



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“Gammagrama de paratiroides con técnica de SPECT  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI con y sin verapamilo en pacientes  
con hiperparatiroidismo primario”

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA  
JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ

TUTORA:  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

COMITÉ TUTOR:  
DRA. MARÍA DEL CARMEN MARTÍNEZ GARCÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GOMEZ”  
DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUAREZ”  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI  
DRA. RITA ANGELICA GÓMEZ DÍAZ  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI  
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN”

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE DE 2015



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 DATOS

### **Alumno: Dr. Jorge Iván González Díaz**

Especialista en Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Teléfono: 56276900 ext. 22354-21306

E-mail: drjorgeivan81@gmail.com

### **Tutora: Dra. Victoria Mendoza Zubieta**

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología

Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.

Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades.

Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21551

E-mail: vmendozazu@yahoo.com

### **Tutor Metodológico:**

#### **Dr. Juan Manuel Talavera Piña**

Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Centro Nacional de Investigación

Documental en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56 27 6900 ext. 21156

E-mail: jtalaverap@cis.com.mx.

### **Colaboradores:**

#### **Dr. Adolfo Chávez Negrete**

Jefe del Departamento de Investigación y Enseñanza Hospital de Especialidades.

Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21772 y 21773

E-mail: adolfo.chavez@imss.gob.mx

**Dra. Diana Graciela Menes Díaz**

**Jefe del División de educación en salud.** Hospital de Especialidades.

Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21772

Email: diana.menez@imss.gob.mx

**Dra. Rosa María Villanueva Pérez**

Especialista en Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 22306

E.mail: rosa\_maria\_villanueva@hotmail.com

**Dr. Raúl Guillermo Mendoza Vázquez**

Especialista en Medicina Nuclear

Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono: 56 27 69 00 ext. 22306

E.mail: docmeva@yahoo.com.mx

**Dr. Juan Carlos Rojas Bautista**

Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Tel 56 27 69 00 ext. 21354

Correo electrónico. rojas\_mnped@yahoo.com.mx



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA 06/06/2011

**MTRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"GAMAGRAMA DE PARATIROIDES CON TÉCNICA DE 99MTC-MIBI SPECT CON Y SIN VERAPAMILO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3601-59

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## LISTA DE ABREVIATURAS

CT	Tomografía computada
D1/PRAD1	Gen que codifica para la ciclina D1, regulador del ciclo celular.
F	Femenino
FC	Frecuencia cardiaca
HHF	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
HRPT2	Gen que codifica la proteína parafibromina
HPTP	Hiperparatiroidismo primario
PTH	Paratohormona
PTHi	Paratohormona molécula intacta
M	Masculino
<sup>99m</sup> Tc	Tecnecio 99 metaestable
MIBI	<i>Metoxi-isobutilisonitrilo</i>
NEM1	Neoplasia endócrina múltiple tipo 1
NEM2	Neoplasia endócrina múltiple tipo 2
P-gp	Glicoproteína P
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i> (tomografía computada de emisión de fotón único)
RET	Receptor de la proteína tirosina quinasa
RM	Resonancia magnética

## ÍNDICE

1	Resumen	7
2	Marco teórico	9
3	Planteamiento del problema	22
4	Justificación	23
5	Pregunta de investigación	23
6	Hipótesis	23
7	Objetivos	24
8	Pacientes, material y métodos	24
9	Criterios de selección	27
10	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	28
11	Consideraciones éticas	28
12	Resultados	29
13	Definición de variables	32
14	Discusión	33
15	Referencias	35
16	Anexos	40

**“Gammagrama de paratiroides con técnica de SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI con y sin verapamilo en pacientes con hiperparatiroidismo primario”**

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios y se debe a la sobreproducción de hormona paratiroidea. El HPTP se debe a un solo adenoma en el 80 al 90% de los pacientes, hiperplasia en 10 al 15% y carcinoma 1 a 3%. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Hubo controversia respecto al papel que desempeñan los estudios preoperatorios de localización. La exploración bilateral del cuello por un cirujano experto tiene una tasa de éxito del 95%, sin embargo con el advenimiento de la paratiroidectomía mínimamente invasiva los estudios de localización preoperatoria tienen un papel fundamental para localizar la glándula afectada.

Las técnicas de localización preoperatoria pueden presentar dificultades debido al tamaño pequeño de las glándulas, la variabilidad en su ubicación, la enfermedad multiglandular y más rara vez a la coexistencia con patología tiroidea.

Se ha postulado que la sobre-expresión de la glucoproteína P (gp-P) en las células paratiroideas puede causar los falsos negativos en estudios de localización por medicina nuclear. Recientemente se ha publicado que algunos calcio-antagonistas pueden inhibir la actividad de la gp-P, esto puede permitir una mayor captación del  $^{99m}\text{Tc}$ -sesta-MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo) en las paratiroides afectadas. El verapamilo es un clásico inhibidor de la gp-P.

**Objetivo** Comparar la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la localización prequirúrgica de la paratiroides afectada en pacientes con HPTP mediante el gammagrama  $^{99m}\text{Tc}$ MIBI-SPECT con y sin verapamilo

### **Pacientes y métodos:**

Se incluyó en el estudio a pacientes con Hiperparatiroidismo primario del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS,



en forma consecutiva y previo consentimiento informado. Todos tenían indicación de tratamiento quirúrgico. El estudio de localización  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT se realizó de acuerdo al protocolo del Servicio de Medicina Nuclear. Sin verapamilo y cinco días después con verapamilo (Dos tabletas de 80 mg en 2 dosis: 1° dosis, 12 horas antes del estudio, 2° dosis 30 minutos antes del estudio). Dos médicos nucleares con experiencia de más de 10 años interpretaron los resultados en forma segura.

**Análisis estadístico:** Se elaboraron tablas de contingencia de 2x2 se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El hallazgo quirúrgico e histopatológico fue considerado como estándar de comparación. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico STATA versión 11.0.

**Resultados:**

En los 33 pacientes estudiados, con HPTP con edad media de 55 años, 29 mujeres y 4 hombres, el estudio de localización de adenomas con y sin verapamilo mostró una mayor sensibilidad 86% vs 72% en el estudio de Tc-MIBI Spect con verapamilo comparado con el estudio sin verapamilo ( $p < 0.005$ ), así mismo el VPP fue de 78% Vs 50 % ( $p < 0.005$ ) con verapamilo comparado con el estudio sin verapamilo.

**Conclusión**

El estudio de localización de los adenomas afectados en el estudio de Tc-MIBI Spect con verapamilo fue más sensible y con un mejor VPP para la localización de adenomas paratiroideos.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario, Tc-MIBI Spect, verapamilo

# **Gammagrama de paratiroides con técnica de SPECT 99mTc-MIBI con y sin verapamilo en pacientes con hiperparatiroidismo primario**

## **MARCO TEÓRICO**

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad endocrina frecuente. Es la causa más común de hipercalcemia en el paciente ambulatorio y se debe a la sobreproducción de hormona paratiroidea (PTH) por una o más glándulas paratiroides afectadas. En las últimas décadas esta enfermedad, como resultado de un incremento en los estudios de escrutinio bioquímico, pasó de ser una enfermedad sintomática con afección ósea y litiasis renal a ser frecuentemente detectada de forma incidental durante su curso asintomático (Bilezikian 2000, Wermers 2006).

El HPTP se presenta aproximadamente en 1% los adultos y la incidencia se incrementa a 2% o más en mayores de 55 años. Es 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con una mayor incidencia en la quinta a sexta décadas de la vida (Wermers 2006, Mark 2000). En niños y jóvenes usualmente se asocia a endocrinopatías hereditarias tales como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y 2) (Mark 2000).

El tratamiento del HPTP es la resección quirúrgica de la o las paratiroides afectadas. La conducta tradicional consiste en la exploración cervical quirúrgica bilateral con el objetivo de localizar las cuatro paratiroides e identificar alteraciones en su tamaño, color o forma. El éxito de esta conducta es de entre 90% y 95% si el procedimiento es llevado a cabo por un cirujano experto en cirugía de cuello. Sin embargo, tomando en cuenta que más del 85% de los pacientes con HPTP presenta un solo adenoma, la exploración de las cuatro glándulas puede no ser necesaria en la

mayoría de ellos, toda vez que la glándula paratiroides afectada puede ser identificada y localizada antes de la cirugía (Frase 2009, Marx 2011).

En comparación con un procedimiento mínimamente invasivo dirigido a una glándula previamente identificada, la exploración cervical requiere de una incisión más amplia, el tiempo quirúrgico es más largo y puede causar una mayor morbilidad.

Desde la década de 1980 ha existido un interés creciente en los estudios de localización de las glándulas paratiroides. El objetivo ha sido identificar la paratiroides afectada generalmente un adenoma y permitir que el cirujano pueda realizar la paratiroidectomía mínimamente invasiva. La cirugía mínimamente invasiva incluye una incisión lateralizada más pequeña, paratiroidectomía ambulatoria, endoscópica, videoasistida y la paratiroidectomía bajo anestesia local. (MacKenzie-Feder 2011, DeLellis 1993)

En la enfermedad paratiroidea múltiglandular como la hiperplasia y los adenomas múltiples esporádicos o en el contexto de neoplasia endócrina múltiple (NEM1, NEM2A) está indicada la exploración quirúrgica bilateral (Brandi 2001, Karkas 2014)

Se dispone de varias pruebas de localización invasivas y no invasivas para identificar las paratiroides afectadas. Las técnicas de imagen no invasivas tradicionales incluyen la ecografía, la tomografía computada (CT) y la resonancia magnética (RM). Más recientemente el gammagrama con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi y el  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi con tomografía por emisión de fotón único ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT) son utilizados para la localización de la paratiroides afectada (MacKenzie-Feder 2011, DeLellis 1993).

### **Anatomía y embriología de las glándulas paratiroides**

Las glándulas paratiroides tienen su origen embrionario en el endodermo de la 3° y 4° bolsas faríngeas. Las glándulas paratiroides superiores, que se originan a partir de la cuarta bolsa faríngea, migran en la vida embrionaria junto con la tiroides hasta

su borde postero-superior y tienen una localización más constante. Las paratiroides inferiores se originan a partir de la tercera bolsa faríngea y migran por un trayecto más largo, junto con el timo, en dirección caudal hacia el polo inferior de la tiroides. El 5% a 20% de las glándulas paratiroides pueden tener localización ectópica: surco traqueo-esofágico, retroesofágica, retrofaríngea, bifurcación carotídea y, con menor frecuencia, submandibular, intratímica, intratiroidea y en el mediastino anterior (Phitayakon 2006, MacKenzie-Feder 2011).

En general existen cuatro glándulas paratiroides, sin embargo, se ha reportado glándulas supernumerarias (5-6 glándulas) y menos de cuatro en el 10% y 6%, respectivamente. El peso normal de la glándula es de 35-40 mg y miden de 3 a 8 mm de diámetro (Schneider 1995, Phitayakon 2006).

### **Etiología**

El 80% a 85% de los adultos con HPTP tienen un adenoma benigno único y hasta el 5% pueden portar un doble adenoma. La hiperplasia de las cuatro paratiroides puede presentarse hasta en el 15% y el carcinoma de paratiroides en el 0.8% a 2% de los casos. En los síndromes familiares como NEM-1 y NEM-2A, la enfermedad multiglandular (adenomas paratiroides múltiples o hiperplasia) es la forma de presentación más frecuente y se deben a trastornos genéticos hereditarios.

La causa precisa del HPTP esporádico es desconocida. Uno de los factores de riesgo para HPTP descritos es la exposición a radiaciones ionizantes (mayores a 1200 rads) de la cabeza y el cuello 30 a 40 años antes del diagnóstico (Frase 2009, Marx 2011). Dicha exposición puede incrementar el riesgo de la enfermedad 2.3 veces.

Las alteraciones en los genes que controlan el crecimiento celular, proto-oncogenes y genes supresores de tumores son los causantes del desarrollo de las neoplasias paratiroides. Alteraciones con ganancia de función como la ciclina D1/PRAD1 y la pérdida en la heterocigocidad del cromosoma 11q constituyen los trastornos clonales más frecuentes en los tumores esporádicos (Bilezikian 2000, Frase 2009).

Las neoplasias paratiroideas, en su gran mayoría, son esporádicas (90%); suelen ser monoclonales y presentan un aumento de la función de los genes que regulan la división celular como ciclina D1/PRAD1. El HPTP familiar (10%) está conformado por la neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN1) presentan inactivación bialélica del gen supresor menina. MEN2 está condicionada por la mutación del proto-oncogén RET, mientras que el hiperparatiroidismo familiar (HF) asociado a tumores mandibulares se debe a mutaciones en el gen HRPT2 (Marx 2011, Mendoza 2013).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico en la etapa preclínica se realiza por un hallazgo incidental en los estudios de laboratorio de hipercalcemia con concentraciones elevadas de PTHi. Algunos pacientes presentan hipofosfatemia, ya que la PTH disminuye la resorción renal de fósforo. Los niveles totales de calcio necesitan ser corregidos con las concentraciones de albúmina del paciente; esta corrección se realiza mediante la adición de 0.8 mg/dl al calcio total medido en suero por cada 1 g/dl de albúmina por debajo de 4 g/dl (Bilezikian 2000, Mark 2000).

Por lo general estos pacientes son asintomáticos; se requiere de una cuidadosa historia clínica y examen físico para descartar otras causas de hipercalcemia. El HPTP es la causa más común de hipercalcemia en el paciente ambulatorio y el diagnóstico diferencial incluye la hipercalcemia con PTHi suprimida como la hipercalcemia asociada a malignidad, mieloma múltiple, sarcoidosis, otras enfermedades granulomatosas, intoxicación con vitamina D, síndrome de leche alcalino y otras causas menos comunes. La hipercalcemia hipercalcémica familiar (HHF) es una enfermedad autosómica dominante que cursa con hipercalcemia y PTH elevada, sin embargo el calcio en orina de 24 horas se encuentra muy disminuido (Bilezikian 2000, Mark 2000).

Los medicamentos como tiazidas y litio pueden dar lugar a la elevación de PTH y calcio. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario y terciario por insuficiencia renal o trasplante renal también presentan niveles de PTH, calcio y fósforo elevados (Bilezikian 2000, Mark 2000).

### **Indicaciones para el tratamiento en HPTP subclínico**

La presentación clínica del HPTP ha cambiado en las últimas décadas de pacientes con enfermedad sintomática a individuos que sólo presentan evidencia bioquímica incidental. El HPTP asintomático es la presentación más frecuente en la actualidad: en estos casos con frecuencia es difícil decidir el tratamiento quirúrgico y, a nivel internacional, se siguen las recomendaciones de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (Tabla 1). La concentración promedio de calcio es inferior a 1 mg/dl por encima del límite superior normal. Sin embargo, cuando se interroga cuidadosamente, pueden tener síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, anorexia, depresión, disfunción cognitiva o neuromuscular. Los estados de deficiencia de vitamina D son frecuentes en pacientes con HPTP asintomático. Se recomienda determinar las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D en todo paciente con sospecha de HPTP (DeLellis 1993). En caso de deficiencia (< de 20 ng/ml o 50 nmol/L) se recomienda suplementar y mantener concentraciones iguales o mayores de 20 ng/ml (Bilezikian 2009, Scheneider 1995). Durante la evaluación del paciente con HPTP subclínico es importante determinar la función renal para establecer el filtrado glomerular por debajo del cual se recomienda el tratamiento quirúrgico ya que la hipercalcemia es causante de daño renal en el HPTP (< de 60 ml/min K/DOQI 3).

Asimismo, es recomendable determinar el calcio en orina de 24 horas para realizar el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipercalciúrica familiar. No se recomienda el escrutinio ultrasonográfico de la litiasis renal si el paciente no tiene antecedente de nefrolitiasis.

La forma sintomática, se presenta en los cuadros de largo tiempo de evolución. Los síntomas y signos reflejan el efecto combinado de las concentraciones de la PTH y la hipercalcemia. La enfermedad ósea clásica con resorción subperióstica en las falanges, clavícula y cráneo (imagen en sal y pimienta) puede presentarse en los pacientes con HPTP de larga evolución, HPT secundario, y cáncer de paratiroides.

En los casos atípicos, se observa afección ósea severa con tumores pardos y fracturas

En la actualidad, la osteopenia es la forma más representativa de la afección ósea y es detectada por la densitometría ósea central (columna, cadera y tercio distal del antebrazo). (Silverberg 1999) La nefrolitiasis se presenta en el 15 al 20% y se asocia con hipercalcemia crónica, a diferencia de los pacientes estudiados por litiasis reno-ureteral, solo en el 5% se encuentra HPTP (Parks 1980)

## CUADRO 1.

### Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario asintomático.

Determinaciones	Recomendaciones 1990 <sup>28</sup>	Recomendaciones 2002 <sup>29</sup>	Recomendaciones 2008
<b>Calcio sérico (por arriba del límite normal, mg/dL)</b>	1-1.6	1	1
<b>Calcio urinario (mg/24 horas)</b>	>400	>400	No indicado
<b>Depuración de creatinina</b>	Reducción de 30%	Reducción de 30%	≤60ml/min/1.73m <sup>2</sup> S C
<b>Densidad mineral ósea</b>	Valor Z <-2 (antebrazo)	Valor T <-2.5 (cualquier sitio)	Valor T <-2.5 (cualquier sitio) y/o fractura patológica previa
<b>Edad (años)</b>	<50	<50	<50

Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. (Bilezikian 2009).

## Tratamiento

El tratamiento definitivo del HPTP es quirúrgico. El éxito del tratamiento depende no sólo de la experiencia del cirujano en cirugía de cuello, sino de una adecuada localización de la glándula afectada y de la participación de un patólogo experto (Scheinder 2009).

La exploración bilateral (técnica convencional), con la identificación de las 4 glándulas paratiroides, se ha considerado el estándar de oro para la localización y tratamiento del HPTP con un porcentaje de éxito mayor al 95% (Phitayakon 2006). Sin embargo, el enfoque quirúrgico más específico mediante la cirugía mínimamente invasiva se está adoptando en muchos centros. Los estudios de localización son útiles para identificar a los pacientes que son candidatos para el abordaje mínimamente invasivo. Los estudios de localización, junto con la determinación de la hormona paratiroidea intraoperatoria, pueden ayudar a minimizar la extensión de la disección quirúrgica, identificar la patología tiroidea concomitante y en pacientes con hiperparatiroidismo recurrente o persistente, pueden ayudar a detectar el tejido paratiroideo ectópico (Mohebbati 2012). Los estudios de localización no se deben utilizar para diagnosticar, para confirmar el diagnóstico de hiperparatiroidismo ni para determinar la necesidad quirúrgica.

La técnica quirúrgica convencional consiste en la exploración cervical bilateral del cuello con la identificación de las 4 paratiroides, remoción de la paratiroides afectada en caso de adenoma o de 3 y media paratiroides en caso de hiperplasia, con base en cambios de su morfología macroscópica que constan de un incremento de tamaño y alteración de su aspecto perceptible a simple vista por el cirujano experto.

La técnica quirúrgica convencional está indicada cuando los estudios de localización prequirúrgica son negativos o discordantes, en enfermedad paratiroidea multiglandular, enfermedad tiroidea concomitante, sospecha de carcinoma y en los casos de persistencia o recurrencia del HPTP (Schneider 1995).



En la última década dos progresos significativos han permitido el surgimiento de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas con abordaje unilateral: el estudio de localización prequirúrgica con  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  y la determinación intraoperatoria de la PTH (Schneider 1995, Mendoza 2010).

La exploración cervical unilateral minimiza el tiempo quirúrgico, reduce el tamaño de la incisión, la extensión de la operación y la estancia hospitalaria. Es indispensable contar con estudios de localización prequirúrgica de la lesión y/o corroborar la reducción de más del 50% de la PTH sérica intraoperatoria para confirmar el éxito de la resección quirúrgica (Mendoza-Zubieta 2003).

La paratiroidectomía mínimamente invasiva puede realizarse también mediante un procedimiento radioguiado, endoscópico y videoasistido. En forma incluso ambulatoria, permite la resección del adenoma con incisiones unilaterales pequeñas y anestesia local (Schneider 1995, Phitayakon 2006). Se requiere contar con una gamma-sonda para identificar de forma intraoperatoria los focos de captación radioactiva (Mohebaty 2012).

### **Estudios de localización prequirúrgica**

Los estudios preoperatorios de localización de paratiroides son útiles para identificar a los pacientes que son candidatos para el abordaje mínimamente invasivo. Los estudios de localización, junto con la determinación intraquirúrgica de la PTHi, pueden ayudar a minimizar la extensión de la cirugía, identificar la patología tiroidea concomitante y en pacientes con hiperparatiroidismo recurrente o persistente, pueden ayudar a detectar el tejido paratiroideo ectópico. Sin embargo, los estudios de localización no se deben utilizar para diagnosticar, confirmar el diagnóstico, o determinar la necesidad de cirugía de paratiroides (Mohebaty 2012, Bilezikian 2009)

Los estudios de localización se indican cuando se tiene el diagnóstico bioquímico inequívoco y se ha tomado la decisión de cirugía. Ayudan a planificar el abordaje quirúrgico en pacientes en los que se ha confirmado bioquímicamente el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (Cuadro 1). Un resultado positivo de localización con un foco, no excluye de manera fiable la presencia de enfermedad multiglandular

(Yip 2008) la gamagrafía puede tener una tasa variable de falsos positivos y negativos. La sensibilidad y valor predictivo positivo de los estudios de localización son diversos debido a la técnica de adquisición de las imágenes, calidad del radiofármaco, características de los equipos y la experiencia del centro (Udelsman 2009, Mendoza 2003).

### **Modalidades de imagen de localización pre-quirúrgica**

<b>Estudio de localización</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Valor predictivo positivo (%)</b>
Sestamibi	71-79	72-95
Sestamibi-SPECT	71-81	91-95
Ultrasonido	64-91	83-96
TC 4D	83-95	88-99
MRI	40-85	N/A
MET/PET/CT	79-90	93-94

CT: Tomografía computada; MET: PET-CT metionina; MRI: imagen de resonancia magnética; N/A: no aplicable; SPECT: Tomografía computada por emisión de fotón único; (Mohebati 2012, Mihai 2009, Weber 2013)

Los estudios de localización invasivos como el muestreo venoso selectivo, rara vez se utilizan en la actualidad debido a que los estudios no invasivos son más sensibles.

### **Ultrasonido (US)**

Es un estudio de bajo costo para la localización de adenomas paratiroides, es dependiente de la experiencia y pericia del radiólogo, su sensibilidad varía alrededor del 70%. Los falsos positivos o negativos pueden ser debidos a los nódulos tiroideos, ganglios linfáticos cervicales, vasos prominentes, esófago y longus colli muscular. Cuanto más pequeño el adenoma, se incrementa la dificultad para localizarlo por US y más aún en paratiroides ectópicas y en el HPTP persistente o recurrente.

Otros métodos de localización son la tomografía, la resonancia magnética, y el PET-CT (Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computada), y se indican en algunos casos de persistencia o recurrencia del HPTP (Udelsman 2009, Mendoza 2003).

### **<sup>99m</sup>Tc-MIBI (Tecnecio-99m-metoxi-isobutilisonitrilo)**

El <sup>99m</sup>Tc sestamibi es un catión lipofílico monovalente que difunde de forma pasiva a través de la membrana celular y se acumula en las células tiroideas y paratiroides. El radiotrazador se retiene en las células oxifílicas paratiroides ricas en mitocondrias (Thomas 2008). Fue introducido como un radiofármaco para obtener imágenes de perfusión miocárdica y se observó que puede concentrarse en los adenomas de paratiroides (Mendoza 2003).

Las imágenes planares se obtienen 15' después de la inyección del <sup>99m</sup>Tc-sestambi (fase tiroidea) y después de 2 horas para identificar los focos del radiotrazador retenido en el tejido paratiroideo hiperfuncionante (fase paratiroidea). El estudio de <sup>99m</sup>Tc-sestambi sólo proporciona detalles anatómicos en forma limitada. Un estudio negativo no excluye el diagnóstico de HPTP, y esto puede ocurrir en 12 al 25% de los pacientes (García 2006, Thomas 2008). Este estudio es a menudo poco efectivo en pacientes con enfermedad multiglandular como adenomas múltiples de paratiroides, hiperplasia y en aquellos con enfermedad tiroidea concomitante. La enfermedad tiroidea nodular incrementa significativamente la tasa de falsos positivos. Otros factores que incrementan la dificultad para localizar por este medio a las paratiroides hiperfuncionantes son el tamaño pequeño, la localización superior y la escasez de células oxifílicas. (Gupta 2007, Turgut 2006)

**<sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT:** El estudio de tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) de paratiroides permite realizar reconstrucciones tridimensionales, que proporciona imágenes de mayor resolución y mejora la exploración con <sup>99m</sup>Tc-MIBI. Las imágenes tridimensionales ilustran la profundidad de la o las glándulas paratiroides en relación a la tiroides y mejora la detección de las glándulas ectópicas. (Aller 2009, Piwnica 1993, Jürgens 2003 uptodate). Sin embargo, en la enfermedad multiglandular (adenomas múltiples e hiperplasia) continúa teniendo una baja sensibilidad (hasta de 45% o menos). Se recomienda realizar el monitoreo intraoperatorio de la hormona paratiroidea o la

exploración paratiroidea de las cuatro glándulas cuando los estudios  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT son negativos o discordantes. (Brenner 2008, Lavelly 2007, Mohebaty 2012)

## **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN DEL RADIOTRAZADOR**

En general, se ha reportado una mayor captación del MIBI en los adenomas únicos (Sensibilidad alrededor del 70%) que en la enfermedad multiglandular como la hiperplasia paratiroidea (Sensibilidad alrededor del 35%).

El principal factor que influye en la localización de las glándulas paratiroideas hiperfuncionantes por técnicas de medicina nuclear parece ser el tamaño de las mismas. El  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI no solo revela el aumento del tamaño de la glándula afectada sino que identifica la presencia de hiperfuncionalidad del tejido paratiroideo. Sin embargo, se ha identificado fácilmente pequeños adenomas y, por el contrario, se han descrito falsos negativos en glándulas muy aumentadas de tamaño. Por lo tanto, el tamaño no es el único factor que determina su detectabilidad.

Se desconoce el mecanismo por el cual, el radionúclido permanece durante un mayor período de tiempo en las glándulas hiperfuncionantes, puede ser el resultado de una o varias circunstancias como la fase del ciclo celular, el tipo de célula, la riqueza de mitocondrias, la presencia o ausencia de proteínas de expresión como la glicoproteína P (P-gp), marcadores bioquímicos, PTHi y calcemia (Pons 2003).

Se ha reportado mayores grados de captación en correlación con una mayor actividad del crecimiento celular (Torregrosa 2000). El radiotrazador parece mostrar una acumulación más intensa en las glándulas que presentan mayor número de células oxifílicas ricas en mitocondrias que en las áreas de células principales (Carpentier 1998).

Algunos autores han encontrado una correlación entre los niveles de calcio sérico, los niveles de PTH y el contenido de células oxifílicas, así como entre los niveles de calcio y la captación inicial del trazador (Carpentier 1998). De esta manera, los valores de calcio sérico podrían desempeñar un papel importante al modificar las propiedades cinéticas del MIBI por influencia del potencial de membrana.

El grado de captación del radiotrazador se ha correlacionado de forma directa con el número de mitocondrias en las glándulas. La relación existente entre la captación y retención de MIBI y el número de mitocondrias podría explicar también que la captación sea mayor en el tejido paratiroideo anómalo, por lo que sería un indicador de la actividad metabólica incrementada en el interior de las células.

La relación entre la captación del radiotrazador y la expresión de la P-gp se ha estudiado en glándulas paratiroideas hiperfuncionantes y se ha observado que los radiomarcadores se eliminan más rápidamente de las glándulas paratiroideas que tienen mayor concentración de P-gp y, por tanto, la captación en las imágenes es negativa. En las glándulas paratiroideas que no poseen P-gp, el radiotrazador permanece en las células y resulta más fácil detectarlo mediante gammagrafía (Bhatnagar 1998, Arbab 1999). El aumento de la expresión de la P-gp podría ser responsable de algunos resultados falsos negativos de las gammagrafías de paratiroides.

Actualmente es posible aumentar la sensibilidad de algunas técnicas de medicina nuclear mediante intervenciones farmacológicas. Algunos ejemplos son el uso en medicina nuclear oncológica del perclorato para impedir la eliminación del radiofármaco por el plexo coroideo durante la búsqueda de tumores cerebrales, el uso de la acetazolamida como vasodilatador cerebral, que al inhibir la anhidrasa carbónica acentúa las anomalías de perfusión cerebral y detecta con mayor sensibilidad las áreas en riesgo de infarto (Johnston 2013).

### **P-glucoproteína**

La P-glucoproteína (P-gp) es una proteína transmembranal de tipo ATPasa de la superfamilia ABC con un peso molecular de 170 kDa. Se ha identificado su presencia en los tejidos de todos los sistemas. Se le atribuye la regulación del proceso de excreción de metabolitos intracelulares, entre otras funciones secretoras (Gupta 2007).

En estudios de cristalografía han sido identificadas moléculas que se unen a la P-gp y producen la inhibición de su actividad (Aller 2009). En este sentido, se ha demostrado que fármacos como el verapamilo presentan en su molécula residuos que interactúan e inhiben la expresión de la P-gp, y que pueden aumentar la captación del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (Aller 2009, Bhatnagar 2006).

Asimismo, el incremento de la expresión de esta proteína en varios epitelios ha sido identificada mediante estudios de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI y se ha asociado a fármaco-resistencia en estudios *in vitro* de células neoplásicas humanas (Bulent 2006, Ali 1999). En un estudio, se comprobó la utilidad de verapamilo para inhibir la expresión de la P-gp e incrementar la captación intracelular de fármacos antineoplásicos (Pwinica 1993).

Piwnica-Worms y colaboradores demostraron en modelos animales que la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI está incrementada cerca de 10 veces en células con poca expresión de P-gp y se incrementa cerca de 200 veces después de la administración de fármacos que inhiben su actividad, como el verapamilo y ciclosporina.

### **Verapamilo**

El verapamilo (una fenilalquilamina) es un fármaco calcio-antagonista cuya potencia como vasodilatador *in vivo* es menor que la de las dihidropiridinas como el nifedipino (Tfelt 2009). En cuanto a su metabolismo, alrededor de 90-92% de la dosis administrada del clorhidrato de verapamilo se absorbe rápidamente en el intestino delgado. La disponibilidad sistémica promedio del compuesto inalterado, después de una sola dosis, es del 22% debido a un extenso metabolismo hepático de primer paso (Tfelt 2009, Jürgens 2003); la biodisponibilidad es 1.5 a 2 veces mayor con la administración repetida. Se alcanza la concentración máxima en el plasma entre la 1a. y 2a. hora después de su administración oral y su vida media de eliminación es de 3-7 horas. Aproximadamente 90% del clorhidrato de verapamilo se une a las proteínas plasmáticas (Tfelt 2009, Jürgens 2003). En un estudio en humanos sanos se encontró que las concentraciones adquiridas después de la dosis nocturna fueron iguales el primer, segundo, tercer y décimo día (Lemma 2002). El medicamento se metaboliza extensamente y en los humanos se han identificado 12 metabolitos; entre ellos, sólo el norverapamilo tiene efecto farmacológico apreciable (aproximadamente 20% del efecto del compuesto madre) (Tfelt 2009, Jürgens 2003).

En este protocolo proponemos la intervención farmacológica con verapamilo para inhibir la P-gp y favorecer la acumulación del radiotrazador en la célula paratiroidea con el fin de incrementar la capacidad de localización de la paratiroides afectada mediante el estudio  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT. Utilizamos el verapamilo por su accesibilidad en nuestra institución y por la baja frecuencia de efectos adversos y colaterales que presenta (Verapamil-FDA prescribing information)

## Planteamiento del problema

El hiperparatiroidismo es la primera causa de hipercalcemia en el paciente no hospitalizado. Es más frecuente en la mujer postmenopáusicas. El tratamiento definitivo es quirúrgico. El éxito de la cirugía (resolución clínica y bioquímica de la hipercalcemia, corroborada por reporte histopatológico de la lesión), depende de la experiencia del cirujano en cirugía de cuello, del tipo histopatológico y de los estudios de localización prequirúrgica.

Los estudios de localización de la paratiroides afectada proporcionan al cirujano una herramienta que mejora el éxito terapéutico y reduce el tiempo quirúrgico. El gammagrama con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi como estudio de localización es un método eficiente y preciso que puede evitar la exploración cervical bilateral innecesaria; su sensibilidad es elevada y depende de la calidad de los equipos y la experiencia del centro. Sin embargo, esta sensibilidad es aún más variable en relación a las diversas formas histopatológicas. Para detectar la localización de los adenomas únicos es alrededor del 70% y de enfermedad multiglandular un 30% (Mohebbati 2012). Debemos recalcar que un 80% de los casos de HPTP se debe a un adenoma único, un 20% a enfermedad multiglandular (adenomas doble e hiperplasia) y solo 1% a carcinoma.

Actualmente se estima que, en nuestro hospital, la sensibilidad por medicina nuclear en la localización de las glándulas paratiroides afectadas en pacientes con HPTP es de alrededor del 62%. (Archivo del Servicio de Endocrinología, no publicado).

El incremento en la sensibilidad de esta técnica de localización, puede aumentar la sensibilidad del estudio, lo cual puede reducir el tiempo quirúrgico y las complicaciones post-operatorias así mismo mejorar la atención y el éxito del tratamiento quirúrgico de los pacientes con esta enfermedad.

El verapamilo administrado por vía oral inhibe la función de la gp-P e incrementa la captación intracelular del radiofármaco en la glándula paratiroidea afectada, esto puede incrementar la sensibilidad en los estudios de localización con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi

## **Justificación**

Un adenoma único es el causante del 80% de los casos de hiperparatiroidismo primario, lo cual convierte a la mayoría de los pacientes en candidatos para la exploración quirúrgica unilateral. Un 15% a 18% de los casos se debe a enfermedad multiglandular como la hiperplasia de paratiroides. Los estudios de localización no son tan efectivos y estos pacientes son candidatos a la exploración bilateral del cuello. El carcinoma de paratiroides se presenta en aproximadamente 1 % de los casos de hiperparatiroidismo primario.

El tratamiento del HPTP es la resección quirúrgica de las paratiroides afectadas. El mejorar el éxito de los estudios de localización antes del tratamiento, favorecería la exploración quirúrgica unilateral y la reducción de la duración del tiempo quirúrgico.

En numerosos centros, la determinación intraoperatoria de la PTH no se encuentra disponible y actualmente en el HECMN SXXI no se realiza.

El Servicio de Cabeza y Cuello del HECMN S XXI está conformada por cirujanos expertos en cirugía de tiroides y paratiroides. Se realizan más de 100 paratiroidectomías al año, por lo que los cirujanos de cabeza y cuello son expertos en este procedimiento.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia de localización prequirúrgica de la glándula paratiroidea afectada en pacientes con HPTP en el gamagrama  $^{99m}\text{Tc}$ MIBI-SPECT con verapamilo y el gamagrama  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI-SPECT sin verapamilo?

## **Hipótesis**

El gamagrama  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT con verapamilo incrementará un 15% la frecuencia en la localización prequirúrgica en comparación con el gamagrama  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI-SPECT sin verapamilo en paciente con HPTP.

Se define como localización la concordancia entre el gamagrama  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI-SPECT positivo y la ubicación anatómica descrita por el cirujano durante la cirugía (corroborada por el estudio histopatológico y la resolución clínica de la hipercalcemia).



## **Objetivo**

Comparar la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la localización prequirúrgica de la paratiroides afectada en pacientes con HPTP mediante el gamagrama  $^{99m}\text{TcMIBI}$ -SPECT con y sin verapamilo.

## **Pacientes, material y métodos**

**Tipo de estudio:** Transversal analítico de prueba diagnóstica

**Población de estudio:**

**Universo de estudio:** pacientes con Hiperparatiroidismo primario pertenecientes a la Clínica de metabolismo mineral del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS.

**Lugar de estudio:** México, Distrito Federal.

## Métodos

- 1) Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con HPTP en la hoja de recolección de datos (**Anexo 1**).
- 2) Se identificaron los pacientes con diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo primario (Calcio elevado con PTHi elevada).
- 3) Se corroboró su cumplimiento con los criterios clínicos para el tratamiento quirúrgico del HPTP.
- 4) Sólo participaron los pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito (**Anexo 2**). La carta de consentimiento informado se solicitó en la consulta externa, antes de su programación quirúrgica.
- 5) Se realizó el estudio de localización  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT sin verapamilo y cinco días después con verapamilo. La administración de verapamilo (clorhidrato de verapamilo por vía oral en tabletas de 80 mg) fue en dos dosis: una tableta 12 horas antes del estudio y una tableta 30 minutos antes del mismo. El día de la programación del estudio se entregó al paciente las dos tabletas con la indicación precisa y el día del estudio se le solicitó devolver el pastillero donde se le entregó el medicamento; en cada caso se le preguntó si había consumido la tableta.  
  
Dos médicos nucleares con experiencia de más de 10 años realizaron la interpretación de imágenes de paratiroides. Se les entregó las imágenes grabadas en un CD de cada 5 pacientes estudiados en forma consecutiva, cegada en cuanto al nombre del paciente y a la realización del estudio con o sin verapamilo.
- 6) El estudio  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT se realizó de acuerdo al protocolo del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades Centro Médico Nuclear Siglo XXI (**Anexos 3 y 4**).

A los pacientes les fue administrada una dosis endovenosa de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI con una actividad de 925 MBq (25mCi). Se adquirieron imágenes planares estáticas de cuello y tórax en proyecciones anterior y oblicuas a los 10 (fase tiroidea) y 120 (fase de lavado o fase paratiroidea) minutos postinyección, utilizando un colimador de orificios paralelos de baja energía y de alta resolución. Inmediatamente después de las primeras imágenes estáticas planares se adquirieron imágenes con técnica SPECT, 64 proyecciones de

32 segundos cada una, en un arco anterior de 180°, iniciando desde la posición lateral derecha hasta la posición lateral izquierda, con una matriz de 128x128, utilizando una cámara gamma GE de dos detectores fijos a 90°.

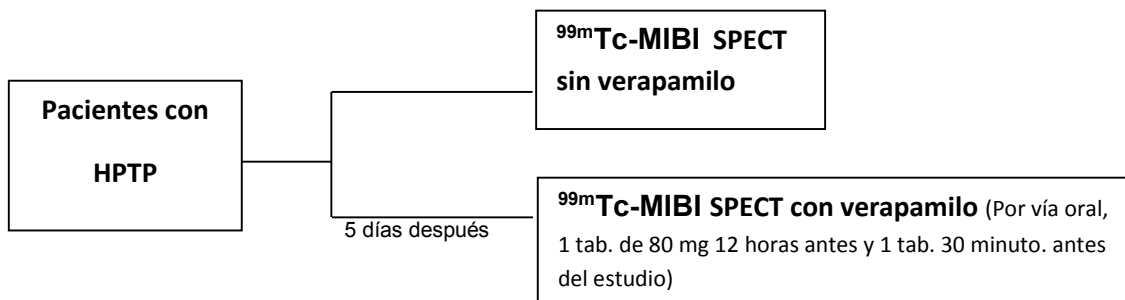
## 7) Interpretación de las imágenes

Estudio positivo. En las imágenes tempranas en algunos estudios puede visualizarse una intensa captación tiroidea con captación focal que puede corresponder al tejido hiperfuncionante paratiroideo. En las imágenes tardías a las 2 horas (fase paratiroidea), gran parte de la actividad tiroidea se ha aclarado y se observa con más nitidez la glándula paratiroides hiperfuncionante como una zona de captación residual o incluso de mayor captación. La interpretación fue acorde a las guías publicadas de la Sociedad Estadounidense de Medicina Nuclear (Greenspan 2012).

Localización	Codificación
Paratiroides sup derecha	1
Paratiroides inferior derecha	2
Paratiroides superior izquierda	3
Paratiroides inferior izquierda	4
Ectópica	5
Ausente (negativo)	6

Los estudios completos fueron almacenados en un USB, en forma consecutiva con formato DICOM y se les proporcionó a dos médicos adscritos con más de 10 años de experiencia del Servicio de Medicina nuclear del Hospital de Especialidades del CMN SXXI (Dra. Rosa Ma. Villanueva y Dr. Raúl Mendoza Vásques) quienes analizaron los estudios en forma cegada e independiente.

El coeficiente kappa de concordancia inter-observador de los 2 médicos nucleares participantes fue K: 0.70.



### **Criterios de selección.**

#### **Criterios de inclusión**

1. Edad mayor de 18 años
2. En mujeres en edad fértil: con interrogatorio dirigido negativo para embarazo.
3. Con seguimiento regular en la consulta externa (asistencia a sus tres últimas citas en el último año).
4. Sin datos clínicos de infecciones agudas o crónicas.

#### **Criterios de no inclusión**

1. Pacientes con cirugía previa de tiroides o paratiroides.
2. Pacientes con antecedentes alérgicos al MIBI y/o al verapamilo.
3. Pacientes que tengan contraindicación al verapamilo (hipotensión < 100/70, bloqueo AV grado 2 y 3, arritmia tipo FA, uso de digoxina).

#### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes a quienes, durante la evaluación, se les identificó cualquiera de las condiciones señaladas en los criterios de no inclusión.
2. Pacientes que no completaron el protocolo de estudio.
3. Pacientes que así lo solicitaron.

## **Tamaño de la muestra**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con HPTP estudiados en el Servicio de Endocrinología del HECMN S XXI quienes reúnen los criterios para el tratamiento quirúrgico. Se operan un promedio de 40 pacientes/año con HPTP. En todos los pacientes se realizará el estudio de localización con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Los estudios publicados varían entre 60 a 70 casos.

## **Análisis estadístico**

Se elaboraron tablas de contingencia de 2x2 con los resultados de las pruebas de imagen, y se calcularon los siguientes parámetros para cada una de ellas: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El hallazgo quirúrgico e histopatológico fue considerado como estándar de comparación.

Se describieron los resultados utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y para la relación entre las variables cuantitativas se utilizó U de Mann Whitney o prueba de t. Se estableció un valor  $p < 0.05$  de significancia estadística. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico STATA versión 11.0.

## **Consideraciones éticas**

Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente estudio representa un riesgo mínimo para los participantes (Artículo 17).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: Los pacientes no se beneficiaron de forma directa de este estudio, lo cual fue estipulado en la hoja de consentimiento informado. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una diferencia significativa entre los dos estudios puede ser aplicado en la selección de la estrategia de localización.

Confidencialidad: Se otorgó la seguridad al participante de que no se divulgarían sus datos personales y se mantendría la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Durante la interpretación de las pruebas para fines del estudio se mantuvo el carácter cegado de su identidad.

Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: se solicitó por escrito de forma previa a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Fue solicitado por el investigador principal y colaboradores. Se explicó al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Forma de selección de participantes: Se incluyeron a los pacientes de la consulta externa que cumplieran con los criterios de inclusión y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

## Resultados.

Durante la selección de pacientes participaron 33 pacientes, en un rango de edad entre 47 y los 63 años con una mediana de 55 años, 29 mujeres (88%) y 4 hombres (4%).

**Tabla 1. Características demográficas clínicas y bioquímicas de los pacientes (n=33).**

Parámetros n=33	Promedio ± DE	Valor normal
Edad (años) mediana y RI*	55 (47-63)	-
Género femenino, %	29	-
Calcio, mg/dL	11.8 (11-13.2)	8.4-10.2
Fósforo, mg/dL	2.7 (2.1-3.8)	2.3-4.3
PTH, pg/mL	216 (120-380)	10-65
Calcio urinario, mg/24h	323 (210-450)	< 300
Fósforo urinario, mg/24h	485 (320-520)	< 400
Fosfatasa alcalina total, U/L	160 (120-195)	< 140

\*RI rango intercuartílico

La comparación de los resultados se realizaron en una frecuencia de localización: en el estudio con <sup>99m</sup>Tc-MIBI sin verapamilo, glándula paratiroidea superior derecha: 21% (n=7), glándula paratiroidea inferior derecha: 24% (n=8), glándula paratiroidea superior izquierda: 3% (n=1), glándula paratiroidea inferior izquierda: 30% (n=10), ectópica: 12% (n=4) y ausente 9% (n= 3). <sup>99m</sup>Tc-MIBI con verapamilo, glándula paratiroidea superior derecha: 18% (n=6), glándula paratiroidea inferior derecha: 33% (n=11), glándula paratiroidea

superior izquierda: 3% (n=1), glándula paratiroidea inferior izquierda: 30% (n=10), ectópica : 15% (n=5).

**Tabla 2. Localización de la paratiroides afectada SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI sin verapamilo**

Paratiroides afectada	n	%
1. Glándula superior derecha	7	21%
2. Glándula inferior derecha	8	25%
3. Glándula superior izquierda	1	3%
4. Glándula inferior izquierda	10	30%
5. Ectópica	4	12%
6. Negativo	3	9%
Total	33	100

**Tabla 3. Localización de la paratiroides afectada SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI con verapamilo**

Paratiroides afectada	n	%
1. Glándula superior derecha	6	18%
2. Glándula inferior derecha	11	35%
3. Glándula superior izquierda	1	3%
4. Glándula inferior izquierda	10	30%
5. Ectópica	5	15%
6. Negativo	0	0%
Total	33	100

**Tabla 4. Localización quirúrgica con reporte histopatológico de adenoma:**

Paratiroides afectada	n	%
1. Glándula superior derecha	8	24%
2. Glándula inferior derecha	9	28%
3. Glándula superior izquierda	2	6%

4. Glándula inferior izquierda	9	27%
5. Ectópica	5	15%
6. Negativo	0	0%
Total	33	100

### Reporte histopatológico

33 pacientes presentaron como resultado adenoma paratiroideo (88%) No se incluyeron 4 con diagnóstico de hiperplasia (12%).

**Tabla 5. Tabla de contingencia en pacientes con SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI sin verapamilo**

	Localización qx +	Localización qx -
MIBI sin ver +	18	16
MIBI sin ver -	7	2

**Tabla 6 Tabla de contingencia en pacientes con SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI con verapamilo**

	Localización +	Localización -
MIBI con ver. +	26	7
MIBI con ver. -	4	2

**Tabla 7. Resultados estadísticos de las 33 paratiroides resecaadas**

Método de imagen SPECT <sup>99m</sup> Tc-MIBI	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)	Coficiente K
Sin verapamilo	72	10	50	20	43	0.7
Con verapamilo	86	22	78	33	70	0.7
Valor P	0.05	0.09	0.05	0.07	0.05	-



## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
<b>Gammagrafia</b> <b><sup>99m</sup>Tc-MIBI</b> <b>SPECT</b>	Estudio tomográfico de medicina nuclear para la detección del aumento del metabolismo por medio de Metoxi-isobutil-isonitrilo.	Presencia de captación en la región anatómica de una o más glándulas paratiroides.  10 minutos después de la inyección IV del radiotrazador <sup>99m</sup> Tc (MIBI) (555-740MBq) se obtienen imágenes estáticas de la región anatómica del cuello anterior y el mediastino. Tienen una duración de 10 minutos por imagen con un colimador de súper alta resolución o alta resolución de baja energía. Con <i>zoom</i> de 2x.  Se obtiene imagen SPECT de 360° a las dos horas	Nominal	POSITIVO  Categorías: En territorio de  1. Glándula superior derecha  2. Glándula inferior derecha  3. Glándula superior izquierda  4. Glándula inferior izquierda  5. Ectópica  6. Negativo
<b>Gammagrafia</b> <b><sup>99m</sup>Tc-MIBI</b> <b>SPECT</b>  <b>con</b>	Verapamilo. Calcio antagonista, inhibidor cuantitativo de Glicoproteína P.	Presencia de captación en la región anatómica de una o más glándulas paratiroides.	Nominal	POSITIVO  Categorías: En territorio de  1. Glándula superior derecha  2. Glándula inferior derecha

<b>Verapamilo</b>		Administración por vía oral de 1 tableta de verapamilo de 80 mg una noche antes del estudio y una tableta de 80 mg el día del estudio.		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Glándula superior izquierda</li> <li>4. Glándula inferior izquierda</li> <li>5. Ectópica</li> <li>6. Negativo</li> </ol>
<b>Localización quirúrgica</b>	Alteración paratiroidea macroscópica	Localización transquirúrgica de la glándula paratiroidea afectada con base en las características morfológicas macroscópicas, a juicio del cirujano especialista. Con diagnóstico histopatológico de la lesión.	Nominal	<b>POSITIVO</b> Categorías: En territorio de <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glándula superior derecha</li> <li>2. Glándula inferior derecha</li> <li>3. Glándula superior izquierda</li> <li>4. Glándula inferior izquierda</li> <li>5. Ectópica</li> <li>6. Negativo</li> </ol>

## Discusión

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno endocrino frecuente: afecta aproximadamente a 1 de cada 500 mujeres y a 1 de cada 2000 hombres. La extirpación quirúrgica de la glándula paratiroides hiperfuncionante es el tratamiento curativo de la enfermedad.

Tradicionalmente se ha considerado que la mejor técnica de localización de las paratiroides responsables del HPTP es la exploración bilateral del cuello por un cirujano experto. Los estudios diagnósticos actuales no superan los resultados de los cirujanos expertos (los tumores grandes que identifica el sestamibi son fáciles de encontrar al abrir el cuello y los tumores pequeños suelen ser indetectables con el sestamibi). Sin embargo, la mayoría de los cirujanos prefieren operar al paciente teniendo una idea de lo que pueden encontrar.

Las pruebas de imagen son especialmente útiles en los casos de hiperparatiroidismo persistente o de adenoma ectópico. Por otro lado, la identificación preoperatoria inequívoca de un adenoma paratiroideo es un requisito esencial para realizar la paratiroidectomía mínimamente invasiva unilateral. Existe consenso amplio en que el mejor método para localizar las paratiroides anormales es una combinación de gammagrafía con sestamibi y ecografía del cuello, empezando con una u otra según la experiencia del grupo.

En la última década se ha incrementado la realización de técnicas menos invasivas. La paratiroidectomía mínimamente invasiva, se basa en el hecho de que la gran mayoría de los casos de HPTP están causados por adenomas únicos. Sin embargo, el éxito de estas técnicas se basa en la localización preoperatoria precisa del adenoma paratiroideo. Las técnicas de imagen utilizadas en la actualidad son más y más sofisticadas para incrementar la sensibilidad de los estudios de localización, sin embargo, no están disponibles en todos los centros, los equipos varían en las diferentes instituciones de acuerdo con la experiencia local y la disponibilidad.

El estudio de localización Tc-MIBI Spect representa el estudio con mayor sensibilidad para localizar adenomas y facilitar la cirugía mínimamente invasiva.

Para la enfermedad paratiroidea multiglandular (hiperplasia o adenomas múltiples), los estudios de localización son menos sensibles. Estos pacientes no son candidatos a cirugía mínimamente invasiva y está indicada la técnica clásica o exploración bilateral del cuello.

En Medicina Nuclear desde hace varias décadas se utilizan diversos medicamentos con el fin de mejorar la sensibilidad de los diversos estudios en su mayoría funcionales.

Los resultados de los pacientes con HPTP en nuestro estudio muestra que la sensibilidad para la detección de la glándula paratiroides afectada es mayor con el uso de verapamilo. Cabe mencionar que, a pesar de que la prueba diagnóstica de <sup>99m</sup>Tc-MIBI es actualmente vigente y da buenos resultados intraoperatorios, de acuerdo con lo observado en este estudio el uso del verapamilo mejora la interpretación. Los resultados fueron corroborados durante la cirugía y confirmados mediante estudio histopatológico. Esta maniobra farmacológica puede ser una opción para el diagnóstico, particularmente en casos donde las imágenes convencionales obtenidas por ultrasonido o imágenes de sestamibi han fallado. Otro factor a considerar es el tamaño de la glándula como está descrito en la literatura que glándulas con un peso menor de 0.25 g disminuye su detección con imágenes

de sestamibi (Thomas 2009); en estos casos vale también la pena considerar la utilización de verapamilo como un recurso que incremente la sensibilidad del estudio de medicina nuclear.

Una limitante de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Consideramos que debe ser reproducido con una muestra de mayor dimensión para incrementar la validez del uso de verapamilo con el fin de mejorar la sensibilidad del sestamibi para los adenomas paratiroideos en el HPTP.

## Referencias

1. Ali S. Arbab, Kiyoshi Koizumi, Keiji Toyama, Effects of ion channel modulators in the influx and efflux of tc-99m-MIBI, *Annals of nuclear medicine*, 1999.; Vol 13, No1, 27-32.
2. Aller SG, et al. Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding. *Science* 2009;323:1718-1722.
3. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. Effects of of ion channel modulators in the flux and efflux of Tc-99m-MIBI. *Ann Nucl Med* 1999;13:27-32.
4. Akram K, Parker JA, Donohoe K. Role of Single Photon Emission ComputedTomography/Computed Tomography in Localization of Ectopic Parathyroid Adenoma. *Clin Nucl Med* 2009;34:500-502
5. Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziessman HA. Technetium-99m-sestamibiparathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998;39:1617-20.
6. Bhatnagar A, Vezza PR, John A. Technetium-99m- Sestamibi Parathyroid Scintigraphy: Effect of P-Glycoprotein, Histology and Tumor Size on Detectability. *J Nuclear Medicine* 1996;39:1617-1620.
7. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.*2009;9:335-9
8. Bilezikian JP, Silverger SJ. Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. *Rev Endocrinol Metabol Dis* 2000;1:237-245.

9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P et al Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-5671
10. Brenner ME, Jacene HA. Recurrent or residual hyperparathyroidism and thyroid cancer effectively evaluated with scintigraphy. Otolaryngol Clin North Am. 2008; 41:1117-33.
11. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, Lefebvre B, Bisson G, Mongeau C, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI up-take and oxyphil cell content. J Nucl Med 1998; 39:1441-4.
12. DeLellis RA. Tumors of the parathyroid glands. Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 6. Washington. Armed Forces Institute of Pathology, 1993: 176-204.
13. Frase WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009;374:145-158.
14. García Ortiz NR, López A. Valor adicional de la técnica SPECT al Gammagrama de glándulas paratiroides en la localización de adenomas, Anales de Radiología México 2006;2:137-146.
15. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin MG, Sylvestros D, Tulchinsky M. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol. 2012;40:111-8. \*
16. Gupta Y, Ahmed R, Happerfield L. P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. British Journal of Surgery 2007;94:1491–1495.
17. Johnston M. Brain SPECT imaging with acetazolamide challenge. J Nucl Med Technol. 2013; 41:52-4.
18. Jürgens G, Graudal NA, Kampmann JP. Therapeutic drugs Monitoring of antiarrhythmic drugs. Clin Pharmacokinetic 2003;43:647-663.
19. Karakas E, Scheneider R, Rothmund M, Bartsch DK, Schlosser K. Initial surgery for benign primary hyperparathyroidism: an analysis of 1300 patients in a teaching hospital. World J Surg 2014;38:2011-8
20. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, et al. Comparison of Spect/CT, Spect, and planar imaging with single- and dual-phase <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi parathyroid Scintigraphy. J Nucl Med 2007;48:1084-89.

21. Lemma GL, Zahear NA, Adiguna AA et al. Time dependent stereoselective pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in healthy volunteers. *Drug Metab Rev* 2002 Supp1; 34: 139.
22. Mark SJ. Hyperparathyroidism and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1863-1875.
23. MacKenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary Hyperparathyroidism: An Overview. *Int J Endocrinol* 2011; 2011:251410.
24. Marx SJ. Hyperparathyroid genes: sequences reveal answer and questions. *Endocr Pract* 2011;17 (Suppl3): 18-27.
25. MacKenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary Hyperparathyroidism: An Overview. *Int J Endocrinol* 2011; 2011:251410
26. McGinn JD. Prevention of Complications in Revision Endocrine Surgery of Head & Neck. *Otolaryngol Clin N Am* 2008;41:1219-1230.
27. Mendoza V, Ramirez C, Espinoza AE, Gonzalez GA, Peña JF, Ramirez ME, Hernandez I, Mercado M. Characteristics of ectopic parathyroid glands in 145 cases of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2010; 16:23-28.
28. Mendoza-Zubieta V, Zamudio-Villarreal JF, Peña-García JF. Hiperparatiroidismo primario, reporte de 67 casos. Experiencia de los últimos cinco años en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Cir Ciruj* 2003; 71: 363-368.
29. Mendoza ZV, Ferreira HA. Patogenia molecular del hiperparatiroidismo primario. En: Panduro CA, Larrea GF, Velázquez CFJ, Bermúdez GLJA, eds *Tópicos selectos en Endocrinología molecular II México D.F.* Editorial Alfil, 2013. Pp.185-193.
30. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 765-84.
31. Mohebati A, Shaha AR. Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 2012;33: 457–468.
32. Parks J, Coe F, Favus M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med.* 1980;140:1479-81.
33. Phitayakon R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006;191: 418-423.
34. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Comm* 2003; 24: 121-4.

35. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res.* 1993; 53: 977-84.
36. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Comm* 2003; 24: 121-4.
37. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, et al. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:254-257.
38. Silverger SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
39. Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. *Clinical Pharmacology. Headache* 2009;49:117-125.
40. Thomas C, Aurore O, Eric Mirallié A, Isabelle D, Christophe L, Caroline Bodet-Milin, <sup>99m</sup>Tc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:637–643.
41. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2009;65:1-5.
42. Torregrosa JV, Fernández-Cruz L, Canalejo A, Vidal S, Astudillo E, Almadén Y, et al. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000; 24: 1386-90.
43. Turgut B, Elagoz S, Erselcan T, Koyuncu A, Dokmetas HS, Hasbek Z, Ozdemir S, Aydin C. Preoperative localization of parathyroid adenomas with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging: relationship with P-glycoprotein expression, oxyphilic cell content, and tumoral tissue volume. *Cancer Biother Radiopharm.* 2006;21:579-90.
44. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, Henne-Bruns D, Boehm BO, Reske SN, Luster M. Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg.* 2013;257:1124-8.

45. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota 1993-2001: an update on the changing epidemiology of disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:171-7.
46. Yip L, Pryma DA, Yim JH, Virji MA, Carty SE, Ogilvie JB. Can a lightbulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? *World J Surg.* 2008; 32: 784-92.
47. Udelsman R, Pasiaka JL, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:366-372.



**ANEXO 1**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS <sup>99</sup>Tc<sup>M</sup>MIBI-SPECT**

Folio: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Numero \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ afiliación:

\_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

Sexo: F.....M...Ocupación: \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

Si es mujer: Control de fertilidad \_\_\_\_\_ UPM \_\_\_\_\_ -Prueba de  
embarazo negativa \_\_\_\_\_

APP: \_\_\_\_\_ HTAS \_\_\_\_\_ Medicamento  
antihipertensivo \_\_\_\_\_

Arritmia \_\_\_\_\_ Cardiopatía \_\_\_\_\_

—

Alergia \_\_\_\_\_ a  
medicamentos \_\_\_\_\_

Hepatopatía \_\_\_\_\_

IRC \_\_\_\_\_

Otros  
medicamentos \_\_\_\_\_

Fecha del Diagnóstico de HPTP \_\_\_\_\_

Calcio sérico: \_\_\_\_\_ Calcio urinario: \_\_\_\_\_ Fosfato sérico: \_\_\_\_\_

Fosfato Urinario: \_\_\_\_\_ PTH \_\_\_\_\_

Fecha del estudio de localización en Medicina nuclear: \_\_\_\_\_

Superior derecha.....-..Superior izquierda.....Inferior derecha.....

Inferior izquierda.....Ectópico.....

RESULTADO: POSITIVO : \_\_\_\_\_NEGATIVO\_\_\_\_\_

FECHA DE LA CIRUGÍA\_\_\_\_\_

LOCALIZACIÓN QUIRURGICA:

---

DIAGNÓSTICO HISTIPATOLÓGICO (FOLIO.....)

Adenoma único.....Adenoma doble.....

Hiperplasia.....Carcinoma.....

TAMAÑO DE LA LESIÓN\_\_\_\_\_

## **ANEXO 2**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION**

**NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN:** Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** “GAMMAGRAFÍA <sup>99m</sup>TC-SESTAMIBI CON Y SIN VERAPAMILO POR TÉCNICA TOMOGRÁFICA DE EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO COMO PRUEBA DE LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO”.

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CINC con el número: R-2011-3601-59

**NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL):** DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

**DIRECCION DEL CENTRO DEL ESTUDIO:** Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

**NUMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551**

**NUMERO DEL SUJETO:** \_\_\_\_\_

**México, D.F. a**

---

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

#### **ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad frecuente, se debe a la secreción autónoma de hormona paratiroidea (PTH) por una o más glándulas paratiroideas, es la causa más frecuente de hipercalcemia en el paciente no hospitalizado. El tratamiento definitivo es quirúrgico. El éxito del tratamiento depende no sólo de la experiencia del equipo

en cirugía de cuello, sino de una adecuada localización prequirúrgica de la glándula afectada.

La exploración bilateral con identificación de las 4 glándulas paratiroides, es el estándar de oro para la localización del HPTP y su tratamiento quirúrgico con un porcentaje de éxito >95%. Los estudios de localización prequirúrgica facilitan al cirujano a realizar una intervención quirúrgica más exitosa. El estudio de medicina nuclear Tecnecio-MIBI es uno de los más utilizados por su superioridad a otros estudios en localizar las glándulas afectadas. En Medicina Nuclear se utilizan algunos medicamentos que pueden ayudar a localizar mejor algunas alteraciones. El verapamilo es un medicamento del grupo de los calcio-antagonistas que puede favorecer la acumulación del TC-MIBI a nivel intracelular en la célula paratiroidea y favorecer la localización de las paratiroides afectadas.

El objetivo del estudio es: Medir y comparar la capacidad del gammagrama con SPECT-<sup>99m</sup>Tc-MIBI con verapamilo y sin él, para localizar prequirúrgicamente el tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con HPTP.

### **POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

Las molestias durante el estudio la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana. En cuanto al estudio de Medicina nuclear, las molestias son mínimas, aplicación de radiofármaco IV.

### **PARTICIPACIÓN O RETIRO**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

## **¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que proporcione, se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

## **PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: **Jorge Iván González Díaz Tel: 5532087909 celular, Servicio de medicina Nuclear 56276900 ext 21306-2146**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [conise@cis.go.mx](mailto:conise@cis.go.mx). La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

## **PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO**

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.

- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la participante en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la testigo en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

**Dra. Victoria Mendoza Zubieta:** Investigador Principal

---

Firma del médico que explica el consentimiento

---

fecha y hora

## ANEXO 3

### Técnica del estudio Tc-MIBI-SPECT

#### 1. INFORMACION GENERAL

El SPECT de paratiroides permite obtener imágenes tomográficas tridimensionales de la distribución de un radiofármaco en el cuello o mediastino, indicativo de la presencia de tejido paratiroideo hiperfuncionante. La imagenología preoperatoria de una glándula paratiroidea hiperfuncionante (adenomatosa o hiperplásica) sirve para guiar al cirujano durante la exploración, especialmente si ha existido cirugía previa de cuello o la glándula se encuentra en situación ectópica.

#### 2. INDICACIONES PRINCIPALES

2.1 Hiperparatiroidismo primario o secundario

2.2 Dificultad en la exploración quirúrgica: cirujano con poca experiencia, cirugía de cuello previa, glándula ectópica.

2.3. Ausencia de localización por métodos ultrasonográficos

2.4 Necesidad de reducir al mínimo el tiempo de la cirugía (paciente de alto riesgo)

2.5 Cirugía mínimamente invasiva

#### 4. PROCEDIMIENTOS PRE-ADQUISICIÓN

##### 4.1 Preparación del paciente

- Retiro de objetos que puedan provocar atenuación
- Explicación detallada del procedimiento al paciente, padres y/o acompañantes.

**4.2 Solicitar:** estudios imagenológicos (Rx, US, TC, RM), estudios centelleográficos anteriores si los hubiere, cirugía previa de cuello, etc.



## **5. RADIOFÁRMACO Y DOSIS**

### **5.1 Radiofármaco.** <sup>99m</sup>Tc -Sestamibi

### **5.2 Dosis**

- Adultos: 740-1480 MBq (10-20 mCi)
- Niños: 10 MBq (370 µCi/kg) Dosis mínima: 74 MBq (2mCi)

### **5.3 Dosimetría: Ver anexo 4**

### **5.4 Vía de administración:** endovenosa

**5.5. Control de calidad:** seguir indicaciones del fabricante sobre marcación, estabilidad post-marcado y precauciones especiales.

## **6. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES**

**6.1.** Se adquirirán imágenes planares estáticas del cuello y tórax anteriores a los 20 minutos postinyección. Las imágenes se obtendrán durante 10 minutos, en una fase temprana (fase tiroidea) y las 2 horas (fase de lavado o paratiroidea) después de la administración del radiofármaco. Se empleará un zoom de 2x, cada una con una matriz de 256x256, inmediatamente seguidas de las imágenes con la técnica SPECT (Single Photon Emission Tomography) con 32 proyecciones en un arco de 360° utilizando una cámara gamma E-CAM siemens de dos detectores fijos, con zoom 1x y matriz 128x128 con duración de 20 segundos cada imagen

### **6.2 Colimador**

Alta resolución baja energía

### **6.3 Posición del paciente:**

En decúbito dorsal, inmóvil, miembros superiores a los lados del cuerpo para la imagen de cuello; sobre la cabeza para el SPECT de tórax (dependerá de la localización previa vista en la imagen planar)

### **6.4 Radio de rotación (SPECT)**

El menor posible. El equipo siemens E-cam cuenta con detección infrarroja que ayuda a realizar una imagen lo más cercana al paciente (2 cm)

### **6.5 Matriz y zoom (SPECT)**

Matriz 128x128 sin magnificación.

### **6.6 Órbita**

Órbita preferentemente elíptica o de autocontorno. Rotación de 360 grados incluyendo la región anatómica de cuello y tórax

### **6.7 Número de pasos y tiempo por proyección**

Número de pasos angulares : 64 pasos angulares. Tiempo por paso: 20 segundos.

## **7. PROCESAMIENTO**

7.1 Análisis de las proyecciones "Sinograma" en modo cine verificando integridad de los datos y eventual movimiento del paciente.

7.2 Se limito la reconstrucción a la zona de interés

7.3 Reconstrucción mediante retroproyección filtrada usando filtro rampa con ventana Butterworth, orden 5, frecuencia de corte 0.25 Nyquist aunque deben ensayarse otros parámetros de filtro.

7.4 Reconstrucción iterativa con no más de 4 iteraciones, usando el algoritmo provisto por Siemens Workstation (Osem) con imágenes generadas transversales, coronales y sagitales.

7.5 No se realizó corrección de atenuación

7.6 Reorientación de los cortes según los planos transversal, coronal y sagital.

7.7 Aplicación de zoom post-reconstrucción para facilitar la visualización e interpretación de las imágenes, según la zona de estudio.

7.8 Reconstrucción 3D de superficie durante el análisis de la imágenes

7.9 Presentación del estudio incluyendo cortes tomográficos en los 3 planos ortogonales, y eventualmente una reconstrucción tridimensional de superficie a modo cine.

7.10. Las imágenes de SPECT se acompañó siempre de imágenes planares correspondientes a la zona de estudio.

## **8. INTERPRETACIÓN**

8.1 Un foco de captación en el cuello fuera del área de las glándulas salivales, que persiste en las imágenes tardías es positivo para tejido paratiroideo hiperfuncionante. Si es ectópico, ya en la imagen precoz se verá en un sitio fuera de la proyección tiroidea.

8.2 Localización anatómica de la(s) lesión(es).

## **9. REPORTE DE LOS RESULTADOS**

9.1. Se acompañara de la solicitud la cual debe proporcionar los principales datos clínicos y el motivo del estudio.

9.2 Descripción resumida de la técnica utilizada, incluyendo radiofármaco, dosis, vía de administración.

9.3. Descripción de anomalías (lesiones): Número, localización; su correlación con los hallazgos clínicos, morfológicos y de otros estudios gammagráficos.

9.4. Interpretación y conclusiones. Se describirá de manera clara si es positivo o negativo el estudio en caso de ser positivo se mencionara el sitio de localización del tejido hiperfuncionante paratiroideo en relación a los sitios categorizados anteriormente.

## ANEXO 4

### CARACTERÍSTICAS Y DOSIMETRIA DEL SESTAMIBI

Aunque se han empleado diversos derivados de la estructura del isonitrilo, actualmente el que se emplea y está autorizado es el tetrakis (2-metoxiisobutil isonitrilo) o sestamibi (Cardiolite)

El marcaje necesita una incubación del equipo reactivo en agua hirviendo durante 10 minutos tras la adición de la actividad necesaria de eluido del generador, dejándose enfriar luego hasta temperatura ambiente. Durante la incubación en el baño hirviente es importante tener en cuenta la posible sobrepresión en el vial, que se evita extrayendo un volumen de aire del vial tras la adición del pertecneciato con la misma jeringa, nunca mediante una aguja de ventilación.

Tras el marcaje con  $^{99m}\text{Tc}$  se forma un complejo, el  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  o  $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ , complejo catiónico sextavalente que se acumula en el miocardio. Por su biodistribución puede ser empleado en exploraciones de diagnóstico y localización de infarto de miocardio, y en la evaluación de la función ventricular global en primer paso, para determinar la fracción de eyección; para el diagnóstico de cardiopatía isquémica puede combinarse con la prueba de esfuerzo.

También se emplea en el diagnóstico de cáncer de mama, y en el diagnóstico de localización de hiperparatiroidismo.

Tras el marcaje es necesario verificar la pureza radioquímica del radiofármaco. Este control se puede realizar por cromatografía en capa fina de óxido de aluminio y etanol absoluto, como indica el fabricante. Un método alternativo es la cromatografía en capa fina de sílicagel y tampón citrato 0,1 M de pH de 5.0; en este sistema el radiofármaco queda en el origen. La pureza radioquímica debe ser superior al 90 %.

Las dosis de  $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$  recomendadas para un paciente de 70 kg dependen de la exploración a realizar. Así, para el diagnóstico de infarto de miocardio y cardiopatía isquémica, las dosis son de 185 a 740 MBq (5 a 20 mCi); para la evaluación de la función ventricular global son 740 a 925 MBq (20 a 25 mCi) inyectados en bolo. Para diferenciar la isquemia del infarto se requieren dos inyecciones, una en esfuerzo y otra en reposo, administradas entre sí con seis horas de diferencia como mínimo; para el diagnóstico de infarto basta una inyección en reposo.

Las dosis a administrar para la exploración de mama son de 740-925 MBq (20-25 mCi) inyectados en bolo; para la exploración de paratiroides se administran de 370-740 MBq (10-20 mCi), también en bolo. Conviene que el paciente esté en ligero ayuno antes de la exploración, y que realice una comida tras la administración del medicamento para facilitar la eliminación fecal. Tras la administración endovenosa el <sup>99m</sup>Tc-sestamibi se acumula en el miocardio, en función proporcional a la irrigación regional. El corazón fija hacia el 1.5% de la dosis inyectada en esfuerzo y 1.2% en reposo. La captación no se bloquea al inhibir la bomba de sodio, pero se modifica por la hipoxia. No se conocen interacciones con otros medicamentos.

La eliminación se realiza mayoritariamente por vía hepatobiliar, aunque también son importantes la eliminación urinaria (27% de la dosis inyectada en 24 horas), y la fecal (33% en 48 horas).

Las dosis absorbidas por el paciente durante la exploración dependen del estado de esfuerzo o reposo. Las dosis estimadas para un paciente adulto de 70 kg, en función de la actividad administrada y del régimen esfuerzo/reposo, son las indicadas a continuación:

**Dosis absorbidas después de 185 a 740 MBq (5 a 20 mCi) <sup>99m</sup>Tc-sestamibi**

Órgano	Reposo (mGy/MBq)	Esfuerzo(mGy/MBq)
Vesícula biliar	0.018	0.026
Intestino delgado	0.027	0.022
Intestino grueso superior	0.050	0.040
Intestino grueso inferior	0.036	0.029
Pared corazón	0.004	0.005
Riñones	0.018	0.015
Ovarios	0.014	0.011
Testículos	0.003	0.003
Vejiga	0.018	0.014
Cuerpo entero	0.004	0.003
Dosis efectiva equivalente (mSv/MBq)	0.014	0.012

Manual de Radiofarmacia, Eds Diaz Santos de J. Mallol 2008 pag 131-134