



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**EFECTO DE LOS CALCIO-ANTAGONISTAS EN LA
SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA DEL TECNECIO $99m$
SESTAMIBI EN PACIENTES CON
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: EXPERIENCIA EN
UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE 3ER. NIVEL**

T E S I S D E P O S T G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

PRESENTA:

DR. RODRIGO JESUS ROSADO CANTO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”.

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”.

DIRECTOR DE TESIS

ABREVIATURAS

⁹⁹ mTc-MIBI	Tecnecio 99 marcado – Metoxi isobutil isonitrilo
CA	Calcio-antagonistas
DM	Diabetes Mellitus
DLP	Dislipidemia
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
HAS	Hipertensión arterial sistémica
HPTP	Hiperparatiroidismo primario
IMC	Índice de masa corporal
PTH	Hormona paratiroidea
TAD	Presión arterial diastólica
TAS	Presión arterial sistólica
TSH	Hormona estimulante de tiroides

CONTENIDO

- 1. MARCO TEÓRICO**
- 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 3. JUSTIFICACIÓN**
- 4. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN**
- 5. HIPÓTESIS**
- 6. ÁREA DE ESTUDIO**
- 7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**
 - a. Generales**
 - b. Específicos**
- 8. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 9. RESULTADOS**
- 10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**
- 11. ANEXOS**
- 12. BIBLIOGRAFÍA**

1. MARCO TEÓRICO

El HPTP es una patología relativamente frecuente, se caracteriza por un incremento en la síntesis y secreción de PTH por una o más glándulas paratiroides, lo que resulta en concentraciones altas de calcio sérico; se presenta aproximadamente en 1 de cada 500 mujeres y en 1 de cada 2,000 hombres entre la quinta y la séptima década de la vida. (1)

Hasta la década de 1990, el tratamiento de elección del HPTP era la exploración cervical bilateral con resección de todas las glándulas con una apariencia anormal.(2) El abordaje quirúrgico a cambiado desde la aparición de nuevas técnicas de medicina nuclear, específicamente con el reconocimiento de que el gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI (sestamibi) es captado y retenido por las glándulas paratiroides anormales, particularmente los adenomas solitarios; esto llevó al desarrollo de la cirugía de paratiroides por invasión mínima. Existe evidencia que sustenta que el gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI y la cirugía dirigida ofrecen muchas ventajas: menor tiempo quirúrgico, morbilidad y costos, así como una recuperación más rápida. (3,4)

La sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI varía considerablemente de un centro a otro, de rangos que van del 39% al 100%, la razón de dicha variabilidad es desconocida. (5) En el INCMNSZ la sensibilidad reportada en un estudio previo es de 79.1%, con especificidad de 86.7%; a pesar de esta relativa alta sensibilidad, tan solo 58.2% de los adenomas encontrados en el transoperatorio coincidían con la localización gammagráfica. (6)

Actualmente se conocen varios factores que influyen en la captación de ^{99m}Tc -MIBI, y por lo tanto en la sensibilidad de la prueba: un mayor tamaño del adenoma, niveles altos de PTH y de calcio sérico, así como la gravedad de la sintomatología son factores que hacen más probable la localización gammagráfica del adenoma previo a la cirugía. (7,8). Por otro lado, la presencia de un adenoma de localización superior, histología de hiperplasia paratiroidea, enfermedad multiglandular o bocio multinodular concomitante, son condiciones que aumentan la probabilidad de que se reporte un gammagrama como no localizador. (9,10,11)

Existen mecanismos que explican la captación selectiva de ^{99m}Tc -MIBI por los adenomas paratiroideos, algunos de los cuales se podrían modificar con el objetivo de mejorar el rendimiento del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI. Las mitocondrias son el componente celular responsable de la concentración del radiofármaco en los adenomas paratiroideos. (12) Esto explica porque los adenomas que se componen predominantemente de células oxifílicas, que son de alta densidad mitocondrial, presentan más gammagramas localizadores. (13,14) Otro mecanismo que influye en la captación de ^{99m}Tc -MIBI es la expresión de la glucoproteína-P, un producto de transcripción del gen de multidrogo-resistencia que regula bombas de flujo celular. La glucoproteína-P se encuentra poco expresada en el tejido paratiroideo anormal, lo que favorece la captación de ^{99m}Tc -MIBI.(15,16,17) Se conoce que varios fármacos pueden incrementar la expresión del gen de multidrogo-resistencia, y por lo tanto teóricamente podrían disminuir la captación del radiofármaco, dentro de éstos fármacos se encuentran los calcio-antagonistas. (18,19)

Estudios *in vitro* han demostrado que las variaciones en las concentraciones intra y extracelular de calcio y sodio modulan la captación de ^{99m}Tc -MIBI por las células

tumorales, esto probablemente mediado a través de cambios en los potenciales de acción.

(20) También se ha demostrado que los fármacos calcio-antagonistas, influyen *in vitro* en la secreción de PTH y en los potenciales de membrana celular en las células paratiroideas.

(21)

Esto plantea la posibilidad de que el empleo de calcio-antagonistas por pacientes con HPTP podría afectar la sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI. La información con respecto al uso de calcio-antagonistas y la sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI es limitada y controversial. En un grupo de 198 pacientes, los calcio-antagonistas fueron usados más frecuentemente en aquellos con gammagramas negativos [siete de 30 (23%) contra 24/168 (14%)]; la razón de momios de tener un gammagrama negativo en pacientes que toman calcio-antagonistas se estimó en 2.88 (95% IC, 1.03-8.10; $p=0.045$). (22) En un estudio más reciente, que incluyó 161 pacientes, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de verdaderos positivos contra falsos negativos/positivos en los pacientes que tomaban calcio-antagonistas: 8 contra 5; $p=.09$, para los adenomas pequeños y 11 contra 1; $p=.12$, para los adenomas grandes. (23)

El uso de fármacos es de los pocos factores modificables que influyen en la sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI, por lo que representa un campo de estudio muy prometedor, al mismo tiempo que poco estudiado. El propósito del presente estudio es determinar si existe diferencia en la sensibilidad del gammagrama localizador prequirúrgico con ^{99m}Tc -MIBI en pacientes con HPTP que usan calcioantagonistas versus los que no los usan.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La presencia de estudios no localizadores limita la sensibilidad de los gammagramas con ^{99m}Tc-MIBI en pacientes con HPTP. Los gammagramas no localizadores no permiten que se lleve a cabo una cirugía por mínima invasión. En consecuencia, se les tiene que realizar a los pacientes una exploración cervical bilateral, la cual conlleva mayor riesgo anestésico, morbilidad, tiempo de curación y recursos económicos.

3. JUSTIFICACIÓN

El gammagrama con ^{99m}Tc-MIBI es el estudio no invasivo de localización preoperatoria más sensible en pacientes con HPTP. No obstante, incluso cuando se emplea de manera combinada con otros estudios de localización (ultrasonido y tomografía computada), la frecuencia de estudios localizadores para enfermedad uni-glandular puede llegar a ser tan baja como 63% (23); esto tiene como consecuencia que no se pueda llevar a cabo una cirugía de invasión mínima en aproximadamente un tercio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. La paratiroidectomía dirigida ha demostrado ofrecer amplios beneficios a los pacientes con hiperparatiroidismo primario, tanto menos complicaciones como una recuperación más rápida; es por eso que consideramos importante investigar los factores que se asocian a incremento en la frecuencia de gammagramas no localizadores, particularmente el efecto de los medicamentos calcio-antagonistas como factor potencialmente modificable.

4. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético.

5. HIPÓTESIS

El empleo de fármacos calcio-antagonistas antes de realizarse el gammagrama preoperatorio con ^{99m}Tc-MIBI se relaciona con un aumento en la frecuencia de gammagramas no localizadores.

6. ÁREA DE ESTUDIO

Área clínica. Consulta externa de los Departamentos de Medicina Interna y Endocrinología, así como sectores de hospitalización

7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

a) Generales

1. Determinar si existe relación entre el uso de fármacos calcio-antagonistas y el incremento en la frecuencia de gammagramas con ^{99m}Tc -MIBI no localizadores.

b) Específicos

1. Realizar un análisis descriptivo de los pacientes con hiperparatiroidismo primario causado por adenoma paratiroideo.
2. Conocer la frecuencia de gammagramas no localizadores en pacientes con hiperparatiroidismo primario causado por adenoma paratiroideo.
2. Establecer si existen factores clínicos, antropométricos y bioquímicos que influyan en la frecuencia de gammagramas con ^{99m}Tc -MIBI no localizadores.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Para llevar a cabo este estudio retrospectivo, observacional y transversal, se realizó una base de datos que incluyó a pacientes con diagnóstico histopatológico de hiperparatiroidismo primario causado por adenoma paratiroideo, provenientes de la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología del INCMNSZ, durante el periodo comprendido del año 2004 al 2010. Se incluyeron a un total de 110 pacientes mestizos mexicanos de ambos géneros, con un rango de edad de 18 a 85 años.

Se excluyeron a aquellos pacientes que no contaban con un expediente clínico completo, a los que se les realizó el estudio gammagráfico fuera de este Instituto y aquellos con cirugía previa de paratiroides. También se excluyeron a los pacientes con diagnóstico histopatológico de hiperplasia y carcinoma paratiroideo. Mediante la revisión del expediente clínico se estableció la presencia o ausencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y finalmente, si usaban o no medicamentos calcio-antagonistas, así como su dosis.

La población de estudio se dividió en dos grupos: pacientes con gammagrama localizador y con gammagrama no localizador. Se definió como gammagrama localizador si el estudio identificó una zona hipercaptante sugestiva de adenoma que coincidió con el hallazgo intraoperatorio, tanto en el lado del cuello (derecho o izquierdo) como en su localización exacta (inferior o superior). Se consideró como gammagrama no localizador si el estudio no demostró alguna zona focal hipercaptante en la fase paratiroidea, si localizó en el lado contralateral donde se encontró quirúrgicamente el adenoma o si el gammagrama localizó

en el lado correcto pero la zona hipercaptante era distante al sitio donde se encontró el adenoma.

Mediciones bioquímicas y antropométricas.

Salvo la determinación sérica de vitamina D 25OH total, todas las muestras bioquímicas se procesaron en el laboratorio central del INCMNSZ. Se obtuvo la siguiente información de los expedientes clínicos: niveles séricos pre y posquirúrgicos de PTH y calcio; niveles séricos prequirúrgicos de fósforo, magnesio, vitamina D 25OH total y hormona estimulante de tiroides (TSH), así como calcio, fosforo y citrato urinario en orina de 24 hrs. La medición de calcio, fósforo y magnesio se realizó mediante espectrofotometría con un equipo Synchron CX (Beckman Systems, Fullerton CA). Las determinaciones de PTH y TSH se obtuvieron con el método cuantitativo de inmunoensayo- quimioluminiscencia (Beckman Coulter, Inc.). Finalmente, para la medición sérica de vitamina D 25OH total se empleó un método combinado de cromatografía y espectrometría de masas (Quest Diagnostics, CA).

Las cifras de presión arterial, peso y talla de los pacientes se obtuvieron del expediente clínico. El IMC se calculó dividiendo el peso entre la talla (m^2). Se revisó también el reporte definitivo de patología y el peso del adenoma (g).

Imagen gammagráfica

Para realizar los gammagramas de paratiroides se utilizó un equipo marca Siemens, modelo E.cam, 1998 y el detector utiliza un colimador de ultra-altaresolución. Los estudios se realizaron a las 10 a.m., a los pacientes se les inyectó por vía intravenosa 20 milicurios de ^{99m}Tc -MIBI y las imágenes se obtuvieron 20 minutos después de aplicar el sestamibi (fase

tiroidea), se tomó posteriormente una nueva imagen a los 120 minutos (fase paratiroidea). Las imágenes fueron interpretadas únicamente por dos especialistas en medicina nuclear.

Densitometría ósea

La densidad mineral ósea se midió en columna lumbar (L1-L4), cadera y tercio distal del radio no dominante mediante absorciometría dual de rayos X con un equipo Delphi, versión 1.0 (Hologic, Bedford MA.). El equipo se calibra a diario y recibe mantenimiento semestralmente. El coeficiente de variación es de 0.9% para la columna lumbar, 1.2% para la cadera, y el 2% para el radio distal. Los valores de densidad ósea se reportan como T score.

Análisis Estadístico

Las variables con una distribución normal, determinado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se expresaron como media y desviación estándar (\pm DE), mientras que las variables con una distribución asimétrica se reportaron como mediana (intervalo intercuartil). Para la comparación de las variables entre ambos grupos (gammagrama localizador y gammagrama no localizador) se emplearon las pruebas de χ^2 de Pearson, t de Student, o la U de Mann-Whitney. Aquellas variables que afectan a la sensibilidad del gammagrama (determinado por trabajos previos), así como las variables que mostraron tendencia a la significancia al comparar ambos grupos se incluyeron para el análisis univariado. Todas las variables que mostraron una significancia menor de 0.20 en el análisis univariado se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariado, esto con la finalidad de evaluar posibles factores de confusión. Se incluyó el uso de calcio-antagonistas en los análisis univariado y multivariado, independientemente del valor inicial p , ya que es el motivo principal de investigación en este estudio. Los resultados se expresaron como p , considerándose como valor significativo ≤ 0.05 , o como razón de momios (OR)

con intervalos de confianza de 95%. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 17.0 (Chicago, IL).

9. RESULTADOS

Las características de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. Se incluyeron a un total de 110 pacientes. El grupo de gammagrama localizador (grupo 1) incluyó a 87 pacientes (74 mujeres, 85.1%), con una media de edad de 55.4 ± 12.3 años; el grupo de gammagrama no localizador (grupo 2) incluyó a 23 pacientes (19 mujeres, 82.6%) con una media de edad de 50.2 ± 15.5 años.

No se encontró diferencia en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 9.2% vs 17.4% ($p=0.595$), hipertensión arterial sistémica 39.1% vs 16.1% ($p=0.878$) y dislipidemia 27.6% vs 17.4% ($p=0.853$). Por lo que respecta a las medidas antropométricas, éstas fueron similares entre ambos grupos: peso 65.8 ± 13.5 kg y 67.8 ± 16.1 kg ($p=0.554$); talla 155 ± 8.9 cm y 158 ± 8.8 cm ($p=0.274$); IMC 27 ± 4.7 y 26.8 ± 4.7 ($p=0.888$).

El calcio sérico pre-quirúrgico se encontró similar en ambos grupos: grupo 1 con 11.5 ± 1.1 y grupo 2 con 11.4 ± 0.75 ($p=0.665$); lo mismo sucedió al comparar el resto del perfil bioquímico. El peso del adenoma fue muy parecido entre ambos grupos: grupo 1 de 1.0 g (0.50-2.5) y grupo 2 de 1.2 g (0.52-1.7, $p=0.515$)

Se encontró una diferencia (tendencia) al comparar la enfermedad ósea entre ambos grupos, siendo ésta más grave en el grupo de pacientes del grupo 1: T score de cadera de -1.5 (-0.8 - -2.3) y grupo 2 de -1 (-0.2 - -1.8, $p=0.061$); el T score de columna -2.4 (-1.5 - -3.2) en el grupo 1 y en el grupo 2 -1.45 (-0.9 - -3.2, $p=0.183$). Del grupo 1, 3 (14.9%) usaban calcio-antagonistas; 4 pacientes (17.4%) tomaban calcio-antagonistas del grupo 2, no se encontró diferencia significativa ($p=0.503$).

Se compararon las características de los pacientes con gammagrama localizador y no localizador separando a los pacientes con adenomas con peso >1 g de los de adenomas con peso ≤ 1 g (ver Tabla 2). Al evaluar al grupo con adenomas con peso > 1 g, se encontró que los pacientes con gammagrama localizador tienen adenomas con mayor peso (2.5g, 1.38-3.4) que los pacientes con gammagrama no localizador (1.6g, 1.2-2), esta diferencia fue significativa ($p=0.036$). Por otro lado,

en el grupo con adenomas $\leq 1g$, se encontró mayor peso corporal en los pacientes con gammagramas no localizadores (73.8 ± 18.6 kg vs 64.6 ± 12.1 kg, $p=0.050$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables en este análisis de subgrupos, incluyendo el uso de CA.

Los resultados del análisis univariado de factores de riesgo asociados a presentar un gammagrama no localizador se muestran en la Tabla 3. La edad menor de 60 años, IMC mayor o igual 30, calcio sérico prequirúrgico menor de 11.3 mg/dL, calciuria menor de 250 mg/día, PTH prequirúrgica baja (<160 pg/mL) y vitamina D ≥ 10 ng/mL no confieren un incremento de riesgo para presentar un gammagrama negativo. La TSH <0.3 uU/mL, el T score de cadera > -1.5 y el T score de columna > -1.5 cumplieron el criterio para ingresar al análisis multivariado ($p < 0.20$). El uso de calcio-antagonistas, no mostró correlación significativa con la aparición de gammagramas no localizadores (OR=1.4, $p=0.716$; IC 95%, 0.216-9.320) en el análisis de regresión logística multivariado. Por otro lado, se demostró que el T score de la columna > -1.5 (OR=4.940, $p=0.029$; IC 95%, 1.183-20.636) incrementa el riesgo de presentar un gammagrama no localizador; el T score de la columna ($p=0.766$) y la TSH <0.3 uU/mL ($p=0.194$) no fueron predictores significativos para un estudio no localizador.

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Encontramos una frecuencia de 79% de gammagramas localizadores en hiperparatiroidismo primario, la cual es superior a la reportada por otros centros (56%) (23). Decidimos excluir a los casos de hiperplasia y carcinoma paratiroideo, ya que se ha reportado en la literatura que estas condiciones afectan la sensibilidad del estudio, esto puede explicar la frecuencia más alta de gammagramas localizadores en nuestro estudio.

En este trabajo, la ausencia de osteopenia en la columna lumbar (T score columna >-1.5) fue el factor de riesgo más importante para presentar un gammagrama negativo, un hallazgo no documentado previamente en la literatura; la relación de la enfermedad ósea y la sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI se describió en solo un estudio. Bandeira y cols. (7) reportaron que los pacientes con hiperparatiroidismo primario y osteítis fibrosa quística (T score de columna -4.25 ± 0.24) presentaron un gammagrama verdadero positivo en el 100% de los casos, contrario a los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático (T score de columna -2.02 ± 0.5), en quienes se reportó una frecuencia de verdaderos positivos en sólo el 64% de los casos; sin embargo, en este estudio solo se estableció la relación y no un nivel de corte para el T score que confiriera un riesgo. Este hallazgo sugiere que el gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI es inexacto en pacientes con HPTP sin osteopenia de la columna lumbar. La DMO de la cadera mostró una tendencia similar, sin embargo esta no fue significativa (OR=1.233, IC 95%, 0.311 – 4.897); la DMO del antebrazo no se incluyó en el análisis debido al reducido número de pacientes que contaban con el estudio. Los adenomas de pacientes sin osteopenia podrían tener una menor irrigación sanguínea, actividad secretora y metabólica, lo que teóricamente pudiera explicar al mismo tiempo la menor captación del radiofármaco y la menor gravedad de la enfermedad ósea, sin embargo se necesitan más estudios para corroborar esta hipótesis. (7)

Existen reportes en la literatura que asocian la gravedad bioquímica del HPTP con la sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI. Trabajos previos demuestran una correlación significativa

entre la frecuencia de captación y los niveles preoperatorios de PTH ($r=0.41$; $p=0.04$) (24); incluso se estableció que cuando los niveles de PTH exceden los 200 pg/mL, la sensibilidad alcanza un 100% (25); por otro lado en un estudio retrospectivo de 102 pacientes se reportó que un nivel de PTH mayor a 160 pg/mL correlaciona con gammagramas verdaderos positivos en 93%, de modo contrario a aquellos con niveles menores correlaciona en 57% de los casos ($p=0.006$); de manera similar, en este mismo estudio se encontró que 95% de los pacientes con calcio sérico mayor de 11.3 mg/dL tienen un gammagrama verdadero positivo, contrario a 60% en aquellos con cifras menores. (26)

En el presente estudio, la PTH <160 pg/mL, el calcio sérico <11.3 mg/dL y el calcio en orina <250 mg/día, no incrementaron el riesgo para un gammagrama no localizador ($p=0.348$, $p=0.210$ y 0.961 , respectivamente); la asociación de la gravedad bioquímica con la sensibilidad del gammagrama parece ser poco consistente, ya que existen estudios prospectivos realizados recientemente que tampoco encontraron dicha relación. (27,28) Tampoco se encontró relación entre los niveles de vitamina D25OH total, la TSH y la frecuencia de estudios no localizadores.

Realizamos un análisis de subgrupos dividiendo a los pacientes con adenomas >1 gr y ≤ 1 gr; esto con la finalidad de evaluar si las características clínicas y bioquímicas afectan de modo diferente a la sensibilidad en relación al peso del adenoma. Utilizamos este nivel de corte por que se ha descrito que la sensibilidad del gammagrama con ^{99m}Tc -MIBI varía ampliamente a partir de él: 54% en adenomas >1 gr y de 32% en adenomas <1 gr.(29) En los pacientes con adenomas >1 gr, el peso del adenoma es menor en pacientes con gammagramas no localizadores ($p=0.036$), esto coincide con la mayoría de las series que reportan que el peso del adenoma es el factor de riesgo más importante para la positividad gammagrafica, justificado esto por la mayor actividad metabólica glandular y por la mayor cantidad de células oxifílicas; (8,11,29) sin embargo al realizar el análisis univariado, este hallazgo no fue consistente (adenoma ≤ 1 gr, $p=0.895$). Por otro lado, en el subgrupo de los pacientes con adenomas ≤ 1 gr se encontró que los pacientes con gammagrama localizador tienen mayor peso corporal ($p=0.050$); no se ha explicado el mecanismo fisiopatológico de dicho hallazgo,

sin embargo en el estudio prospectivo con el mayor número de pacientes realizado a la fecha, el IMC correlacionó de manera inversamente proporcional con la frecuencia de estudios no localizadores. (30)

Trabajos *in vitro* han demostrado la influencia de la glucoproteína – p en la captación de ^{99m}Tc -MIBI por las glándulas anormales: en los adenomas paratiroideos esta proteína de transporte transmembrana se encuentra infra-expresada, como consecuencia se hace más lenta la fase de lavado y se retiene el radiofármaco por mayor tiempo, lo que se traduce clínicamente en una identificación exitosa de los adenomas en la fase paratiroidea (120 minutos después de la inyección del sestamibi) (15,16). Los fármacos calcio-antagonistas aumentan *in vitro* la expresión de la glucoproteína p en distintos tipos celulares, teóricamente esto aumentaría la frecuencia de estudios falsos negativos por presentarse una fase de lavado más rápida; un solo estudio retrospectivo ha demostrado que esta asociación es evidente. (19-22) En nuestro análisis, la ingesta de calcio antagonistas no incrementó el riesgo de presentar un gammagrama no localizador; el resultado de este trabajo se suma a lo reportado por Swanson y cols., quienes con una muestra relativamente mayor tampoco encontraron una relación significativa. La falta de correlación entre el uso de calcio-antagonistas y los gammagramas no localizadores nos hace dudar que exista realmente un efecto *in vivo* de estos fármacos sobre la glucoproteína p y sobre todo que este efecto se haga evidente en la práctica clínica con gammagramas no localizadores. Con esta nueva información consideramos que no hay evidencia suficiente para suspender los calcio-antagonistas antes de realizar los estudios gammagrafícos preoperatorios; es importante señalar, que los tres trabajos que han tratado de establecer si existe esta asociación son estudios retrospectivos, por lo que no se tiene certeza de que los pacientes realmente tomaran el fármaco y menos de sus concentraciones séricas. Se debe diseñar un estudio prospectivo y aleatorizado con determinación de las concentraciones séricas de los calcio-antagonistas, con la finalidad de investigar si existe correlación clínica.

11. ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes evaluados (n=110)

Variable	Gammagrama localizador (n=87)	Gammagrama no localizador (n=23)	<i>p</i>
Edad (años)	55.4 ± 12.3	50.2 ± 15.5	0.108
Género (M/F)	M: 13 (14.9%) F: 74 (85.1%)	M: 4 (17.4%) F: 19 (82.6%)	0.503
Peso (kg)	65.8 ± 13.5	67.8 ± 16.1	0.554
DM n (%)	8 (9.2%)	4 (17.4%)	0.595
HAS n (%)	34 (39.1%)	6 (26.1%)	0.878
DLP n (%)	24 (27.6%)	4 (17.4%)	0.853
IMC (kg/m ²)	27 ± 4.7	26.8 ± 4.7	0.888
Talla (cm)	155 ± 8.9	158 ± 8.8	0.274
TAS (mmHg)	129.1 ± 21.4	125.1 ± 19.4	0.419
TAD (mmHg)	79.1 ± 13	75.4 ± 10.5	0.207
PTH preqx (pg/mL)	217 (166-383)	302 (181-390)	0.323
PTH postqx (pg/mL)	64 (42-92)	66 (48-90)	0.761
Calcio (mg/dL)	11.5 ± 1.1	11.4 ± 0.75	0.665
Fósforo (mg/dL)	2.56 ± 0.52	2.56 ± 0.48	0.967
Magnesio (mg/dL)	2.01 ± 0.45	2.11 ± 0.21	0.363
TSH (uUI/mL)	1.35 (0.73-2.37)	0.68(0.18-1.77)	0.130
Vitamina D 25OH t (ng/mL)	23.27 ± 9.1	23.1 ± 6.2	0.895
Calcio urinario (mg/día)	283 (192-406)	323 (173-434)	0.792
Fósforo urinario (mg/día)	519 (413-710)	623(403-849)	0.368
Citrato urinario (mg/día)	520 (293-705)	448 (398-725)	0.862
Peso adenoma (g)	1 (0.50-2.5)	1.2 (0.52-1.7)	0.515
T score cadera	-1.5 (-0.8 - -2.3)	-1 (-0.2- -1.8)	0.061
T score columna	-2.4 (-1.5 - -3.2)	-1.45 (-0.9 - -3.2)	0.183
Usuarios de CA (%)	13 (14.9%)	4 (17.4%)	0.503

Los resultados se expresan como media±DS, mediana (intervalo intercuartil) o frecuencia (%). Los valores de *p* se obtuvieron mediante comparaciones individuales usando las pruebas de *t* de Student y *U* de Mann-Whitney.

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con adenomas grandes y pequeños.

Variables	Adenomas grandes			Adenomas pequeños		
	Gammagrama localizador	Gammagrama no localizador	<i>p</i>	Gammagrama localizador	Gammagrama no localizador	<i>p</i>
	(<i>n</i> =43)	(<i>n</i> =12)		(<i>n</i> =44)	(<i>n</i> =11)	
Edad (años)	53.8±12.6	45.2±17.1	0.060	57.1±12	56.2±11.7	0.836
Género (M/F)	M: 8 (18.6%)	M: 2 (16.7%)	0.334	M: 5 (11.4%)	M: 2 (18.2%)	0.322
	F: 35(81.4%)	F: 10 (83.3%)	0.743	F: 39 (88.6%)	F: 9 (81.8%)	0.998
DM n(%)	3 (7%)	4 (33.3%)	0.920	5 (11.4%)	-	-
HAS n (%)	19 (44.2%)	2 (16.7%)	0.988	15 (34.1%)	4 (36.4%)	0.613
DLP n (%)	13 (30.2%)	2 (16.7%)	0.654	11 (25%)	2 (18.2%)	0.488
IMC (kg/m ²)	27.1±4.7	24.8±3.5	0.126	26.9±4.8	29±5.1	0.198
Peso (kg)	67±14.8	62.2±11.5	0.305	64.6±12.1	73.8±18.6	0.050
Talla (cm)	156±9	157±8	0.702	155±8	158±9	0.248
TAS (mmHg)	129±23.6	124.6±10.8	0.573	129.3±19.3	125.7±15.5	0.569
TAD (mmHg)	81.1±14.7	75±10.8	0.185	77.2±10.8	75.9±10.6	0.719
PTH preqx (pg/mL)	289 (183-764)	295(179-396)	0.589	192 (145-265)	321 (181-376)	0.064
PTH postqx (pg/mL)	62 (39-84)	62.6(45-86)	0.711	65 (48-97)	71 (45-134)	0.734
Calcio (mg/dL)	11.7±1.18	11.5±0.7	0.275	11.1±0.8	11.3±0.8	0.507
Fósforo (mg/dL)	2.45±0.49	2.54±0.53	0.570	2.6±0.5	2.5±0.4	0.568
Magnesio (mg/dL)	2.0 ±0.43	2.0±0.24	0.619	2.0±0.48	2.1±.017	0.438
Vitamina D 25OH t (ng/mL)	20.5±9.4	22.5±5.8	0.620	25.5±8.5	23.7±6.9	0.607
Ca urinario (mg/día)	312(190-435)	365(236-469)	0.614	274(190-394)	245 (158-432)	0.835
P urinario (mg/día)	551(410-777)	595 (198-831)	0.941	508(416-647)	623(412-1036)	0.236
Citrato urinario (mg/día)	520 (296-660)	572(389-756)	0.770	521(282-720)	448 (343-755)	0.674
Peso adenoma (g)	2.5 (1.38-3.4)	1.6 (1.2-2)	0.036	0.5 (0.3-0.72)	0.52 (0.22-0.6)	0.784
T score cadera	-1.5(-0.7- -2.4)	-1.1(-.02- -2)	0.208	-1.5 (-0.8- -2.2)	-0.9 (-0.3- -1.8)	0.141
T score columna	-2.4(-1.5- -3.1)	-2.3(-0.9- -3.4)	0.785	-2.4 (-1.4- -3.2)	-1.4 (-0.7- -2.6)	0.083
Usuarios de CA (%)	9(20.9%)	1(8.3%)	na	4 (9.1%)	3 (27.3%)	0.702

Los resultados se expresan como media±DS, mediana (intervalo intercuartil) o frecuencia (%). Los valores de *p* se obtuvieron mediante comparaciones individuales usando las pruebas de *t* de Student y *U* de Mann-Whitney.

Tabla 3. Análisis univariado de factores de riesgo para gammagrama no localizador

Variable	OR	<i>p</i>	IC 95%
Edad < 60 años	1.091	0.895	0.417 – 2.856
IMC \geq 30	0.860	0.789	0.284 – 2.559
Calcio sérico < 11.3 mg/dL	0.546	0.210	0.210 – 1.419
PTH < 160 pg/mL	0.537	0.348	0.144 – 2.001
TSH < 0.3 uUI/mL	2.318	0.182	0.660 - 8.138
Vitamina D \geq 10 ng/mL	0.819	0.410	0.735 - 0.913
Calciuria < 250 mg/día	1.027	0.961	0.358 – 2.944
T score de columna > - 1.5	3.647	0.014	1.253 – 10.616
T score de cadera > - 1.5	2.048	0.169	0.730 – 5.747
Adenomas pequeños \leq 1gr	0.896	0.815	0.357 – 2.247
Calcio-antagonistas si	1.198	0.972	0.351 - 4.095

Tabla 4. Análisis multivariado de factores de riesgo para gammagrama no localizador.

Variable	OR	<i>p</i>	IC 95%
TSH < 0.3 uUI/mL	2.658	0.194	0.608 – 11.625
T score de columna > - 1.5	4.940	0.029	1.183 – 20.636
T score de cadera > - 1.5	1.233	0.766	0.311 – 4.897
Calcio-antagonistas si	1.419	0.716	0.216 – 9.320

12. BIBLIOGRAFIA

1. Mac Kenzie J, Sirrs S, Anderson D, et al. Primary hyperparathyroidism: An Overview. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2011: article ID 251410, 8 pages.
2. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med*. 1991;114: 593–7.
3. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O’Doherty MJ, et al. REC 99m Tc-sestamibi—a new agent for parathyroid imaging 1989. *Nucl Med Commun*. 1989;10:791– 4.
4. Casas AT, Burke GJ, Arlie R, et al. Impact of technetium-99m-sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 1994;60: 12–6.
5. Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, et al. Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J Surg*. 2004;28:100 –7.
6. Rodriguez-Carranza S, Caceres M, Aguilar-Salinas CA, et al. Localization of parathyroid adenomas by (99m) Tc-sestamibi scanning: upper neck versus lower neck lesions. *Endocr Pract*. 2004;10:472–477.
7. Bandeira F, Oliveira R, Griz L, et al. Differences in Accuracy of 99m Tc-Sestamibi Scanning Between Severe and Mild Forms of Primary Hyperparathyroidism. *J Nucl Med Technol*. 2008;36:30–35.
8. O’Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, et al. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med*. 1992;33:313.

9. Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, et al. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2003;134:1038–41.
10. Katz SC, Wang GJ, Kramer EL, et al. Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. *Am Surg*. 2003;69:170–175.
11. Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope*. 2006;116:580–585.
12. Hetrakul N, Civelek C, Stagg CA, et al. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery*. 2001;130:1011–8.
13. Erbil Y, Kapran Y, Issever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2008;195:34–9.
14. Pons F, Torregrosa IV, Fuster D. Biologic factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun*. 2003;24:121–4.
15. Mitchell BK, Cornelius EQ, Zoghbi S, et al. Mechanism of technetium 99m sestamibi parathyroid imaging and the possible role of p-glycoprotein. *Surgery*. 1996;120:1039–46.
16. Shiau YC, Tsai SC, Wang JJ, et al. Detecting parathyroid adenoma using technetium-99m tetrofosmin: comparison with P-glycoprotein and multidrug resistance related protein expression-a preliminary report. *Nucl Med Biol*. 2002;29:339–44.
17. Huang WE. Size and p-glycoprotein expression limit 99mTc-tetrofosmin uptake in parathyroid adenoma. *Nucl Med Commun*. 2002;23: 1001–4.
18. Pariante CM. The role of multi-drug resistance p-glycoprotein in glucocorticoid function: studies in animals and relevance in humans. *Eur J Pharmacol*. 2008;583:263–71.

19. Patrignani P, Tacconelli S, Sciulli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Rev.* 2005;48:352–9.
20. Arbab AS, Ueki J, Koisumi K, et al. Effects of extracellular Na⁺ and Ca²⁺ ions and Ca²⁺ channel modulators on the cell-associated activity of 99mTc-MIBI and 99mTc-tetrofosmin in tumour cells. *Nucl Med Commun.* 2003;24:155–66.
21. Ridefelt P, Hellman P, Rastad J, et al. Effects of calcium channel modulators on the regulation of cytoplasmic Ca²⁺ and hormone secretion of parathyroid cells. *Pharmacol Toxicol* 1996;78:147-53.
22. Friedman K, Somervell H, Patel P, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004;136:1199–1204.
23. Swanson TW, Chan SK, Jones SJ, et al. Determinants of Tc-99m sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2010;199:614-20.
24. Schachter PP, Issa N, Shimonov M, Czerniak A, et al. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2004;139:433–437.
25. Hung GU, Wang SJ, Lin WY. Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med.* 2003;28:180–185.
26. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg.* 2003;69:393–398 discussion 399.
27. Lo CY, Lang BH, Chan WF, et al. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2007;193:155–159.

28. Akin M, Atasever T, Kurukahvecioglu O, et al. Preoperative detection of parathyroid adenomas with Tc-99m MIBI and Tc-99m pertechnetate scintigraphy: histopathological and biochemical correlation with Tc-99m MIBI uptake. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(3):166-9.
29. Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, et al. Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J Surg*. 2004;28(1):100-7.
30. Berber E, Parikh RT, Ballem N, et al. Factors Contributing to Negative Parathyroid Localization: An Analysis of 1000 patients. *Surgery*.2008;144(1):74-9.