



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**" ASOCIACIÓN ENTRE EL GAMMAGRAMA DE GLÁNDULAS PARATIROIDES
Y EL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA."**

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGIA MOLECULAR

PRESENTA:
DR. SANTOYO CONTRERAS HÉCTOR EDUARDO ADRIAN

ASESORES DE TESIS:

DR. MONTES OSORIO MARIO GERMÁN
DRA GRANADOS RANGEL OLIVA
DRA. MORENO PEÑA DAFNE ODEMARIS
DRA. MEDINA GARCÍA GABRIELA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Granados Rangel Oliva

Titular del Curso Universitario UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio
Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Mc. Mario German Montes Osorio

Asesor de tesis, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio
Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

DR. HÉCTOR EDAURDO A. SANTOYO CONTRERAS

Residente de Tercer año de Medicina Nuclear, UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: **R-2018-3501-143**

ÍNDICE

I.	Resumen.....	4
II.	Abstract.....	5
III.	Introducción.....	6-13
IV.	Materiales y Métodos.....	13-15
V.	Resultados.....	16-23
VI.	Discusión.....	24-25
VII.	Conclusiones.....	26-27
VIII.	Bibliografía.....	28-30
IX.	Anexos.....	31

“ Asociación entre el gammagrama de glándulas paratiroides y el resultado histopatológico en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. ”

Objetivo: Analizar la gammagrafía semicuantitativa para valorar localización y lesiones focales como diagnóstico preoperatorio en hiperparatiroidismo secundario usando la fase dual de lavado ^{99m}Tc -MIBI comparándolo con el resultado histopatológico.

Material y métodos: Es un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo realizado en los servicios de Medicina Nuclear y Patología del Hospital de Especialidades del CMNR de pacientes derechohabientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario por gammagrafía con MIBI que fueron intervenidos de paratiroidectomía contando con reporte histopatológico definitivo durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2013 al 31 de marzo de 2017. Se incluyeron las variables adenoma e hiperplasia paratiroidea, como fueron su número, el tamaño y localización, que fueron analizadas mediante correlación descriptiva, considerando valor significativo de p menor a 0.005.

Resultados: Se analizaron un total de 250 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos obteniendo una sensibilidad para detectar hiperparatiroidismo secundario por gammagrafía con MIBI de 96%, especificidad de 25%, valor predictivo positivo de 42% y valor predictivo negativo del 91%.

Conclusión: El valor del gammagrama MIBI reside en su elevado valor predictivo negativo y su elevada sensibilidad. Su uso se sugiere para la localización preoperatoria de glándulas paratiroides hiperfuncionantes, y en las de localización ectópica, en la cual existe una asociación evidente con el resultado histopatológico.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario, gammagrama paratiroideo, 99m Tc- MIBI, Reporte histopatológico.

ABSTRACT

Introduction: Hyperparathyroidism is an expected metabolic consequence of chronic kidney disease, ectopic, or supernumerary parathyroid glands may be the cause of surgical failure in patients undergoing parathyroidectomy. The aim of this investigation was to analyze our semiquantitative method of assessing focal lesions localized in pre-operative diagnostic scintigraphy of secondary hyperparathyroidism using 99mTc-MIBI washout and comparing these data with the result of the histopathological result.

Material and methods: We used the database of the Nuclear Medicine service of the Hospital of Specialties of the National Medical Center of La Raza in conjunction with the Pathology service with the purpose of analyzing the results of patients entitled to IMSS with the diagnosis of secondary hyperparathyroidism by parathyroid scintigraphy as well as histopathological report and that have been operated (parathyroidectomy) with a final histopathological report.

Results: A total of 250 patients who met the established inclusion criteria were analyzed, obtaining a sensitivity to detect secondary hyperparathyroidism by scintigraphy with MIBI of 91%, specificity of 28%, positive predictive value of 67% and negative predictive value of 91%.

Conclusion: The value of the MIBI scintigraphy lies in its high negative predictive value, and its high sensitivity. its use is totally justified for the pre-operative localization of hyperfunctioning parathyroid glands, especially when ectopic affection is suspected, showing a high association with the histopathological report.

Key words: Secondary hyperparathyroidism, parathyroid scintigraphy, 99m Tc-MIBI, Histopathological report.

INTRODUCCIÓN

Las glándulas paratiroides surgen embriológicamente de las bolsas faríngeas endodérmicas, las glándulas inferiores de la tercera bolsa y las superiores de la cuarta, en la semana 6 de gestación. Las glándulas superiores poseen migración limitada, manteniendo una posición relativamente fija a 1 cm por debajo de la intersección con el nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior. Las glándulas inferiores descienden caudal y medialmente a lo largo de la superficie posterolateral del polo inferior tiroideo; debido a ello son más susceptibles a encontrarse en sitios ectópicos, desde la cápsula del timo (en un 38%), en el espacio retroesofágico, vaina carotidea, espacio traqueoesofágico, hasta región submandibular y mediastino; raramente se pueden localizar intratiroides. (1)

Las glándulas pueden ser difíciles de diferenciar del tejido adiposo amorfo en el cual están incrustadas, pero a menudo son opacas, de tono amarillo-tostado, ovoides y de aproximadamente 30 a 50 mg de peso. La mayoría de las personas poseen cuatro glándulas, aunque se han reportado glándulas supernumerarias hasta en un 13%. (1)

Las glándulas paratiroides, a través de la secreción de paratohormona (PTH), regulan las concentraciones de calcio sérico y el metabolismo óseo; en respuesta, los niveles de calcio sérico regulan la secreción de hormona paratiroidea, la cual, junto con la forma activa de la vitamina D (calcitriol) son las principales reguladoras de la homeostasis del calcio. En el hueso, la PTH estimula la liberación de calcio y fosfato, mientras que en el riñón estimula la resorción de calcio e inhibe la resorción de fosfato; además, estimula la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de 1,25 (OH)₂ D₃, que promueve la absorción intestinal de calcio y fosfato. (2)

El resultado de estas acciones PTH-dependientes es el aumento en los niveles de calcio sérico y el descenso de los niveles de fosfato en sangre. La regulación

de la actividad de las glándulas paratiroides se realiza a tres niveles distintos, por lo que anomalías en estos controles desencadenan las alteraciones más comunes, como son el hipoparatiroidismo, donde los niveles de PTH son inusualmente bajos y el hiperparatiroidismo, con niveles de PTH circulante elevados. Dentro de este último debemos distinguir entre hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. (2)

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad relativamente común afectando 1 de cada 1000 adultos. Es causado por el aumento de la secreción de la hormona paratiroidea (HPT) lo que resulta en hipercalcemia. Los adenomas solitarios son la principal causa en el 85% de los pacientes, seguidos de los adenomas múltiples, glándulas hiperplásicas y muy raramente carcinoma. (3)

El hiperparatiroidismo secundario (HPT2) frecuentemente observado en falla renal crónica es el resultado de una respuesta fisiopatológica de las glándulas paratiroides a la hipocalcemia para mantener la homeostasis cálcica. El hiperparatiroidismo terciario (HPT3) ocurre cuando una o más glándulas hiperplásicas en el hiperparatiroidismo secundario comienzan a funcionar de manera autónoma, resultando en hipercalcemia. (4)

Por lo anterior tanto el HPT2 y el HPT3 se engloban en el hipertiroidismo renal o urémico. El único tratamiento efectivo para el hiperparatiroidismo es la cirugía. Los estudios imagenológicos preoperatorios son realizados frecuentemente para identificar y localizar glándulas paratiroides anormales para reducir el tiempo quirúrgico, tasas de morbilidad y aumentar las tasas de éxito. Múltiples modalidades de imagen han sido utilizadas para la detección de glándulas anormales, incluidos el ultrasonido de alta resolución, TC, arteriografía, muestras venosas y RM. Las técnicas de medicina nuclear se basan en la diferenciación de la actividad metabólica celular, pudiendo ofrecer información más útil que otras técnicas de imagen basadas en la localización anatómica. (5)

Anteriormente la técnica gammagráfica más comúnmente utilizada había sido el protocolo dual que combinaba talio 201 con 99mTc- pertechnetato o 123 yodo.

Más recientemente el ^{99m}Tc metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI) se ha convertido en un sustituto de uso popular para la gammagrafía paratiroidea. Posterior a esto Taillefer R. et al reportaron que la técnica de doble fase usando el ^{99m}Tc -MIBI era muy sencilla de realizar y sensible para la detección de glándulas paratiroides anormales, con una sensibilidad del 90%. (6)

Hay una aceptación creciente por parte de las áreas médicas quirúrgicas para el empleo de la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI en el abordaje quirúrgico de primera intención. Se ha sugerido que este abordaje puede reducir el tiempo quirúrgico y la frecuencia de re intervención, con lo que disminuiría la morbilidad del acto quirúrgico. (7)

Reportes previos y estudios de meta análisis, realizados con técnica de fase doble gammagráfica para la localización preoperatoria de glándulas paratiroides hiperfuncionantes en HPTP muestran una sensibilidad del 68-95% y especificidad del 75-100% con un valor predictivo positivo de hasta el 100 %, estos valores se incrementan durante el empleo del SPECT (tomografía por emisión de fotón único) especialmente cuando se sospecha lesiones ectópicas, tumores pequeños, o afección mediastinal. En el hiperparatiroidismo secundario la sensibilidad muestra rangos inferiores 50-80%. (7)

La gammagrafía paratiroidea se considera positiva para adenoma, hiperplasia o carcinoma si una o más áreas con captación del radiotrazador son visualizadas, ya sea a los 20 minutos durante las imágenes tempranas, aunque no se visualicen lesiones en fases tardías (glándulas paratiroides hiperfuncionantes con lavado rápido) o a los 120-180 minutos con progresión e incremento de la captación en base al tiempo, como una retención prolongada (lavado prolongado vs captación tiroidea de MIBI). (8)

El hiperparatiroidismo secundario, lejos de ser un epifenómeno que acompaña a la enfermedad renal crónica (ERC), es un trastorno que afecta de forma directa la calidad de vida de la población con fallo renal, mientras que algunos de sus

componentes, como la hiperfosfatemia o las calcificaciones cardiovasculares, están relacionados con mortalidad. (9)

En la insuficiencia renal crónica, la hipocalcemia, la deficiencia en vitamina D y la retención de fosfato estimulan no sólo la síntesis y secreción de PTH, sino también la proliferación e hiperplasia de las células paratiroides. Histopatológicamente, se observa una progresión de hiperplasia difusa a nodular, constando cada nódulo de un único tipo celular con un potencial proliferativo agresivo. Las investigaciones clínicas y fisiopatológicas sugieren que la hiperplasia nodular puede derivar en tumores neoplásicos y que el origen clonal de cada nódulo es independiente. Todo esto parece indicar que en el hiperparatiroidismo secundario las glándulas paratiroides crecen en un principio de forma difusa y policlonal, para luego dar lugar a nódulos de origen monoclonal y proliferación autónoma. (9)

El espectro de los trastornos del metabolismo óseo y mineral (MOM) ha variado con el tiempo en relación con diferentes factores tales como las causas de la ERC, la edad de la población en diálisis, los trasplantes renales y principalmente las diferentes opciones terapéuticas aparecidas y disponibles para estas patologías. (9)

Cuando los efectos dañinos del hiperparatiroidismo son identificados, como enfermedad ósea severa, el tratamiento quirúrgico se vuelve necesario. Así, la tiroidectomía total en la enfermedad renal crónica está indicada en pacientes sintomáticos con marcada elevación de PTH. La meta de la cirugía es la identificación correcta y resección completa de todas las paratiroides. A pesar de que las glándulas hiperplásicas son mucho más grandes debido a la enfermedad renal, su identificación en muchas ocasiones no resulta fácil. (10)

El manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo es curativo en más del 90% de los casos, cuando la exploración tradicional de cuatro glándulas es realizada. Las indicaciones para la cirugía son calcio >1 mg/dL sobre el límite alto normal, con episodio previo de hipercalcemia que pone en riesgo la vida, TFG <60mL/min, edad menor a 50 años, hipercalcemia sintomática, calcio urinario >400 mg en

orina de 24 horas, litiasis renal u osteopenia/osteoporosis en densitometría mineral ósea. (10)

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) está causado por un adenoma paratiroideo (AP) único en el 85% de los casos, el otro 15% está causado por AP hiperfuncionantes múltiples, hiperplasia o, en casos raros, carcinomas. El tratamiento estándar del hiperparatiroidismo es la exploración bilateral del cuello con escisión de la glándula (o glándulas) paratiroidea hiperfuncionante. Sin embargo, la primera cirugía no ofrece una cura absoluta incluso en manos de un cirujano experimentado y es preceptivo realizar una segunda cirugía en el 2-7% de los pacientes. (11,12)

Las reintervenciones tienen dificultades técnicas debido a la intensa cicatrización y distorsión de la anatomía cervical normal, además, con tasas elevadas de complicaciones. La localización preoperatoria precisa de las glándulas paratiroideas hiperfuncionantes puede disminuir ambos, el esfuerzo quirúrgico y la tasa de complicaciones en pacientes con HPTP, recurrente o persistente. (12)

Actualmente, la ecografía y la gammagrafía paratiroidea (GP) de doble fase son las modalidades de elección para localizar la glándula paratiroidea patológica en la cirugía primaria y en la situación de reintervención. Sin embargo, la sensibilidad (S) y especificidad (E) de la GP son 71-93% y 90%, respectivamente. Existe una elevada tasa de falsos positivos debido a las enfermedades cervicales concurrentes y a cirugías previas. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) con test de lavado de paratohormona (PWT) es el último complemento a la cirugía paratiroidea. (12)

La glándula paratiroidea está formada, normalmente, por 3 tipos de células. Se compone de un 50-60% de células principales, un 30-40% de células claras (CC) y <5% de células oxífilas. Las células principales contienen pocas mitocondrias y principalmente secretan paratohormona (PTH). Mientras que las CC se transforman desde las células principales y contienen glucógeno citoplasmático excesivo, las células oxifílicas tienen un citoplasma intensamente eosinofílico

enriquecido con mitocondrias numerosas y hacinadas, la función de las CC y oxifílicas no está clara. Aunque, el adenoma de células principales es la causa más frecuente de HPTP con síntomas clínicos clásicos, no se conoce el porcentaje exacto de los diferentes tipos celulares del AP. (12)

La GP puede ser negativa o equívoca (N/E) en una población de pacientes no despreciable pese a la elevada sospecha clínica y los resultados bioquímicos de HPTP. Alguno de estos pacientes tienen un AP de pequeño tamaño por debajo de la resolución espacial de la gammacámara, o enfermedades tiroideas concomitantes como el bocio multinodular o la tiroiditis de Hashimoto, con ganglios linfáticos peritiroideos en la ecografía que plantean un diagnóstico diferencial más difícil y pueden derivar en resultados falsos positivos de la GP para AP (12,13)).

La mayoría de pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPT2) pueden ser controlados con tratamiento médico. Sin embargo, en un 5-10% de casos es necesario realizar una intervención quirúrgica para evitar la presencia de síntomas clínicos. Los estudios con isótopos radioactivos han demostrado ser útiles en el diagnóstico de localización de adenomas de glándula paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario y parecen representar una herramienta eficaz para ayudar al cirujano en la búsqueda intraoperatoria de nódulos funcionantes. Posteriormente, se han empleado estas técnicas nucleares en el estudio de las hiperplasias de paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo secundario. La recidiva del HPT2 tras la paratiroidectomía total, puede ser debida a una resección incompleta de las glándulas paratiroides, a la presencia de tejido paratiroideo ectópico o a la presencia de glándulas supernumerarias. (13)

Estudios retrospectivos realizados en paratiroidectomías en pacientes con hiperparatiroidismo secundario ponen de manifiesto la presencia de glándulas paratiroides supernumerarias en más del 30% de los casos. A pesar de la realización de una técnica quirúrgica adecuada, la tasa de persistencia / recidiva postoperatoria de hiperparatiroidismo secundario se sitúa entre el 2 y 12%. (14)

Existe una considerable variación respecto a la localización de las glándulas paratiroides, frecuentemente no se ubican en la localización esperada. La identificación de todas las glándulas puede requerir una exploración exhaustiva de la región superior del mediastino, glándula tiroides, vaina carotídea y área retroesofágica. Como resultado, los estudios imagenológicos son realizados para cuantificar y localizar las glándulas, previa cirugía. Sin embargo, a pesar del amplio uso en pacientes con enfermedad renal crónica asociados al hiperparatiroidismo, no se ha llegado a un consenso sobre el uso del gammagrama ^{99m}Tc -sestamibi, si éste puede afectar el resultado quirúrgico y el éxito terapéutico a largo plazo. (15)

La gammagrafía paratiroidea es una herramienta diagnóstica importante; se realiza con el empleo de ^{99m}Tc -MIBI (2-methoxy-isobutyl-isonitrilo). Este compuesto es empleado a través de proteínas transportadoras como un xenobiótico. Dependiendo de la actividad proteica el trazador puede tener lavado, permanecer estable o ser retenido por las proteínas transportadoras dentro de la célula. Diferentes protocolos gammagráficos suelen usarse para la valoración de las lesiones, dentro de ellas la fase dual (técnica de lavado). (15)

El estudio clásico de imagen para la patología paratiroidea es la imagen nuclear utilizando Tc^{99m} MIBI, cuya biodistribución corresponde a tejidos con alto contenido mitocondrial tales como tiroides, musculo cardíaco, glándulas salivales y paratiroides, sin embargo, en comparación con el tejido tiroideo adyacente, las paratiroides hiperfuncionantes tendrán retención del MIBI con lento lavado, permitiendo la identificación de glándulas anormales en las imágenes tardías; la sensibilidad de este método es del 85% para adenoma paratiroideo y disminuye en la hiperplasia multiglandular. (16)

El factor de mayor peso en la detección de una glándula paratiroidea por gammagrafía es su tamaño; por otra parte, los parámetros bioquímicos, las características celulares como contenido de células oxifílicas y la expresión de la glicoproteína P, influyen en la captación del ^{99m}Tc -MIBI. (17)

Recientemente se demostró que la gammagrafía con MIBI puede ser usada como marcador de la actividad proliferativa en la glándula paratiroidea, también como una herramienta útil para distinguir la hiperplasia nodular (adenoma) de la hiperplasia difusa. Estudios histopatológicos han demostrado que la hiperplasia paratiroidea en pacientes con HPT2 puede cambiar de hiperplasia difusa a una nodularidad temprana con el cambio subsecuente a hiperplasia nodular, cambiando de una proliferación policlonal a una monoclonal. La hiperplasia difusa se define como un incremento en el número de células parenquimatosas con estructuras lobulares normales, y la hiperplasia nodular se define como al menos un nódulo bien circunscrito y encapsulado con ausencia virtual de células grasas en su parénquima. (18)

Por lo tanto, se propone a investigar la concordancia entre el gammagrama de glándulas paratiroides en pacientes con HPT2, y su reporte histopatológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo general: Analizar la gammagrafía semicuantitativa para valorar localización y lesiones focales como diagnóstico preoperatorio en hiperparatiroidismo secundario usando la fase dual de lavado ^{99m}Tc -MIBI comparándolo con el resultado histopatológico.

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal

Universo de trabajo: Pacientes con ERC referidos al servicio de medicina nuclear con el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario, derechohabientes del IMSS pertenecientes a la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Lugar del estudio: Se ubicarán los expedientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad durante el periodo comprendido el 1 de enero del 2013 al 31 marzo del 2018.

Criterios de selección

Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes sometidos a paratiroidectomía debido a hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica con reporte histopatológico final.
3. Contar con reporte escrito de resultado preoperatorio de gammagrama paratiroideo con Tc^{99m} MIBI.
4. Pacientes sometidos a paratiroidectomía con reporte histopatológico final.

Criterios de exclusión.

1. Todo paciente que no cuente con al menos el 80% de la información en el expediente.
2. Estudios realizados fuera de la unidad.
3. Reporte histopatológico final no concluyente.

Descripción general del estudio: Del archivo del servicio de medicina nuclear se tomaron los datos de los pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo secundario a quienes se les realizó gammagrafía con MIBI, y con expedientes completo. Se tomaron en consideración el resultado reportado para la selección, además, las imágenes de dichos estudios se revisaron por 2 médicos nucleares en forma independiente para evaluar concordancia. Se determinó la idoneidad de los sujetos para ser incluido al protocolo, se tomó del expediente clínico los signos y síntomas, y antecedentes para definir las características demográficas de los pacientes con sospecha diagnóstica de hiperparatiroidismo secundario con estancia hospitalaria en el periodo del 1 Enero del 2013 al 31 marzo del 2018 en la UMAE Hospital de Especialidades, de Centro Médico Nacional La Raza, que cumplieron con los criterios de selección, que contaron con al menos el 80% del expediente clínico. Se llenó una hoja de recolección de datos y posteriormente se registraron los resultados en una base de datos, y se hizo un análisis de los resultados obtenidos del estudio y un reporte final. El muestreo fue de forma aleatoria estratificada mediante los criterios establecidos en el estudio.

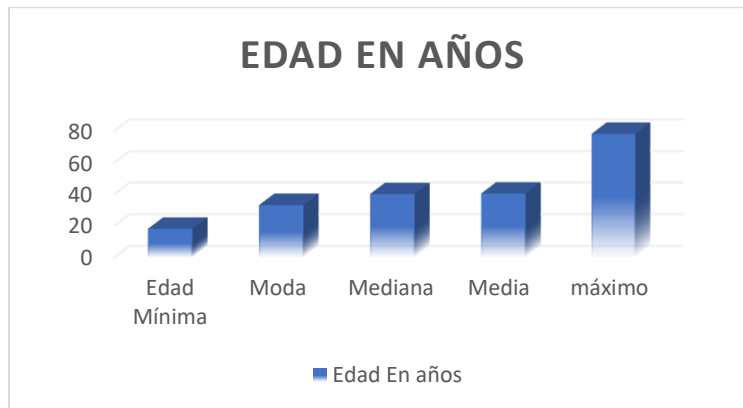
Análisis estadístico: Se realizará análisis univariado para la descripción de las variables demográficas, las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución mediante mediana y rangos o media \pm DE, y las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencia y porcentajes. Se empleó Chi cuadrada para variables categóricas como medida de asociación. Se consideró un valor de p significativo igual o menor a 0.05.

Se realizó una evaluación la variabilidad interobservador mediante un análisis de Kappa de los estudios diagnósticos de gammagrafía.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 250 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos, de los cuales 152 pacientes correspondieron a mujeres (60.8%) y 98 a hombres (39.2%), con una media de 40.37 años, mediana de 40 y moda de 33 años, con un mínimo de 18 años y un máximo de 78. (Gráfica 1, 2 y Tabla 1).

Gráfica 1. Edad De los Pacientes



Gráfica 2.

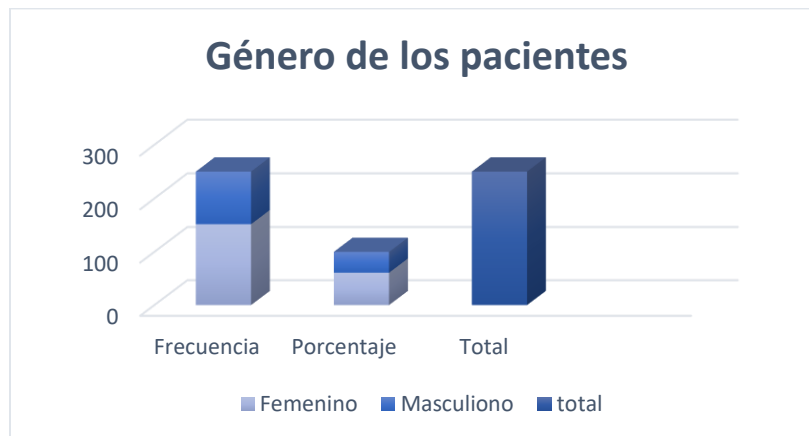


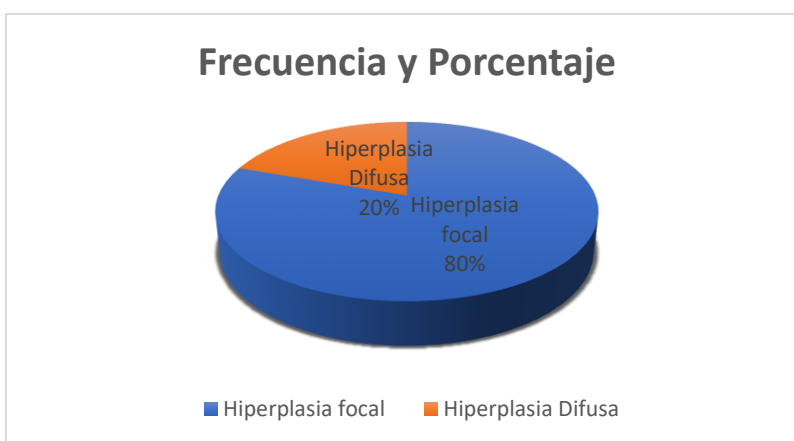
Tabla 1. Género de los pacientes estudiados.

	Frecuencia	Porcentaje	Total válido
--	------------	------------	--------------

Femenino	152	60.8	60.8
Masculino	98	39.2	39.2
Total	250	100	100

Se obtuvieron los siguientes resultados de acuerdo a gammagrafía y a histopatología. De los 250 pacientes que tuvieron una gammagrafía positiva para hiperplasia paratiroidea, 201 pacientes se diagnosticaron como hiperplasia focal (adenoma) (80.4 %) y 49 (19.6 %) como hiperplasia difusa (hiperplasia). De los pacientes diagnosticados como hiperplasia focal se identificaron en el lóbulo tiroideo izquierdo polo inferior 82 de los casos (40.79%), lóbulo tiroideo derecho inferior en 68 de los casos (33.83%), lóbulo tiroideo izquierdo superior en 26 de los casos (12.93%), lóbulo tiroideo derecho superior en 23 de los casos (11.44%) y 2 pacientes con hiperplasia focal de localización ectópica (.99%). De los pacientes que presentaron hiperplasia difusa, 29 abarcaban mas de un polo (59.18% polo superior e inferior) y 20 abarcaron más de un lóbulo tiroideo (40.82 % ambos lóbulos tiroideos). (Gráfica 3, 4, tabla 2, 3 y 4).

Gráfica 3



Gráfica 4

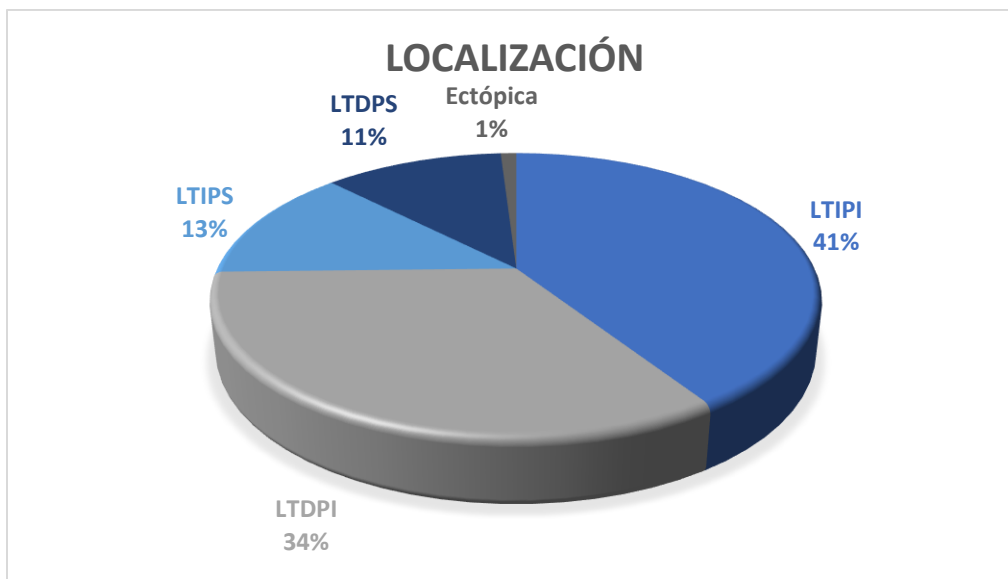


Tabla 2. Tipo de Hiperplasia de acuerdo a Gammagrafía

	Frecuencia	Porcentaje
Hiperplasia focal	201	80.4
Hiperplasia Difusa	49	19.6
Total	250	100

Tabla 3. Localización de la hiperplasia focal de acuerdo a Gammagrafía

	Frecuencia	Porcentaje
Lóbulo tiroideo izquierdo polo inferior	82	40.79
Lóbulo tiroideo derecho polo inferior	68	33.38
Lóbulo tiroideo izquierdo polo superior	26	12.93
Lóbulo tiroideo derecho polo superior	23	11.44
Localización ectópica	2	.99
Total	201	100

Tabla 4. Localización de la hiperplasia difusa a través de Gammagrafía

	Frecuencia	Porcentaje
Localización en más de un polo	29	59.18
Localización en más de un lóbulo tiroideo	20	40.82
Total	49	100

De los pacientes estudiados gammagráficamente la totalidad fue intervenida quirúrgicamente y enviados a patología para diagnóstico definitivo. Una vez procesadas las muestras se realizó el reporte histopatológico encontrando lo siguiente: en 197 pacientes (78.8%) se identificó hiperplasia focal (Adenoma) y el resto de 53 pacientes (21.2%) presentaron una hiperplasia difusa (hiperplasia).

Con respecto a la hiperplasia focal 32 muestras (16.24%) eran mayores de un centímetro y 165 (83.76%) menores a un centímetro en su diámetro mayor. Hablando de la hiperplasia difusa 4 muestras (7.54%) eran mayores a 1 cm y 49 (92.45%) menores a un centímetro. (Tabla 5, y gráfico 6).

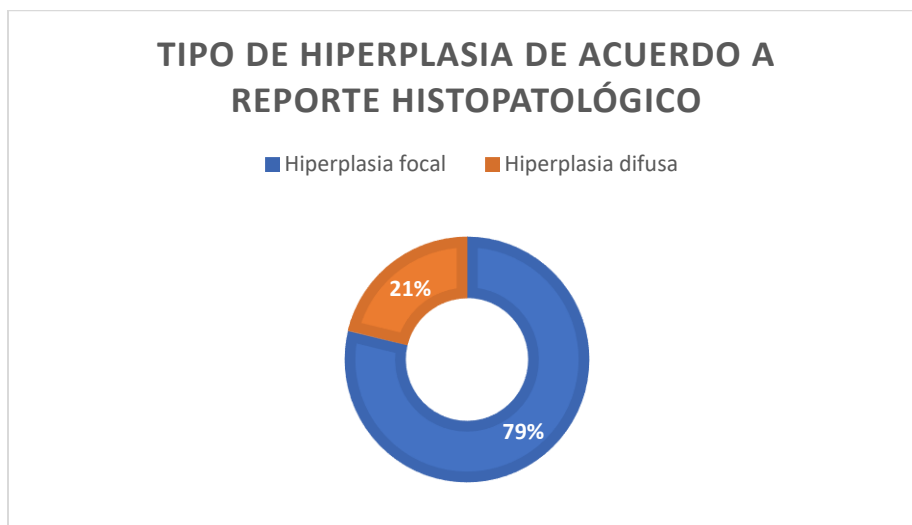
Gráfica 5



Tabla 5. Tipo de Hiperplasia de acuerdo a Reporte Histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Hiperplasia Focal	197	78.8
Hiperplasia Difusa	53	21.2
Total	250	100

Gráfico 6



Respecto a la localización de la hiperplasia focal se observó una predominancia en el lóbulo tiroideo izquierdo polo inferior en 71 pacientes (36.04%), lóbulo tiroideo derecho polo inferior 55 (27.91%), lóbulo tiroideo izquierdo polo superior 41 (20.81 %) y lóbulo tiroideo derecho polo superior 28 (14.21 %) y dos pacientes con hiperplasia focal de localización ectópica (1.01%), 53 pacientes presentaron hiperplasia difusa que abarcaba más de un polo 33 (62.26 % polo superior e inferior) y que abarcaron más de un lóbulo tiroideo 20 (37.73% ambos lóbulos tiroideos). (tabla 6, 7, 8, gráfico 7 y 8).

Tabla 6. Tamaño de acuerdo a Reporte Histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Hiperplasia Focal > 1cm	32	16.24
Hiperplasia Focal < 1cm	165	83.76
Total	197	100
Hiperplasia Difusa > 1cm	4	7.54
Hiperplasia Difusa < 1cm	49	92.45
Total	53	100

Tabla 7. Localización de la hiperplasia focal de acuerdo a Reporte Histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Lóbulo tiroideo izquierdo polo inferior	71	36.4
Lóbulo tiroideo derecho polo inferior	55	27.91
Lóbulo tiroideo izquierdo polo superior	41	20.81
Lóbulo tiroideo derecho polo superior	28	14.21
Localización ectópica	2	1.01
Total	197	100

Tabla 8. Localización de la hiperplasia difusa a través de Reporte Histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Localización en más de un polo	33	62.26
Localización en más de un lóbulo tiroideo	20	37.73
Total	53	100

Gráfico 7

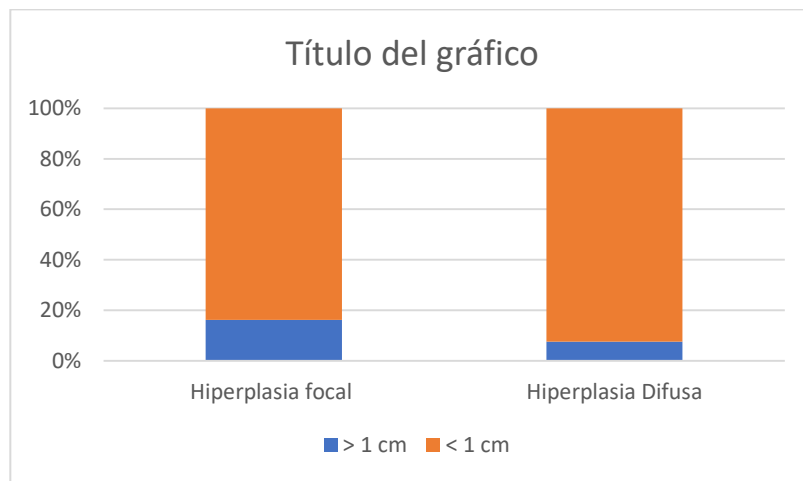


Gráfico 8



Los valores obtenidos a partir de la tabla de 2x2, demostraron que el estudio con gammagrama MIBI para diagnosticar hiperplasia focal , tiene una sensibilidad de 96%, con una especificidad de 25 %; con un valor predictor positivo de 42% y un valor predictor negativo de 91%; mientras que para la hiperplasia difusa tiene una sensibilidad de 86%, con una especificidad de 31%; con un valor predictor positivo de 72% y un valor predictor negativo de 90%; el reporte histopatológico obtuvo una sensibilidad y especificidad del 80 y 85% así como un valor predictivo positivo y negativo del 88 y 90%.

DISCUSIÓN

En sus inicios, el MIBI (Tc-99m-metoxi-isobutil-isonitrilo) fue diseñado como un radiofármaco para evaluar perfusión miocárdica; sin embargo, muy poco tiempo después se observó que era captado por diversos tejidos patológicos, dentro de las cuales incluimos el hiperparatiroidismo, debido a que al ser un agente catiónico lipofílico muestra difusión pasiva a través de la membrana de las mitocondrias. (1)

Las glándulas pueden ser difíciles de diferenciar del tejido adiposo amorfo en el cual están incrustadas, pero a menudo son opacas, de tono amarillo-tostado, ovoides y de aproximadamente 30 a 50 mg de peso. La mayoría de las personas poseen cuatro glándulas, aunque se han reportado glándulas supernumerarias hasta en un 13%. (2)

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad relativamente común afectando 1 de cada 1000 adultos. Es causado por el aumento de la secreción de la hormona paratiroidea (HPT) lo que resulta en hipercalcemia. Los adenomas solitarios son la principal causa en el 85% de los pacientes, seguidos de los adenomas múltiples, glándulas hiperplásicas y muy raramente carcinoma. (3)

En comparación con el tejido tiroideo adyacente, las paratiroides hiperfuncionantes tendrán retención del MIBI con lento lavado, permitiendo la identificación de glándulas anormales en las imágenes tardías, la sensibilidad de este método es del 85% para adenoma paratiroideo y disminuye en la hiperplasia glandular, el factor de mayor peso en la detección de una glándula paratiroidea por gammagrafía es su tamaño; por otra parte el reporte histopatológico nos permite identificar adecuadamente la etiología de la enfermedad proliferativa de la glándula paratiroides, de igual manera nos permite analizar el comportamiento de la enfermedad en población derechohabiente afectada. (5-8)

La gammagrafía paratiroidea es ampliamente usada en la localización preoperatoria de los adenomas paratiroides. Es especialmente útil en los adenomas aislados y ectópicos. Los tumores grandes tienen una elevada

probabilidad de ser visibles en la gammagrafía, sin embargo los tumores de pequeño tamaño o la localización y algunas características histológicas son causa de falsos negativos. Otra manera de incrementar la tasa de éxito de la cirugía es la paratiroidectomía mínimamente invasiva con el uso de la localización radioguiada de lesiones ocultas en pacientes con HPT2. (8)

Estudios retrospectivos realizados en paratiroidectomías en pacientes con hiperparatiroidismo secundario ponen de manifiesto la presencia de glándulas supernumerarias (ectópicas) en más del 30% de los casos, a tasa de persistencia y recidiva postoperatoria de HPT2 se sitúa entre el 2 y 12 %. Sin embargo, lo anterior no se corroboró en el presente estudio, debido a que se encontró únicamente dos casos con hiperplasia paratiroidea de localización ectópica sin embargo obtuvo un valor predictivo positivo del 100%, cifra que confiere un gran valor al gammagrama tiroideo con MIBI, en la sospecha de ectopia. (8,9-11)

Taillefer R. Et al reportaron que la técnica de doble fase usando el 99m Tc-MIBI era muy sencilla de realizar y sensible para la detección de glándulas paratiroides anormales, con una sensibilidad del 90%. Reportes previos y meta análisis muestran una sensibilidad del 68-95% y especificidad del 75%-100% con un valor predictivo positivo de hasta el 100%, en el HPT2 la sensibilidad muestra rangos que van del 50-80%. En nuestro estudio resultó mayor la sensibilidad y el valor predictivo negativo con el 96% y 91% lo cual se correlaciona mejor con la literatura mundial. (2,5,11)

Debido a lo anterior, se confirma que el valor del gammagrama con 99mTc-MIBI en la detección de hiperplasia paratiroidea reside en su elevado valor predictivo negativo (91%), es decir, si no se visualiza concentración incrementada las posibilidades de HPT2 son muy bajas, caso contrario en caso de identificarse alguna lesión su alta sensibilidad permite el planeamiento e intervención junto con una gran certeza diagnóstica a la hora de realizar el acto quirúrgico, esto corroborado con el resultado histopatológico. (12,14-16)

Con respecto a lo anterior , la utilidad propuesta en varias series radica en que los pacientes con estrategias preoperatorias diagnósticas basadas en el MIBI resultaron de una mayor precisión y se asociaron a un menor costo por paciente a largo plazo, con un impacto positivo importante en la morbilidad y sobrevida. (18)

CONCLUSIÓN

El estudio presentado se realizó con el objetivo de determinar la asociación de la gammagrafía paratiroidea con Tc99m MIBI con el reporte histopatológico en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. Basado en el análisis estadístico se ha llegado a las siguientes conclusiones.

El realizar un gammagrama MIBI en la evaluación preoperatoria de un paciente con hiperparatiroidismo secundario es fundamental para la toma de decisiones quirúrgicas y terapéuticas, sobre todo a la hora de definir la estrategia quirúrgica de la no quirúrgica en pacientes con intervención previa o progresión de la enfermedad, lo anterior debido a su elevado valor predictivo negativo que fue del 91 %.

El gammagrama paratiroideo con MIBI es una herramienta diagnóstica que presenta una elevada sensibilidad (91%) pero una baja especificidad (28%) para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario. Posee un valor predictor positivo muy bajo, pero un alto valor predictor negativo, lo anterior es de gran ayuda para evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios. Por otra parte el reporte histopatológico posee sensibilidad y especificidad similares, siendo del 80 y 85%, sin embargo por si solas no son lo suficientemente elevadas, teniendo en cuenta lo anterior es posible concluir que la utilidad real de la gammagrafía con MIBI es el identificar pacientes que se beneficiarán del procedimiento quirúrgico, los cuales representan un elevado porcentaje en nuestro centro, es por ello que debe obviarse la realización de la gammagrafía con MIBI en dichos casos.

Después de comparar los resultados entre la gammagrafía con MIBI y el resultado histopatológico es posible concluir que son estudios complementarios y la

realización de un estudio radioisotópico está totalmente indicado en aquel paciente que presente un hiperparatiroidismo secundario o progresión de la enfermedad y quiera ser valorado para un tratamiento definitivo ya que determina de manera certera y segura en que casos no está justificado un procedimiento quirúrgico, por ende el valor diagnóstico reside fundamentalmente en su valor predictivo negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg* 2018;52(1):137-153.
- 2) Santamaría I, Cannata JB. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: implicaciones de los cambios moleculares en el fracaso terapéutico. *Rev Nefro*. 2002;(22):213-218.
- 3) Nguyen BD. Parathyroid imaging with Tc-99m Sestamibi Planar and SPECT Scintigraphy. *Radiographics* 1999;19(3) 601-614.
- 4) Ben Hamida F, Ghazali A, Boudzernidj M, Amar M, Moriniere P, Westeel P, et al. Hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency. Physiopathology, clinicoradiological aspects and treatment. *Ann Endocrinol* 1994;55(5):147-58.
- 5) Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, Berber E, Schuster DM, Halkar R, et al. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? *Surgery* 2006;140: 856-863..
- 6) Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium- 99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992;33 (10): 1801-1807.
- 7) Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultra sound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1998; 39(2): 320-324.

- 8) Wong KK, Chondrogiannis S, Bowles H, Fuster D, Sánchez N, Rampin L, et al. Hybrid-fusion SPECT/CT systems in parathyroid adenoma: technological improvements and added clinical diagnostic value. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35(6):385-390.
- 9) Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Guzmán MA, de Arteaga J, Chiurciu CR, et al. High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. *Nefrología* 2013;33(5):657-666.
- 10) Andrade JS, Mangussi-Gomes JP, Rocha LA, Ohe MN, Rosano M, das Neves MC, et al. Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80(1):29-34.
- 11) Ince S, Emer O, Deveci S, Okuyucu K, Alagoz E, San H, et al. Gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-MIBI: valor complementario de la paratohormona en el aspirado y análisis histopatológico de los tipos de células en los adenomas paratiroideos. *Rev Esp Med Nucl Ima Mol* 2018;37(4):205-210.
- 12) Fuster D, Torregrosa JV, Ortega M, Mas M, Martín F, Setoain FJ, et al. Diagnóstico de recurrencia de hiperparatiroidismo secundario mediante gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI en doble fase tras paratiroidectomía total con autotrasplante. *Nefrología* 2002;22(4):377-380.
- 13) Jimeno J, Pérez M, Pereira JA, Sancho JJ, Sitges-Serra A. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario recidivado. *Cir Esp* 2005;78(1):34-38.
- 14) Listewnik MH1, Piwowarska-Bilska H, Kurantowicz M, Ostrowski M, Borowiecki A, Safranow K, et al. Semi-quantitative method for the assessment of focal lesions in parathyroid scintigraphy with relation to histopathology: a prospective study. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2017;20(1):18-24.

- 15) Akin M, Atasever T, Kurukahvecioglu O, Dogan M, Gokaslan D, Poyraz A, 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):166-169.
- 16) Filho WA, van der Plas WY, Brescia MDG, Nascimento CP Jr, Goldenstein PT, Neto LMM, et al. Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial. *Surgery* 2018;164(5):978-985.
- 17) Schneider R, Bartsch DK. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2015;102(4):289–290.
- 18) Lomonte, C, Buonvino N, Selvaggiolo M, Dassira M, Grasso G, Vernaglione L. Sestamibi Scintigraphy, Topography, and Histopathology of Parathyroid Glands in Secondary Hyperparathyroidism. *Am J of Kidney Dis* 2006;48(4) 638-644.

Anexo. Hoja de recolección de datos.

Título del protocolo

Lugar de la investigación: Centro Médico Nacional "La Raza".

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instrucciones: Llenar con lapicero; se debe subrayar o requisitar con letra o número arábigo según corresponda.

Expediente: _____

Nombre del paciente:

Unidad Médica de Adscripción: _____ Municipio: _____ Estado: _____

1. Edad: _____
2. Escolaridad:
 - a) Analfabeta
 - b) Educación básica
 - c) Media superior
 - d) Superior
 - e) Postgrado
3. Actividad laboral:
 - a) Hogar
 - b) Campesina
 - c) Comerciante
 - d) Empleada
 - e) Estudiante
 - f) Otra: _____
4. **Gammagrama paratiroideo 99mTc-MIBI:** _____
Número de lesiones
Tamaño
5. Reporte histopatológico final: