia científica actualmente para considerar ese tipo de exploración como de menor exactitud diagnóstica. Las dosis administradas en los artículos seleccionados se encuentran entre 20 y 25 mCi (740-925MBq). En todos los trabajos seleccionados en la RS se realizan proyecciones planares en proyección anterior. No hemos seleccionado artículos que utilizan técnicas de SPECT o sustracción  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ya que no existe aún suficiente número de casos para valorar resultados definitivos. Posteriormente se discuten estas técnicas.

El espectro de etiologías de las causas de hiperparatiroidismo en los diferentes artículos son las siguientes:

- Enfermedad eutópica: representa entre el 80% y 95% de todos los casos siendo la localización más frecuente la glándula paratiroidea inferior izquierda (30%). De estos pacientes con enfermedad eutópica, el 87% corresponde a adenoma solitario. 9% corresponde a hiperplasia múltiple, 3% a adenoma múltiple y 1% son de diagnósticos de cáncer.

- Localización ectópica: se encuentran en la literatura revisada entre un 2 y un 5% de casos de existencia de localización de paratiroides ectópica como causa de hiperparatiroidismo. Estas se sitúan entre el ángulo de la mandíbula y el mediastino y se deben a un trastorno en la migración durante el desarrollo embrionario. Se describen otras localizaciones aisladas, más raras, en carótidas, región retroesofágica, timo y pericardio<sup>82,83</sup>.

En nuestro grupo hemos encontrado una mayor proporción de pacientes con hiperplasia a los de la RS. Como refiere la mayoría de los autores, la hiperplasia tiene más dificultades en su detección que el adenoma, hecho que afecta a las cifras globales de sensibilidad de cualquier método de localización por la imagen. Por ello, para describir los resultados y organizar la discusión hemos dividido la muestra de pacientes en dos grandes subgrupos según la patología subyacente: adenomas e hiperplasias.

### **Características clínicas**

La población estudiada en NP muestra un mayor porcentaje de mujeres que en la RS (81% frente al 68%). Las edades de la población son similares en ambos estudios tanto para hombres como para mujeres (**Tabla 33**).

<b>Edad media de la población estudiada</b>		
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>NP</b>	<b>60</b>	<b>64,5</b>
<b>RS</b>	<b>58</b>	<b>59</b>

**Tabla 33: Edad media de la población estudiada en NP y en la RS**

La mayoría de NP provenía del Servicio de Endocrinología de nuestro Hospital mientras que en la RS provenía fundamentalmente de los servicios de Cirugía.

En cuanto a la distribución de adenomas e hiperplasias se observa un mayor número de los primeros en la RS (90% frente a 81%) mientras que en la hiperplasia existe una mayor diferencia a favor de NP (el 19% frente al 9% de la RS). Esto podría ser debido a que muchos de NP provenían del Servicio de Nefrología y en estos pacientes con patología renal suele asociarse un hiperparatiroidismo secundario.

Los síntomas clínicos correspondían en NP de forma mayoritaria a síndrome hipercalcémico seguido por el síndrome óseo, siendo similares a



los de la RS. En nuestra casuística todos los pacientes fueron remitidos con algún tipo de sintomatología mientras que en la RS existe un 16% de pacientes asintomáticos.

### ***Características bioquímico-hormonales***

En la mayoría de los artículos seleccionados no se hace referencia a la descripción de la clínica o analítica que ha llevado al diagnóstico de hiperparatiroidismo, pero tampoco lo consideramos un dato importante en el planteamiento de esta tesis.

Dentro de los resultados bioquímicos, el Ca plasmático en NP fue de 11,2 y en la RS de 11,9 para el adenoma mientras que para la hiperplasia se obtuvieron valores de 11,2 y 12,2 respectivamente. Estos valores muestran para ambos grupos que no hay diferencias significativas,  $p > 0,05$ .

En cuanto a los niveles de CaO en el adenoma fueron de 401 en NP y de 455 en la RS. Los mismos niveles para la hiperplasia fueron de 377 en NP y de 395 en la RS. Tampoco en estos datos analíticos existen diferencias significativas mostrando ambos grupos valores similares.

Con respecto a la PTH no existen diferencias significativas en el adenoma entre NP (114,2) y los de la RS (157,3); para la hiperplasia los resultados son similares (231,1 y 276,6 respectivamente). Estas cifras muestran diferencias estadísticamente significativas entre adenoma e hiperplasia para ambos grupos ( $p < 0,001$ ). Existen citas con valores más bajos (Torregrosa<sup>84</sup>) sobre todo en hiperparatiroidismo primario. Ishibashi<sup>80</sup>, en su grupo de PTH mixto, da un valor medio global más alto que el nuestro, debido probablemente a una mayor proporción de hipertiroidismo secundario, mientras Carnaille presenta cifras muy superiores.

La mayoría de los autores<sup>85,86,87,88,89</sup> refiere en general cifras similares a las nuestras.

En general puede afirmarse que los parámetros bioquímicos en NP están en concordancia con lo publicado por los autores revisados en la RS.

### ***Eficacia diagnóstica de la gammagrafía***

Numerosos autores refieren que la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides por métodos de imagen es indicada en pocas ocasiones en pacientes sin cirugía previa del cuello. Sin embargo, a la vista de los resultados de la literatura sobre imagen de las glándulas paratiroides, se ha

observado un incremento en el número de trabajos publicados que realizan de forma rutinaria la gammagrafía preoperatoria en todos los pacientes con hiperparatiroidismo. La razón de esta estrategia va dirigida a disminuir la morbilidad y reducir el costo en el manejo de estos pacientes<sup>90,91,92,93,94</sup>.

Las otras modalidades estándar de diagnóstico por imagen (ECO, TAC y MRI) tienen un valor limitado por su baja S en la detección de adenomas de pequeño tamaño<sup>95,96,97,98,99</sup>.

En pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico, la exploración rutinaria bilateral del cuello por un cirujano experimentado es curativa en un 95% de casos con una morbilidad próxima al 2% representada por daños en nervio recurrente e hipoparatiroidismo<sup>100</sup>. La gammagrafía preoperatoria de paratiroides ayuda al cirujano a encontrar adenomas solitarios de paratiroides y tratar con éxito el hiperparatiroidismo primario en aproximadamente el 80% de pacientes. Este éxito en la cirugía puede sin embargo verse disminuido en un 10-20% de casos, especialmente en pacientes con enfermedad mutiglandular en los cuales la gammagrafía es de poca ayuda<sup>101,102,103</sup>. El uso de rutina de la gammagrafía incrementa la proporción de éxito quirúrgico en cirujanos poco experimentados<sup>104</sup>.

Un claro beneficio del uso rutinario de la gammagrafía de paratiroides es la identificación preoperatoria de adenomas ectópicos de situación

mediastínica los cuales no son accesibles desde el cuello. En estos casos algunos autores proponen la exploración del tórax durante la operación inicial si la exploración cervical es negativa<sup>105,106,107</sup>. Sin embargo, el costo efectividad de la detección rutinaria de glándulas paratiroides ectópicas con radionúclidos es cuestionable<sup>108,109</sup>. Uno debe considerar la muy baja frecuencia de estas lesiones (1-2%) y que el riesgo de su no-detección está siempre presente (13%)<sup>110,111</sup>.

Una de las limitaciones publicadas para la utilización de la gammagrafía de paratiroides son los resultados falsos positivos. Dentro del cuello, captación y retención prolongada del MIBI en procesos no dependientes de enfermedad paratiroidea, se ha descrito en carcinoma diferenciado de tiroides (incluyendo carcinoma folicular, papilar y de células de Hürthle). Captación focal puede ser observada también en enfermedades inflamatorias como la artritis y la tuberculosis así como en otras enfermedades potencialmente asociadas con hipercalcemia (sarcoidosis)<sup>112</sup>.

En pacientes con hiperparatiroidismo primario la fuente más común de **falsos positivos** se debe a la coexistencia de enfermedad tiroidea benigna. En el estudio de doble fase los adenomas solitarios tiroideos y el bocio multinodular pueden mostrar retención anormal del MIBI<sup>113</sup>. En más de un tercio de pacientes con hiperparatiroidismo primario coexiste además enfermedad tiroidea benigna<sup>114</sup>. Su detección a través de una exploración cui-

dadosa del cuello y/o ecografía es esencial antes de interpretar una gammagrafía. Los nódulos hiperfuncionales tiroideos a menudo captan y retienen el MIBI pudiendo dar imágenes muy semejantes al adenoma de paratiroides llevando a falsas identificaciones de patología paratiroidea<sup>115</sup>. Se ha descrito además captación no específica en pacientes con osteítis fibrosa secundaria a enfermedad paratiroidea benigna<sup>116</sup> o maligna<sup>117</sup>. 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<sup>118,119</sup>, timomas, tumor carcinoide<sup>120</sup> y linfoma no-Hodgkin<sup>121</sup>.

En las series de los diferentes trabajos publicados existe un mayor número de resultados falsos negativos que falsos positivos para la gammagrafía. 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 puede observarse la ausencia de depósito de MIBI, así como si existe una actividad metabólica baja en la lesión paratiroidea<sup>71</sup>.

En NP no hemos obtenido ningún resultado FP. En la RS existe un 2,6% en el adenoma y un 6,5% en la hiperplasia. Esta diferencia pensamos es debida a que en NP realizamos una gammagrafía de tiroides convencional con <sup>99m</sup>Tc siempre que existen dudas de interpretación con lo que se eliminan errores de interpretación con lesiones que finalmente pertenecen a pato-

logía tiroidea. En la RS no se describe en general la realización de esta técnica para eliminar FP.

La gammagrafía de paratiroides disminuye el riesgo teórico de encontrar una segunda glándula paratiroidea anormal, que ocurre en un 10% de los casos<sup>122,123,124</sup>. Estudios comparativos entre la intervención quirúrgica de paratiroides tras exploración del cuello y tras la realización preoperatoria de la gammagrafía, muestran que se reduce el tiempo de cirugía en unos 30 minutos, lo que conlleva una mayor beneficio desde el punto de vista costo-efectividad<sup>108</sup>. Sin embargo, estos datos pertenecen a estudios retrospectivos con introducción de importantes sesgos y no han sido confirmados en estudios prospectivos<sup>125,126</sup>.

Es opinión generalizada que hoy en día no ha sido definitivamente aclarado el beneficio del uso rutinario de la gammagrafía de paratiroides en términos de eficacia, seguridad y/o costo-efectividad en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. Muchos autores siguen opinando que la localización preoperatoria de glándulas paratiroides anormales no es necesaria en una primera intervención<sup>127,128</sup>. La única excepción sería en pacientes en estado muy delicado<sup>129</sup> que se beneficiarían claramente al reducir el tiempo de cirugía e incluso podrían ser intervenidos con anestesia local<sup>130</sup>.

En pacientes con cirugía previa en el cuello, la exploración del mismo aumenta el grado de morbilidad<sup>131</sup>. Los casos de recurrencia de enfermedad son debidos en general a la presencia de glándulas ectópicas y extra-cervicales. En esta situación la localización gammagráfica incrementa el éxito de la cirugía<sup>132</sup>. Sin embargo la especificidad del método se ve influenciada si coexiste patología tiroidea, fundamentalmente nódulos (carcinoma o adenoma) que son causa de resultados falsos positivos en la exploración gammagráfica de paratiroides<sup>121</sup>.

### **Adenomas**

En cuanto a la eficacia diagnóstica de la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-MIBI en el grupo de adenomas, obtuvimos en NP una S del 85,3%, muy similar al 86,4% obtenida en la RS. La especificidad en NP fue del 100% frente al 94,4% de la RS. No obtuvimos ningún resultado FP frente al 2% de la RS. Los FN fueron similares en % en ambos grupos. En conjunto no existen diferencias estadísticamente significativas,  $p > 0,05$ .

Aunque en nuestra serie no existen resultados FP, sí se han descrito en la mayoría de los trabajos analizados. La E de la gammagrafía de tejido paratiroideo anormal con <sup>99m</sup>Tc-MIBI en la RS es del 94,4% como hemos analizado, con un VPP por encima del 91% en la mayoría de las series. No

obstante puede observarse depósito positivo en ausencia de enfermedad paratiroidea en algunos casos de patología tiroidea benigna y más concretamente en los adenomas solitarios tiroideos y en bocios multinodulares<sup>133</sup>.

Existe una mayor dificultad en la localización de las glándulas superiores que las inferiores, probablemente debido a la diferente posición de las glándulas con respecto al tiroides. La localización inferior izquierda se muestra como la más frecuente tanto en NP como en la RS<sup>134,135,136</sup>.

Podemos deducir que la sensibilidad en nuestro trabajo mejora la capacidad de localización a la de la RS. Esto es probablemente debido a poder disponer en NP de la historia clínica completa mientras que en la RS nos vemos limitados a lo publicado de los pacientes en cada estudio.

La Ex diagnóstica de la gammagrafía para el adenoma en NP se encuentra próxima al valor 1 (0,96), También existen variaciones significativas en la Ex dentro de los adenomas entre NP y la RS,  $p < 0,020$ .

### **Hiperplasia**

Si consideramos como criterio gammagráfico de hiperplasia la visualización de dos focos o más de captación, la S en NP (63,1%) se encuentra por debajo de la encontrada en la RS (75,3%), siendo esta diferencia signifi-



cativa,  $p < 0,010$ . Los valores de E fueron similares. Son igualmente muy similares los VPP y VPN para ambos.

En la revisión de la literatura se observa que existe una mayor dificultad en la localización de las glándulas hiperplásicas superiores a las inferiores<sup>137,138,139</sup>. En general se estudia un número muy inferior de hiperplasias respecto a los adenomas y muchas veces es difícil de diferenciar en los trabajos publicados ambos grupos.

En cuanto a la Ex, los valores en NP y en la RS son similares sin diferencias significativas.

### ***Eficacia diagnóstica de la ecografía***

La ecografía sigue siendo una prueba que se realiza de forma casi rutinaria como método de diagnóstico por imagen en el campo de la localización de glándulas paratiroides patológicas<sup>71,140,141,142</sup>.

Se realizó ECO cervical preoperatoria en 90 de los 126 pacientes de NP y en 1011 de los 1608 pacientes de los trabajos seleccionados en la RS.

### **Adenoma**

En NP se realizó ecografía en un 72% (90 pacientes) de los cuales el 88% (79) correspondían a adenomas. En la RS estas cifras para el adenoma fueron del 78% (785).

Si se compara la S entre NP (77,1) y la RS (86,4) existen diferencias significativas a favor de ésta,  $p < 0,025$ . Existen diferencias importantes en los rangos de S y otros datos estadísticos en los diferentes trabajos de la RS variando desde Taibo<sup>60</sup> (con valores de S del 21%) hasta el trabajo de Olai-zola<sup>70</sup> con valor de S del 95%. Esta variabilidad puede atribuirse a la experiencia de los ecografistas en cada caso.

Igual ocurre con la Ex con diferencias significativas,  $p < 0,020$ , entre NP y la RS.

### **Hiperplasia**

Se realizó ecografía en el 46% (11) de NP con hiperplasia y en el 57% (226) de los de la RS. Se consideró por la mayoría de los autores como criterio ecográfico para catalogar como hiperplasia la visualización de dos o más glándulas.

Existen diferencias significativas en los niveles de S y la Ex de ambos estudios,  $p < 0,040$ .

Al igual que en el adenoma, existen diferencias importantes de unos trabajos a otros, desde S del 41% de Taibo<sup>60</sup> al 96% de Olaizola<sup>143</sup> pudiendo achacarse a las mismas causas estas diferencias.

### ***Resultado comparativo gammagrafía-ecografía***

Si comparamos los valores de la gammagrafía y la ecografía, tanto en NP como en la RS los valores de S y E obtenidos son a favor de la primera.

Entre la S para la gammagrafía (87,5) y la ECO (77,6) existe diferencias significativas,  $p < 0,030$ . En cuanto a la E las diferencias entre la gammagrafía (94,5) y la ECO (88,8) no hay diferencias significativas.

Igualmente hay diferencias en el valor de la Ex para ambos grupos,  $p < 0,030$ .

## **Otras técnicas**

### **Gammagrafía de sustracción $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi**

Hay autores que utilizan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi con técnicas de sustracción. O'Doherty<sup>144</sup> es el primero en describir los primeros resultados utilizando gammagrafía de sustracción  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, con resultados de S del 97% y un 100% de VPP. Jeanguillaume<sup>145,146</sup> encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la S de  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y la gammagrafía de doble fase, a favor de la primera ( $p < 0,04$ ). Parece deducirse de forma general que la S de la gammagrafía de sustracción de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, son superiores a las obtenidas por la gammagrafía de doble fase.

Utilizando gammagrafía de sustracción con  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, Borley<sup>147</sup> cifra su VPP en 100%, mientras Melliere<sup>148</sup> con la misma técnica refiere una S del 95%.

### **Gammagrafía $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi-SPECT**

El uso de técnicas de SPECT para la localización de glándulas paratiroides patológicas en adenomas puede añadir mejores resultados. De los últimos artículos aparecidos en la literatura en el año 2000 y 2001 que tratan esta técnica<sup>72,149,150,151,152,153</sup>, parece deducirse que se produce un aumento de la S para pequeños adenomas (de menos de 500mg.) hasta el 98% y por

encima de este tamaño hasta el 100%. Todo ello hace pensar que ésta va a ser con toda probabilidad la técnica de elección en este campo.

### **Cirugía radioguiada y $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi**

El desarrollo reciente de nuevas técnicas eficaces de localización gammagráfica de las glándulas paratiroides ha permitido plantear un abordaje quirúrgico menos agresivo para extirpar la enfermedad uniglandular localizada preoperatoriamente. Esta técnica requiere una concentración positiva de un radiofármaco apropiado junto con el empleo de un sistema detector eficaz y manejable que pueda esterilizarse para su empleo intraoperatorio<sup>154</sup>. Con ella se consigue localizar con precisión la lesión responsable del hiperparatiroidismo en la cirugía, coincidiendo con la localización descrita en la gammagrafía<sup>155,156,157</sup>.

Aunque el número de pacientes estudiados con este método no es grande en los trabajos publicados hasta el momento, parece deducirse que la cirugía radioguiada permite con una mínima incisión, incluso con anestesia local, la extirpación de la glándula afecta de forma efectiva<sup>158</sup>. También se ha estudiado su eficacia en niños con hiperparatiroidismo en casos de adenomas mediastínicos y glándulas hiperplásicas<sup>159</sup>.

Pacientes con cirugía previa en el cuello conllevan mayores índices de morbilidad y podrían ser otra indicación de la cirugía radioguiada<sup>160,161</sup>.

Es necesario estudiar un mayor número de pacientes para llegar a conclusiones definitivas sobre esta técnica.

### **Determinación intra operatoria de PTHi**

El contar con un valor de referencia de PTHi con un gradiente elevado de caída del 75% entre la primera determinación y la realizada tras la paratiroidectomía, parece ser de una gran utilidad para demostrar la eficacia del tratamiento quirúrgico<sup>162,163,164</sup>. Esto es posible gracias a que la vida media de la PTHi no excede de unos pocos minutos, volviendo a valores normales a los 10-30 minutos de la extirpación. Se están publicando continuamente trabajos en este campo con buenos resultados<sup>165,166</sup>.

### ***Características anatómo-patológicas***

Los hallazgos posquirúrgicos mostraron que los adenomas eran más frecuentes en los cuadrantes inferiores de la glándula tiroidea tanto en NP como en la RS con resultados muy similares (67% y 65% respectivamente). Tan sólo Bergenfelz<sup>167</sup> encuentra un mayor porcentaje de localización superior (21 frente a 15 glándulas).

En cuanto a las **localizaciones ectópicas**, se refieren cifras que se encuentran alrededor del 2%<sup>148,168,169</sup>, aunque hay autores que se van a ci-

fras del 10-13%<sup>100</sup>. Se describen además en la literatura revisada diferentes mecanismos por los cuales se originan estas ectopias<sup>137,168</sup>; **Error! Marcador no definido.**,<sup>170</sup>.

Las glándulas paratiroides usualmente se encuentran en la cápsula posterolateral de la glándula tiroides, aunque con cierta frecuencia se encuentran dentro del tiroides 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. El aporte vascular para las glándulas paratiroides superiores se deriva de la arteria tiroidea inferior. Las dos glándulas inferiores se localizan habitualmente en posición anterior al nervio recurrente laríngeo e inferior a la intersección del nervio recurrente laríngeo y la arteria tiroidea inferior. Glándulas inferiores ectópicas pueden también encontrarse en alguna parte del mediastino superior y en el mediastino anterior. Las glándulas paratiroides inferiores reciben su sangre también a través de la arteria tiroidea inferior<sup>171</sup>.

Las glándulas paratiroides inferiores y el timo se originan del tercer arco branquial y durante la embriogénesis descienden juntos por el cuello. Las glándulas paratiroides inferiores se separan del timo y persisten próximas al polo inferior del tiroides. Si la separación de una de estas glándulas desde el timo falla, puede migrar a la zona del mediastino junto con el timo.

La mayoría de estas glándulas paratiroides inferiores ectópicas permanecen dentro o en la proximidad del timo.

Wang<sup>172</sup> en una serie de 21 pacientes con tumor paratiroideo mediastínico encuentra que 14 (67%) presenta paratiroides dentro del timo. Éstas son normalmente glándulas inferiores o glándulas paratiroides supernumerarias las cuales se derivan también del tercer arco branquial. Las glándulas paratiroides intratímicas pueden ser extirpadas con una timectomía trans-cervical, pero 1-2% de estas glándulas inferiores ectópicas pueden migrar al interior del mediastino haciéndolas entonces inaccesibles desde el cuello<sup>173</sup>.

Unas glándulas paratiroides que se encuentran en una posición correcta pueden desprenderse al interior del tórax por un aumento de peso, por un efecto de deslizamiento o por efecto de presión intra torácica negativa<sup>174</sup>. Esto afecta normalmente a la glándula paratiroidea superior que tiene un pedículo desde la arteria tiroidea inferior y generalmente es accesible a través de una incisión cervical. Hasta un 25% de pacientes con hiperparatiroidismo primario puede tener focos ectópicos de tejido paratiroideo mediastínico y la mayoría de ellos son accesibles a través de incisión en el cuello<sup>175</sup>.

Cope<sup>176</sup> en 1941 fue el primero en descubrir adenomas hiperfuncionantes de paratiroides en el interior del mediastino. Clark<sup>177</sup> en un trabajo con 285 pacientes, descubre que 64 (22%) presentan hiperparatiroidismo



primario por la presencia de glándulas mediastínicas; de estos, 52 están situadas en mediastino anterior y 12 en mediastino posterior.

También recogimos el peso de las glándulas extirpadas en el acto quirúrgico, cuando se hallaba consignado en la historia clínica (91% de los pacientes). Así pues, de un total de 126 pacientes, se analizaron 378 glándulas de las que 280 correspondían a adenomas y 98 eran glándulas hiperplásicas. La media de peso en nuestros adenomas fue de 1220 mg y de 980 en las hiperplasias.

En la RS, reuniendo los artículos que definían claramente el número de glándulas analizadas<sup>60,73,74,77,78,79,80,81,178,179</sup>, éstas ascendieron a 2160 adenomas y 615 hiperplásicas, con una media de peso de 1809 mg para los adenomas y 1187 para las hiperplasias.

Entre ambos grupos (adenoma e hiperplasia), el cálculo estadístico mostró diferencia significativa,  $p < 0,080$ .

En el estudio de Moka<sup>72</sup> se hace una comparación entre el peso glandular y la acumulación de MIBI poniendo en evidencia que existe una correlación entre ambos con un valor  $r$  de 0,77 (**Tabla 34**).

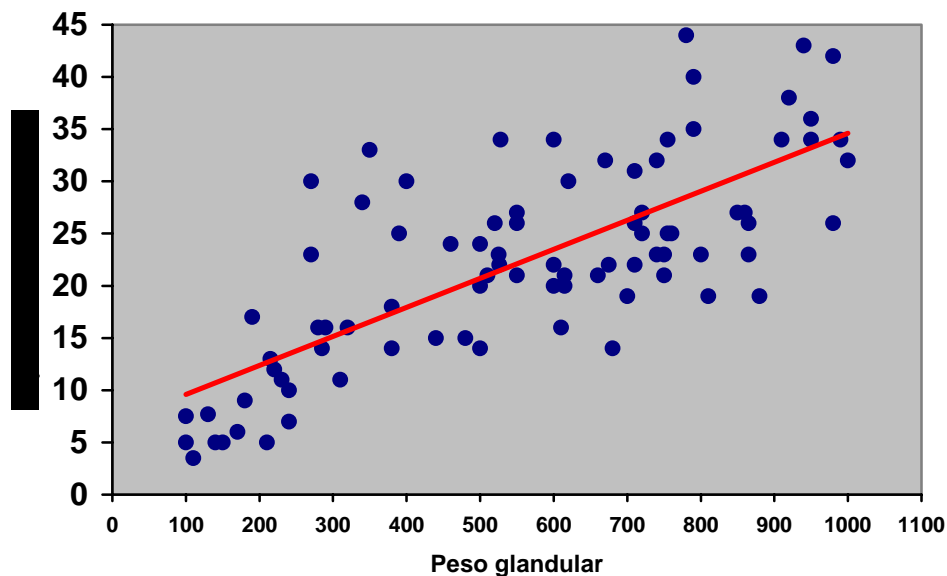


Tabla 34: Comparación entre el peso glandular y la acumulación de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI en 85 pacientes (Tomado de Moka y cols.)

Igualmente Melloul<sup>180</sup> en un trabajo muy reciente muestra la relación directa entre el aumento cuantitativo en el depósito de MIBI en relación directa al peso glandular así como con el contenido de células oxifílicas de dichas glándulas.

### ***Estudio costo-efectividad***

Aunque en nuestro medio es muy difícil obtener datos que nos lleven a analizar la relación costo-efectividad de la gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, sí hemos analizado este dato dentro de la RS realizada, donde

existen trabajos que analizan exclusivamente este apartado. Denham<sup>181</sup> realiza una RS sobre el coste / efectividad de la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi en la que analiza exhaustivamente 24 artículos con un total de 753 pacientes. El tiempo operatorio en el grupo al que no se había realizado la gammagrafía previa fue de 109,3 minutos mientras que en el grupo al que se le había realizado fue de 49 minutos. Esto según sus cálculos supone un ahorro de 650 \$ por paciente. Este tiempo se valora además en términos de beneficio en cuanto a disminución de morbilidad y efectos secundarios.

**CONCLUSIONES**

**1.** La gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI está indicada para la localización de las glándulas paratiroides:

- En pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente.
- En pacientes con hiperparatiroidismo primario recurrente.
- En pacientes con sospecha de adenoma ectópico o mediastínico.
- En pacientes con cirugía previa en el cuello

**2.** La gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi es el método de imagen más sensible, específico y exacto en el diagnóstico de adenoma de paratiroides.

**3.** La gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI supera a los demás métodos diagnósticos de localización de las glándulas paratiroides en casos de hiperplasia.

**4.** La gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI muestra una mayor eficacia diagnóstica que la ecografía tanto en el adenoma como en la hiperplasia.

**5.** Existe una mayor exactitud diagnóstica en la localización del adenoma que en la hiperplasia tanto en la gammagrafía como en la ecografía.

**6.** La gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI detectó como localización de glándulas paratiroides patológicas más frecuente la situada en polo inferior izquierdo tanto en el adenoma como en la hiperplasia.

**7.** La gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI se muestra como la prueba diagnóstica más exacta en la localización de glándulas paratiroides ectópicas.

**8.** Existe suficiente evidencia científica en la actualidad para asegurar que es suficiente, en pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo, realizar como prueba de imagen únicamente la gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI para la localización de paratiroides con adenoma y/o hiperplasia.

**9.** Los resultados en nuestra casuística son totalmente concordantes con la Revisión Sistemática realizada y por tanto en todo lo publicado sobre el tema en los últimos 5 años.

**10.** La utilización conjunta de la ecografía y la gammagrafía no aumenta la capacidad diagnóstica sobre la utilización en solitario de la gammagrafía.

**11.** Existe una relación directa entre el peso glandular y la positividad de la gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.

**12.** Es necesario realizar gammagrafía convencional de tiroides en todos los casos de dudas de interpretación de la gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI para eliminar los resultados falsos positivos.

**13.** Las nuevas técnicas que utilizan SPECT, cirugía radioguiada y determinación intra operatoria de PTHi presentan el futuro en el diagnóstico de localización y tratamiento de la patología hiperfuncional de las glándulas paratiroides.

**BIBLIOGRAFÍA**



1. 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;21:167-173.
2. Chapuis 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  
hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996;20:835-839.
3. Mitchell BK, Merrell RC, Kinder BK. Localization studies in patients  
with Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 483-498.
4. Doppman JL. Preoperative localization of parathyroid tissue in primary  
hyperparathyroidism. Bilezikian eds. *The parathyroids*. New York 1994;  
553-565.
5. Shana AR, Jaffe BM. Cervical exploration for primary Hyperthyroidism.  
*J Surg Oncol* 1993; 52: 14-17.
6. Harness JK, Organ CH, Thompson NW. Operative experience of US gen-  
eral surgery residents in thyroid and parathyroid disease. *Surgery* 1995;  
118: 1063-1070.

7. Shen W, Duren M, Morita E. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996; 131: 861-869.
8. Borley NR, Collins REC, O'Doherty M. Technetium-99m sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-directed unilateral neck exploration. *Br J Surg* 1996; 83: 989-991.
9. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992; 215: 300-317.
10. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 313-318.
11. O'Doherty MJ. Radionuclide parathyroid imaging. *J Nucl Med* 1997; 38: 840-841.
12. Shaha AR, Sarkar S, Strashun A , Yeh S. Sestamibi scan for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 1997;19:87-91
13. Lumachi F, Zucchetta P, Angelini F, Borsato N, Polistina F, Favia G et al. . Tumors of the parathyroid glands. Changes in clinical features and

- in noninvasive localization studies sensitivity. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:7-11.
14. ML DF, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L et al. . Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000;214:393-402.
15. Gotway MB , Higgins CB. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8:163-182.
16. Neumann DR, Jr EC, MacIntyre WJ, Chen EQ, Go RT , Licata AA. Regional body FDG-PET in postoperative recurrent hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:25-28.
17. 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: 438-441.
18. Coackley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC. 99Tc sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989; 10: 791-794.

19. Giordano A, Meduri G , Marozzi P. Parathyroid imaging with <sup>99</sup>Tc-m-tetrofosmin. *Nucl Med Commun* 1996;17:706-710.
20. Pattou F, Huglo D, Proye C. Radionuclide scanning in parathyroid diseases. *Br J Surg* 85; 1605-1616.
21. Lumachi F, Zucchetta P, Varotto S, Polistina F, Favia G , D'Amico D. Noninvasive localization procedures in ectopic hyperfunctioning parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:123-125.
22. Sopena R, Carreras JL. Gammagrafía paratiroidea. En *Medicina Nuclear. Técnicas, indicaciones y algoritmos diagnósticos*. Ed. Masson. Barcelona 1991.
23. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach. London: Churchill Livingstone, 1997.
24. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP J Club* 1996; 125: 14-16.

25. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 2. Getting the evidence straight. *ACP J Club* 1997; 126: 14-16.
26. Gray JM, Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 3. Developing evidence-based clinical policy. *ACP J Club* 1997; 126: 14-16.
27. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Cook D, Gray JM. Transferring evidence from research into practice: 4. Overcoming barriers to application. *ACP J Club* 1997; 126: 14-16.
28. Doppman J. Reoperative parathyroid surgery: localization procedures, parathyroid surgery. *Proc Surg* 1986; 18: 117-136.
29. Auguste LJ, Artie JN, Schnaap D. Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1990; 160: 333-336.
30. Jaeshke R, Guyatt GH, Sackett DL. For the evidence based medicine working group. User's guide to the medical literature. III: How to use an article about a diagnostic test. A: are the results of the study valid?, B: what were the results and will they help me in caring for my patients?. *JAMA* 1994; 271: 389-391.

31. Jaeshke R, Guiyatt GH, Sackett DL. For the evidence based medicine working group. User's guide to the medical literature. III: How to use an article about a diagnostic test. A: are the results of the study valid?, B: what were the results and will they help me in caring for my patients?. *JAMA* 1994; 271: 703-707.
32. Pattou F, Huglo D y Proye C. Radionuclide scanning in parathyroid diseases. *British Journal of Surgery* 1998; 85: 1605-1616.
33. Carreras Delgado JL. ¿Qué aporta la MBE a la Medicina Nuclear? I Jornadas de Medicina Nuclear Basada en la Evidencia. Vitoria 1999.
34. Haynes RB, Sackett D (Editors). Purpose and Procedure. *Evidence Based Medicine*. Nov/Dec 1995;1: 2-10.
35. Kent DL, Larson EB. Disease, Level of Impact, and Quality of Research Methods: Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1992; 27: 245-254.
36. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin* 1995; 105: 740-743.
37. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making* 1991; 11: 88-94.

38. Thornbury JR, Kido DK, Mushlin AI, Phelps CE, Mooney C, Fryback DG. Increasing the scientific quality of clinical efficacy studies of clinical studies of magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology* 1991; 26: 829-835.
39. Sacket DL, Scott W, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE. Churchill Livingstone. Madrid 1997.
40. Jaeschke R, Gordon H, Guyatt MS, Sackett DL. Users' Guide to The Medical Literature, III How to use an article about a diagnostic test. *JAMA* 1994; 271: 389-391.
41. Jaeschke R, Gordon H, Guyatt MS, Sackett DL. Users' Guide to The Medical Literature, III How to use an article about a diagnostic test. *JAMA* 1994; 271: 703-707.
42. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mundler O, Toubert ME et al. . Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37:1773-1778.
43. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE, Jr WR, Coogan AC , Jr LG. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase

- 99m Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1555-1562.
44. Sfakianakis GN, 3rd IG, 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.
45. McHenry CR, Lee K, Saadey J, Neumann DR , Jr EC. Parathyroid localization with technetium-99m-sestamibi: a prospective evaluation. *J Am Coll Surg* 1996;183:25-30.
46. Malhotra A, Silver CE, Deshpande V , Freeman LM. Preoperative parathyroid localization with sestamibi. *Am J Surg* 1996;172:637-640.
47. Schoenemann B, Wurm K, Bihl H , Merkle P. [Value of 99mTc-MIBI scintigraphy in diagnostic localization of hyperparathyroidism. A prospective study]. *Chirurg* 1996;67:32-36.
48. Blocklet D, Martin P, Schoutens A, Verhas M, Hooghe L , Kinnaert P. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. *Eur J Nucl Med* 1997;24:46-51.



49. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S et al. . Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med* 1997;24:143-149.
50. Caixas A, Berna L, Hernandez A, Tebar FJ, Madariaga P, Vegazo O et al. . Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. *Surgery* 1997;121:535-541.
51. Blanco I, Carril JM, Banzo I et al. Double-phase 99mTc sestamibi scintigraphy in the preoperative location of lesions causing hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 1997; 23: 291-297.
52. Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM , Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT [see comments]. *J Nucl Med* 1997;38:834-839.
53. Carter WB, Sarfati MR, Fox KA, Patton DD. Preoperative detection of sporadic parathyroid adenomas using 99mTc sestamibi: What role in clinical practice?. *Am Surg* 1997; 63: 317-321.

54. Neumann DR, Esselstyn CB, Kim EY, Go RT, Obuchowski NA, Rice TW. Preliminary experience with double-phase SPECT using Tc-99m sestamibi in patients with hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 217-221.
55. Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Suekane S, Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging. *Nephron* 1998; 78: 48-53.
56. Pattou F, Huglo D, Proye C. Radionuclide scanning in parathyroid diseases. *Br J Surg* 1998;85:1605-1616.
57. Hindié E, Melliere D, Perlemuter L, Jeanguillaume C, Galle P. Primary Hyperparathyroidism: Higher success rate of first surgery after preoperative Tc-99m sestamibi-I-123 subtraction scanning. *Radiology* 1997; 204: 221-228.
58. Blanco I, Carril J, Banzo I, Quirce R, Gutierrez C, Uriarte I et al. . [Study of primary hyperparathyroidism by double-phase gammagraphy using Tc99m-MIBI: preoperative detection of pathological glands]. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17:8-14.
59. Blanco I, Carril JM, Banzo I, Quirce R, Gutierrez C, Uriarte I et al. . Double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the preoperative loca-

- tion of lesions causing hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 1998;23:291-297.
60. Taibo JM. Utilidad de la gammagrafía con 99m-Tc-sestamibi en el diagnóstico de localización del hiperparatiroidismo. Tesis Doctoral. Bilbao, 1999.
61. Chapuis 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 hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996;20:835-839.
62. Light VL, McHenry CR, Jarjoura D, Sodee DB , Miron SD. Prospective comparison of dual-phase technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high resolution ultrasonography in the evaluation of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 1996;62:562-567.
63. Martin D, Rosen IB, Ichise M. Evaluation of single isotope technetium 99m sestamibi in localization efficiency for hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1996; 172: 633-636.
64. Geatti O. Parathyroid scintigraphy. *Q J Nucl Med* 1999;43:207-216.

65. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Takagi Y, Nagatani Y, Matsubara S. Hyperfunctional parathyroid glands with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scan: semiquantitative analysis correlated with histologic findings. *J Nucl Med* 1999;40:1792-1797.
66. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lamber 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* 1999; 116: 966-973.
67. Kusakabe K, Oshima M, Takami H, Murata H, Aburano T, Kubo A. [Evaluation of clinical utility of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy in the localization of hyperfunctioning parathyroid lesions in patients with hyperparathyroidism--a report of multicenter phase III clinical trials]. *Kaku Igaku* 1999;35:887-899.
68. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Preoperative localization of parathyroid adenomas using  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy. *Am J Med* 2000;108:733-736.
69. Mimura Y, Kanauchi H, Ogawa T, Kammori M, Kaminishi M. Review of 41 patients operated on for primary hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother* 2000:72s-76s.

70. Olaizola I, Zingraff J, Heuguerot C, Fajardo L, Leger A, Lopez J et al. . [(99m)Tc]-sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: static and dynamic explorations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1201-1206.
71. 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.
72. 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.
73. Peeler B, Martin W, Sandler M. Sestamibi parathyroid scanning and preoperative localization studies for patients with recurrent/persistent hyperparathyroidism or significant comorbid conditions: development of an optimal localization strategy. *Am Surg* 1997; 63: 37-46.
74. Bergenfelz A, Tennvall J, Valdemarsson S. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: a prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 121: 601-605.

75. Carter WB, Sarfati MR, Fox KA, Patton DD. Preoperative detection of sporadic parathyroid adenomas using <sup>99m</sup>Tc sestamibi: what role in clinical practice? *Am Surg* 1997; 63: 317-321.
76. Hindié E, Mellière D, Jeanguillaume C. Parathyroid imaging using simultaneous double window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *J Nucl Med* 1998; 39: 1100-1105.
77. Johnston LB, Carroll MJ, Britton E, Lowe DG. The accuracy of parathyroid gland localization in primary hiperparathyroidism using sestamibi radionuclide imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996,81: 346-352.
78. Pons F, Torregrosa JV, Vidal-Sicart S. Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 46-51.
79. Villar G, Ugarte E, Echevarria A, Vazquez JA. Utilidad de los estudios de localización preoperatorios en la intervención quirúrgica inicial del hiperparatiroidismo primario. *Med Clin* 1998; 110: 285-289.
80. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y. Comparison of Technetium-99m-MIBI, Technetium-99m-terofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1998; 39: 320-324.

81. Shepherd JJ, Burgess JR, Greenaway TM , Ware R. Preoperative sestamibi scanning and surgical findings at bilateral, unilateral, or minimal reoperation for recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 2000;135:844-848.
82. Moisa II, Silver CE. Scintigraphic localization of ectopic parathyroid lesions with thallium 201. *Head Neck* 1991; 13: 184-189.
83. Minuddin M, Whynott C. Ectopic parathyroid adenomas. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 27-32.
- 84 . Torregrosa JV, Palomar MR, Pons F, Sabater LI.. Has double phase mibi scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism?. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 37-40.
85. Neumann DR, Esselstyn CB, Go RT. Comparison of double phase <sup>99m</sup>Tc-sestamibi with <sup>123I</sup>-<sup>99m</sup>Tc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR* 1999; 23: 1671-1674.
86. Bergenfelz A, Tennvall J, Valdermarsson S, Lindblom P , Tibblin S. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: a prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997;121:601-605.

87. Villar G, Ugarte E, Echevarria A, Vazquez JA. Utilidad de los estudios de localización preoperatorios en la intervención quirúrgica inicial del hiperparatiroidismo primario. *Med Clin* 1998; 110: 285-289.
88. Peeler B, Martin W, Sandler M. Sestamibi parathyroid scanning and preoperative localization studies for patients with recurrent/persistent hyperparathyroidism or significant comorbid conditions: development of an optimal localization strategy. *Am Surg* 1997; 63: 37-46.
89. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S et al. . Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med* 1997;24:143-149.
90. Sarfati E, Billotey C, Halimi B, Fritsch S, Cattan P , Dubost C. Early localization and reoperation for persistent primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1997;84:98-100.
91. Jofre J, Gonzalez P, Massardo T , Zavala A. Optimal imaging time for delayed images in the diagnosis of abnormal parathyroid tissue with Tc-99m sestamibi. *Clin Nucl Med* 1999;24:594-596.



92. Song AU, Phillips TE, Edmond CV, Moore DW , Clark SK. Success of preoperative imaging and unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:393-397.
93. James C, Starks M, MacGillivray DC , White J. The use of imaging studies in the diagnosis and management of thyroid cancer and hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:145-169.
94. Lorenz K, Nguyen-Thanh P , Dralle H. Unilateral open and minimally invasive procedures for primary hyperparathyroidism: a review of selective approaches. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:106-117.
95. Loney EL, Buscombe JR, Hilson AJ, Davenport A , Francis IS. Preoperative imaging of parathyroid glands. *Lancet* 1999;354:1819-1820.
96. Geatti O. Parathyroid scintigraphy. *Q J Nucl Med* 1999;43:207-216.
97. Wada A, Sugihara M, Sugimura K , Kuroda H. Magnetic resonance imaging (MRI) and technetium-99m-methoxyisocitrate (MIBI) scintigraphy to evaluate the abnormal parathyroid gland and PEIT efficacy for secondary hyperparathyroidism. *Radiat Med* 1999;17:275-282.
98. Arkles LB, Jones T, Hicks RJ, MA DL , Chou ST. Impact of complementary parathyroid scintigraphy and ultrasonography on the surgical

- management of hyperparathyroidism [see comments]. *Surgery* 1996;120:845-851.
99. Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R, Molea N, A DL, Marcocci C et al. . Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1465-1470.
100. Nguyen B. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. *Radiographics* 1999; 19: 601-614.
101. Borley NR, Collins REC, O'Doherty M, Coakley A. Technetium-99m sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-directed unilateral neck exploration. *Br J Surg* 1996; 83: 989-991.
102. Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P. Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 835-840.
103. Sofferman RA, Nathan MH, Fairbank JT. Preoperative technetium Tc 99m sestamibi imaging: paving the way to minimal-access parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 369-374.

104. Takami H, Oshima M, Sugawara I, Satake S, Ikeda Y, Nakamura K et al. . Pre-operative localization and tissue uptake study in parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi. *Aust N Z J Surg* 1999;69:629-631.
105. Thordarson H, Fjeld JG, Rootwelt K, Pfeffer P , Bollerslev J. Scintigraphic localization of ectopic parathyroid tissue. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;117:3949-3952.
106. M DB, Voltolini L, Paladini P, Cacchiarelli M, Vella A , Gotti G. Ectopic parathyroid adenoma. Two cases treated with video-assisted thoracoscopic surgery. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:51-52.
107. Kiratli PO, Peksoy I, Erbas B, Gedikoglu G , Karabulut N. Technetium-99m pertechnetate uptake in ectopic parathyroid adenoma. *Ann Nucl Med* 1999;13:113-115.
108. Dietlein M, Knapp WH, Lauterbach KW , Schicha H. Economic evaluation studies in nuclear medicine: the need for standardization. *Eur J Nucl Med* 1999;26:663-680.
109. Dillavou ED, Jenoff JS, Intenzo CM , Cohn HE. The utility of sestamibi scanning in the operative management of patients with primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:540-545.

110. Brasseur E, Philips JC, Belhocine T , Rigo P. [Diagnosis of primary hyperparathyroidism: role of scintigraphy]. *Rev Med Liege* 2000;55:39-44.
111. Udelsman R, Donovan PI , Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 2000;232:331-339.
112. Adler LP, Akhrass R, Ma D , Bloom AD. False-positive parathyroid scan leading to sternotomy: incidental detection of a thymoma by C-11 methionine positron emission tomography. *Surgery* 1997;122:116-119.
113. Johnston LB, Carroll MJ, Britton KE, Lowe DG, Shand V, Besser GM. The accuracy of parathyroid gland localization in primary hyperparathyroidism using sestamibi radionuclide imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 346-352.
114. Hutchesson ACJ, Bundred NJ, Ratcliffe WA. Survival in hypercalcaemic patients with cancer and co-existing primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1995; 71: 28-31.
115. Koss WGM, Brown MR, Balfour JF. A false-positive localization of parathyroid adenoma with technetium Tc 99m sestamibi scan secondary to a thyroid follicular carcinoma. *Arch Surg* 1996; 131: 216-217.

116. Chen EM, Mishkin FS. Parathyroid hyperplasia may be missed by double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy alone. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 222-226.
117. Lu G, Shih WJ, Xiu JY. Technetium-99m MIBI uptake in recurrent parathyroid carcinoma and brown tumors. *J Nucl Med* 1995; 36: 811-813.
118. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J, Mallin W, Georgiou M, Deriso GT. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med* 1996; 37: 798-804.
119. McHenry CR, Lee K, Saadey J, Neumann DR, Esselstyn CB. Parathyroid localization with technetium 99m-sestamibi: a prospective evaluation. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 25-30.
120. Perez-Monte JE, Brown ML, Clarke MR, Watson CG, Carty SE. Parathyroid hyperplasia, thymic carcinoid and pituitary adenoma detected with technetium-99m-MIBI in MEN type 1. *J Nucl Med* 1997; 38: 1767-1769.
121. Norman JG, Jaffray CE, Chheda H. The false-positive parathyroid sestamibi: a real or perceived problem and a case for radioguided parathyroidectomy. *Ann Surg* 2000;231:31-37.

122. Shen W, Sabanci U, Morita ET, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Sestamibi scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. *Arch Surg* 1997; 132: 969-976.
123. Pattou F, Oudar C, Huglo D, Radacot A, Carnaille B, Proye C. Localization of abnormal parathyroid glands with jugular sampling for parathyroid hormone, and subtraction scanning with sestamibi or terofosmin. *Aust NZJ Surg* 1998; 68: 108-111.
124. Duh QY, Udén P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992; 16: 654-661.
125. Wei JP, Burke GJ. Analysis of savings in operative time for primary hyperparathyroidism using localization with technetium 99m sestamibi scan. *Am J Surg* 1995; 170: 488-491.
126. Casas AT, Burke GJ, Mansberger AR, Wei JP. Impact of technetium-99m-sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 1994; 60: 12-17.
127. National Institute of Health conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-597.

128. Onsel C, Sommezoglu K, Camsari G, Atay S, Cetin S, Erdil YT. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in pulmonary tuberculosis. *J Nucl Med* 1996; 37: 233-238.
129. Peeler BB, Martin WH, Sandler MP, Goldstein RE. Sestamibi parathyroid scanning and preoperative studies for patients with recurrent/persistent hyperparathyroidism or significant comorbid conditions: development of an optimal localization strategy. *Am Surg* 1997; 63: 37-46.
130. Chapuis Y, Richard B, Fulla Y, Bonnichon P, Tarla E, Icard P. Surgery of primary hyperparathyroidism by unilateral approach under local anesthesia and intraoperative determination of PTH 1-84. *Ann Endocrinol (París)* 1994; 55: 171-174.
131. Mariette C, Pellissier L, Combemale F, Quievreux JL, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Chir* 1998; 104: 186-196.
132. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996; 224: 308-321.

133. Staudanherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 143-149.
134. Rauth JD, Sessions RB, Shupe SC , Ziessman HA. Comparison of Tc-99m MIBI and TI-201/Tc-99m pertechnetate for diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 1996;21:602-608.
135. Blanco I, Carril JM, Banzo I, Quirce R, Gutierrez C, Uriarte I et al. . Double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the preoperative location of lesions causing hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 1998;23:291-297.
136. Blocklet D, Martin P, Schoutens A, Verhas M, Hooghe L , Kinnaert P. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. *Eur J Nucl Med* 1997;24:46-51.
137. Blanco I, Carril J, Banzo I, Quirce R, Gutierrez C, Uriarte I et al. . [Study of primary hyperparathyroidism by double-phase gammagraphy



- using Tc99m-MIBI: preoperative detection of pathological glands]. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17:8-14.
138. Blocklet D, Martin P, Schoutens A, Verhas M, Hooghe L , Kinnaert P. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. *Eur J Nucl Med* 1996;24:46-51.
139. Malhotra A, Silver CE, Deshpande V. Preoperative parathyroid localization with sestamibi. *Am J Sur* 1996; 172: 637-640.
140. Billy HT, Rimbus DR, Hartzman S, Latimer RG. Technetium-99m-sestamibi single agent localization versus high resolution ultrasonography for the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 1995; 61: 882-888.
141. Bonjer HJ, Bruining HA, Valkema R, Lameris JS, Herder WW, van der Harst E. Single radionuclide scintigraphy with Tc99m-sestamibi and ultrasonography in hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1997; 163: 27-32.
142. Light VL, McHenry CR, Jarjoura D, Sodee DB, Miron SD. Prospective comparison of dual-phase technetium-99m-sestamibi scintigraphy and

- high resolution ultrasonography in the evaluation of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 1996; 62: 562-568.
143. Olaizola I, Zingraff J, Heuguerot C, Fajardo L, Leger A, Lopez J. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: static and dynamic explorations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1201-1206.
144. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells CP. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 313-318.
145. Jeanguillaume C, Urena P, Hindie E, Prieur P, Petrover M, Menoyo-Calonge V et al. . Secondary hyperparathyroidism: detection with I-<sup>123</sup>Tc-<sup>99m</sup>Sestamibi subtraction scintigraphy versus US. *Radiology* 1998;207:207-213.
146. Jeanguillaume C, Hindie E, Melliére D , Galle P. Recent progress in radionuclide imaging of parathyroid glands. *Ann Endocrinol* 1997;58:143-151.
147. Borley NR, Collins REC, O'Doherty M, Coakley A. Technetium-99m-sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-directed unilateral neck exploration. *Br J Surg* 1996; 83: 989-991.

148. Melliére D, Hindie E, Voisin MC. Hyperparathyroïdie primaire. Optimisation des résultats chirurgicaux par la scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi pré-opératoire systématique. *Chirurgie* 1997; 122: 98-105.
149. Neumann DR, Jr EC, Madera AM. Sestamibi/iodine subtraction single photon emission computed tomography in reoperative secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2000;128:22-28.
150. Moka D, Eschner W, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium-99m MIBI-SPET: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000; 128: 29-35.
151. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Lind P. Comparison between  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin/pertechnetate subtraction scintigraphy and  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT for preoperative localization of parathyroid adenoma in an endemic goiter area. *Invest Radiol* 2000;35:453-459.
152. Nguyen BD, Roarke MC, Dutton NA. Intrathyroid parathyroid adenoma: planar and SPECT Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2000;25:59-60.
153. Castellani M, Reschini E, Longari V, Paracchi A, Corbetta S, Marotta G et al. Role of Tc-99m sestamibi in the diagnosis and surgical decision-

- making process in primary hyperparathyroid disease. *Clinical Nucl Med*. 2001; 26: 139-144.
154. Perkins AC, Ardi JC. Intra-operative nuclear medicine in surgical practice. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 1006-1015.
155. Rossi HL, Ali A , Prinz RA. Intraoperative sestamibi scanning in reoperative parathyroidectomy. *Surgery* 2000;128:744-750.
156. Dralle H, Lorenz K , Nguyen-Thanh P. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy--selective approach to localized single gland adenoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:556-562.
157. Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, Shacham-Lehrman H, Gat A, Brazovsky E et al. . Clinical applications of gamma-detection probes - radioguided surgery. *Eur J Nucl Med* 1999;26:S26-S35.
158. Singer JA, Sardi A, Conaway G, Spiegler EJ. Minimally invasive parathyroidectomy utilizing a gamma detecting probe intraoperatively. *Med J* 1999; 48: 35-38.
159. Martínez DA, King DR, Romshe C, Lozano RA, Morris JD, O'Dorisio MS. Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: a new approach. *J Pediatric Surg* 1995; 30: 1306-1309.

160. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 1998; 124: 1088-1092.
161. García A, Soriano A, Rodado S, Martín J, Hernandez J. Cirugía paratiroides mínimamente invasiva con gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi y cirugía radioguiada con sonda: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19: 403-408.
162. Dackiw AP, Sussman JJ, Jr FH, Delpassand ES, Stanford P, Hoff A et al. . Relative contributions of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000;135:550-555.
163. Chen H, Sokoll LJ , Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999;126:1016-1021.
164. Marcocci C, Mazzeo S, Bruno-Bossio G, Picone A, Vignali E, Ciampi M et al. . Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol* 1998;139:72-77.

165. Yamashita H, Noguchi S, Futata T, Mizukoshi T, Uchino S, Watanabe S et al. . Usefulness of quick intraoperative measurements of intact parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother* 2000;54 Suppl 1 JC - A59:108s-111s.
166. Bergenfelz A , Ahren B. Intraoperative secretion of intact parathyroid hormone and amino-terminal parathyroid hormone fragments from normal parathyroid glands associated with solitary parathyroid adenoma. *World J Surg* 1997;21:30-34; discussion 34-35.
167. Bergenfelz A, Tennvall J, Valdemarsson S. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: A prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 121: 601-605.
168. Moinuddin M , Whynott C. Ectopic parathyroid adenomas: multi-imaging modalities and its management. *Clin Nucl Med* 1996;21:27-32.
169. Careter WB, Sarfati MR, Fox KA, Patton DD. Preoperative detection of sporadic parathyroid adenomas using 99mTc sestamibi: What role in clinical practice? *Am Surg* 1997; 63: 317-321.
170. Klieger P , O'Mara R. The diagnostic utility of dual phase Tc-99m sestamibi parathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 1998;23:208-211.

171. Knight R, Ratzer ER, Fenoglio ME, Moore JT. Thoracoscopic excision of mediastinal parathyroid adenomas: A report of two cases and review of the literature. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 481-485.
172. Wang C. Parathyroid re-exploration: a clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg* 1997; 186: 140-145.
173. Clark OH, Duh QY. Primary hyperparathyroidism, a surgical perspective. *End Metab Clin North Am* 1989; 18: 701-714.
174. Doherty GM, Doppmann JL, Miller DL. Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1992; 215: 101-106.
175. Smythe WR, Bavaria JE, Hall RA. Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid adenoma. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 236-238.
176. Cope O. Surgery of hyperparathyroidism: the occurrence of parathyroid glands in the mediastinum and the division of the operation into two stages. *Ann Surg* 1941; 114: 706-733.
177. Clark OH. Mediastinal parathyroid tumors. *Arch Surg* 1988; 123: 1096-1099.

178. Neumann DR, Jr EC, Go RT, Wong CO, Rice TW , Obuchowski NA. Comparison of double-phase  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi with  $^{123}\text{I}$ - $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1671-1674.
179. Villar G, E UA, Echevarria A , Vazquez JA. Usefulness of preoperative location studies in the initial surgical intervention in primary hyperparathyroidism . *Med Clin* 1998;110:285-289.
180. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser, Gal R.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumor size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 209-213.
181. Denham D, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 293-305.